

# Tüm Yönleriyle PSORİASİS

## Editörler

Erkan ALPSOY • Tülin ERGUN • Neslihan ŞENDUR

## Editör Yardımcıları

Esra ADIŞEN • Didem Didar BALCI • Müge GÜLER ÖZDEN







TÜRK DERMATOLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI  
No: 7

# Tüm Yönleriyle **PSORİASİS**

## Editörler

**Erkan ALPSOY**

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye*

**Tülin ERGUN**

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

**Neslihan ŞENDUR**

*Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Aydın, Türkiye*

## Editör Yardımcıları

**Esra ADIŞEN**

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*

**Didem Didar BALCI**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği,  
İzmir, Türkiye*

**Müge GÜLER ÖZDEN**

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Samsun, Türkiye*

**MAYIS 2020**



# Tüm Yönleriyle PSORİASİS

ISBN: 978-605-06264-0-7

**Basım Tarihi:** Galenos Yayınevi, İstanbul, Mayıs 2020

Kitabı hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirildiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Bu durum özellikle yeni ve az kullanılan ilaçlar için geçerlidir. Tüm ilaç tedavileri, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kitabın amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir.

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Türk Dermatoloji Derneği, Editörler, Yönetim Kurulu ve Yayımcı kitaptaki hatalardan veya bilgilerin kullanımından doğacak olan sonuçlardan dolayı sorumluluk kabul etmez.

Tüm hakları saklıdır.

Bu kitabın hiçbir bölümü Türk Dermatoloji Derneği'nden yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

## Yayına Hazırlık

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Molla Gürani Mh. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade, İstanbul, Türkiye

**Tel.:** +90 212 621 99 25 **Faks:** +90 212 621 99 27

info@galenos.com.tr - www.galenos.com.tr **Yayıncı Sertifika No:** 14521

## Baskı

**Basım Yeri:** Üniform Basım San. ve Turizm Ltd. Şti.

Matbaacılar Sanayi Sitesi 1. Cad. No: 114 34204 Bağcılar, İstanbul, Türkiye

**Telefon:** +90 (212) 429 10 00 **Sertifika No:** 42419



Türk Dermatoloji Derneği (TDD) Psoriasis alışma Grubu Yürütme Kurulu olarak Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu'nda 23 Kasım 2017'de gerçekleştirdiğimiz toplantıda aldığımız kararlardan biri psoriasis kitabı yazmaktı. Gerekçemiz, Türkiye'de psoriasis hastalarını takip ve tedavi eden meslektaşlarımızıya yönelik güncel bir başucu kaynağı oluşturmaya katkıda bulunmaktı. Bu amaçla konu başlıklarında deneyimli yazarlarla birlikte çalışarak bütüncül bir yaklaşımla psoriasis tüm yönleri ile bu kitapta ele almak istedik.

Bu amaçla yaptığımız ilk çalışma kitabın içeriğini hazırlamak oldu. İçeriği belirlerken, temel psoriasis başlıklarının yanı sıra, günlük pratiğimizde karşılaşabileceğimiz hasta örneklerinden de yararlanmaya çalıştık.

TDD Psoriasis alışma Grubu Yürütme Kurulu olarak bu projeyi diğer projelerimizde de olduğu gibi şeffaf bir şekilde düzenleyerek TDD Psoriasis alışma Grubu'nda yer alan tüm meslektaşlarımızla paylaştık. Daha sonra bu projede yer almak isteyen gönüllülerin öneri, katkı ve/veya eleştirilerini aldık. Ayrıca, Ulusal Dermatoloji Kongresi'nde 18 Ekim 2018 günü kitapta yazar olmak istediğini belirten değerli meslektaşlarımızla bir araya geldik. Kitabın adı, editörleri, konu başlıkları ve bu başlıklarda görev alacak yazar/yazarların belirlenmesinde izlenecek yöntem, kitap bölümlerinin içeriği ve uzunluğu, kitabın yaklaşık basım tarihi gibi birçok konuda birlikte önemli kararlar aldık.

Bu kararlar doğrultusunda Editörler olarak hızla çalışmaya başladık. Gerek yüzyüze gerekse e-mail ile yazışarak içerik ve yazarlarla, ilgili çalışmaları yapıp, kitap yazım kılavuzuna son şeklini verdik. Her bir başlığın, okuyucu kitlesinin günlük klinik pratiğinde yer edinebilmesi için kısa ve özlü bir şekilde yazılması, güncel bilgileri içermesi ve uygun başlıklarda basamaklı yaklaşımların önerilmesinin son derece önemli olduğunu tüm yazarlarla paylaştık. Konu başlıklarını yazarken sadece literatürü özetlemek yerine, genel literatürü tümüyle özümseyip, damıtıp, kişisel deneyimlerimizi de katarak kabul gören sonuçları öne çıkarmamız gerektiğini belirttik. Bu içi yaparken konu başlığındaki eksikleri, yanlılıkları ve ölkemiz koşullarını mutlaka gözetmemiz gerektiğini özellikle vurguladık. Editörler olarak bu amaçları yerine getirebildiğimiz ölçüde kitabın okuyucu kitlesinin günlük klinik pratiğinde bir

# ÖNSÖZ

farklılık yaratacağını, yer edinebileceğini ve psoriasis için başucu kaynağı olacağını düşündüğümüz için titiz bir çalışmayla bu anlayışın dışına çıkan yazılar için gerekli düzeltmeleri önermeye çalıştık.

Sonuç olarak; "Tüm Yönleriyle Psoriasis" kitabı ile kendi alanlarında deneyimli yazarların katkıları ve olabildiğince bütüncül bir yaklaşımla sizlere psoriasis aktarmaya çalıştık. Bu kitabın siz değerli okuyucu kitlesinin günlük klinik pratiğinde bir farklılık yaratması, yer edinebilmesi ve psoriasis için başucu kaynağı olması bu çalışmaya katkı veren tüm yazarların ortak dileğidir.

**"Tüm Yönleriyle Psoriasis" kitabı Editörleri**

**Erkan Alpsoy**

**Tülin Ergun**

**Neslihan Şendur**

**Esra Adışen**

**Didem Didar Balcı**

**Müge Güler Özden**



**BÖLÜM 1**

<b>HASTALIĞIN TARİHSEL SÜRECİ VE TANIMLANMASI</b> .....	3
NESLİHAN ŞENDUR	

**BÖLÜM 2**

<b>EPİDEMİYOLOJİ</b> .....	9
SAVAŞ YAYLI, LEYLA BAYKAL SELÇUK	

**BÖLÜM 3**

<b>ETİYOPATOGENEZ</b> .....	19
<b>A. PSORİASİS ETİYOPATOGENEZİNDE GÜNCEL BİLGİLER</b> .....	19
TÜLİN ERGUN	
<b>B. PSORİASİS VE SPONDİLOARTROPATİLERİN ORTAK PATOGENEZİ</b> .....	30
HANER DİRESKENELİ	

**BÖLÜM 4**

<b>KLİNİK (TANIM, KLİNİK ÖZELLİKLER, AYIRICI TANI)</b> .....	39
<b>A. PLAK TİPİ PSORİASİS (PSORİASİS VULGARİS)</b> .....	39
<b>I. KRONİK PLAK PSORİASİS</b> .....	39
ERKAN ALPSOY	
<b>II. GUTTAT PSORİASİS</b> .....	47
RAFET KOCA	
<b>III. ERİTRODERMİK PSORİASİS</b> .....	52
KAMER GÜNDÜZ	
<b>IV. PALMOPLANTAR PSORİASİS (PALMOPLANTAR PLAK PSORİASİS, PALMOPLANTAR PÜSTÜLER PSORİASİS, AKRODERMATİTİS KONTİNUA)</b> .....	58
ESRA ADIŞEN	
<b>B. YAYGIN PÜSTÜLER PSORİASİS</b> .....	67
ERKAN ALPSOY	
<b>C. İNVERS VE GENİTAL PSORİASİS</b> .....	75
TÜLİN ERGUN	
<b>D. TIRNAK PSORİASİSİ</b> .....	78
TUBANUR ÇETİNARSLAN, AYLİN TÜREL ERMERTCAN	
<b>E. EKLEM PSORİASİSİ (PSORİYATİK ARTRİT)</b> .....	89
MEHMET PAMİR ATAGÜNDÜZ	

# İÇİNDEKİLER

## BÖLÜM 5

<b>PSORİASİS HİSTOPATOLOJİSİ.....</b>	<b>101</b>
SELDA PELİN KARTAL, AYSUN GÖKÇE	

## BÖLÜM 6

<b>DERMOSKOPIK BULGULAR .....</b>	<b>109</b>
ERCAN ARCA	

## BÖLÜM 7

<b>PSORİASİS ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BU AMAÇLA KULLANILAN ÖLÇEKLER .....</b>	<b>123</b>
TÜLİN ERGUN	

## BÖLÜM 8

<b>PSORİASİSDE YAŞAM KALİTESİ VE BU AMAÇLA KULLANILAN ÖLÇEKLER.....</b>	<b>131</b>
MUALLA POLAT, AYŞENUR ŞAM SARI	

## BÖLÜM 9

<b>PSORİASİSE EŞLİK EDEBİLEN HASTALIKLAR VE YÖNETİMİ .....</b>	<b>143</b>
MUALLA POLAT, ASLI ŞAHİN	

## BÖLÜM 10

<b>PSORİASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ.....</b>	<b>165</b>
<b>A. YEREL TEDAVİ SEÇENEKLERİ .....</b>	<b>165</b>
<b>I. SALİSİLİK ASİT .....</b>	<b>165</b>
İBRAHİM HALİL YAVUZ, GÖKNUR ÖZAYDIN YAVUZ	
<b>II. NEMLENDİRİCİLER.....</b>	<b>170</b>
SERAP GÜNEŞ BİLGİLİ, GÖKNUR ÖZAYDIN YAVUZ	
<b>III. KATRAN.....</b>	<b>174</b>
İBRAHİM HALİL YAVUZ, GÖKNUR ÖZAYDIN YAVUZ	
<b>IV. ANTRALİN.....</b>	<b>179</b>
SERAP GÜNEŞ BİLGİLİ, İBRAHİM HALİL YAVUZ	
<b>V. TOPİKAL KORTİKOSTEROİDLER .....</b>	<b>184</b>
GÖKHAN ŞAHİN, MÜGE GÜLER ÖZDEN	
<b>VI. D VİTAMİNİ ANALOGLARI.....</b>	<b>191</b>
DİDEM DİDAR BALCI, İŞİL GÖĞEM İMREN	

VII. TAKROLİMUS VE PİMEKROLİMUS .....	199
BİLGE FETTAHLIOĞLU KARAMAN	
VIII. TAZAROTEN.....	204
ESRA ADIŞEN	
<b>B. FOTO (KEMO) TERAPİ SEÇENEKLERİ .....</b>	<b>211</b>
<b>I. ULTRAVİOLE B (GENİŞ VE DAR BANT).....</b>	<b>211</b>
ERCAN ARCA	
<b>II. PSORALEN VE ULTRAVİOLE A (YEREL VE SİSTEMİK).....</b>	<b>221</b>
ERCAN ARCA	
<b>III. HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ .....</b>	<b>230</b>
FİLİZ TOPALOĞLU DEMİR	
<b>C. SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ.....</b>	<b>237</b>
<b>I. GELENEKSEL TEDAVİLER VE DİĞERLERİ .....</b>	<b>237</b>
1. METOTREKSAT .....	237
ESRA ADIŞEN, AYL GÜLEKON	
2. SİKLOSPORİN.....	244
GÜRSOY DOĞAN	
3. ASİTRETİN .....	257
AYŞE SERAP KARADAĞ	
4. FUMARİK ASİT .....	277
FİLİZ TOPALOĞLU DEMİR	
5. APREMİLAST .....	286
NESLİHAN ŞENDUR	
<b>II. BİYOLOJİKLER .....</b>	<b>291</b>
1. BİYOLOJİK TEDAVİYE ALINACAK HASTALARIN HAZIRLANMASI .....	291
AYŞE AKMAN KARAKAŞ	
2. TNF- $\alpha$ İNHİBİTÖRLERİ.....	296
2.1. ETANERSEPT .....	296
ALGÜN POLAT EKİNCİ, GONCAGÜL BABUNA KOBANER	
2.2. İNFLİKSİMAB .....	312
GONCAGÜL BABUNA KOBANER, ALGÜN POLAT EKİNCİ	

# İÇİNDEKİLER

2.3. ADALİMUMAB.....	332
GÜRSOY DOĞAN	
2.4. SERTOLİZUMAB PEGOL .....	341
SELMA EMRE	
3. IL-17 İNHİBİTÖRLERİ.....	347
3.1. SEKUKİNUMAB .....	347
MÜGE GÜLER ÖZDEN	
3.2. İKSEKİZUMAB.....	354
MÜGE GÜLER ÖZDEN	
3.3. BRODALUMAB .....	359
GÜNSELİ ŞEFİKA PANCAR, HİLAYDA KARAKÖK GÜNGÖR, MÜGE GÜLER ÖZDEN	
4. IL-23 İNHİBİTÖRLERİ (USTEKİNUMAB, GUSELKUMAB, RİSANKİZUMAB, TİLDRAKİZUMAB).....	369
DİDEM DİDAR BALCI	
5. BİYOBENZERLER .....	384
NİDA KAÇAR, İŞİL GÖĞEM İMREN	
III. GELECEKTEKİ TEDAVİLER .....	397
BİLAL DOĞAN	
IV. DİĞERLERİ.....	406
DİDEM DİDAR BALCI	

## BÖLÜM 11

<b>TEDAVİ.....</b>	<b>417</b>
<b>A. KRONİK PLAK PSORİASİSDE TEDAVİ .....</b>	<b>417</b>
TÜLİN ERGUN	
<b>B. GUTTAT PSORİASİSDE TEDAVİ.....</b>	<b>425</b>
RAFET KOCA	
<b>C. ERİTRODERMİK PSORİASİS TEDAVİSİ .....</b>	<b>434</b>
MURAT BORLU	
<b>D. SAÇLI DERİ PSORİASİSİNDE TEDAVİ .....</b>	<b>442</b>
SEVDA ÖNDER, MÜGE GÜLER ÖZDEN	

<b>E. PALMOPLANTAR PSORİASİSDE TEDAVİ</b> .....	450
DİDEM DİDAR BALCI	
<b>F. İNVERS VE GENİTAL BÖLGE PSORİASİSİNDE TEDAVİ</b> .....	461
KAMER GÜNDÜZ	
<b>G. PÜSTÜLER PSORİASİSDE TEDAVİ</b> .....	465
PERİHAN ÖZTÜRK, HÜLYA NAZİK, KAMİL MÜLAYİM	
<b>H. TIRNAK PSORİASİSİNDE TEDAVİ</b> .....	481
PELİN DOĞA ÜSTÜNER	

## **BÖLÜM 12**

<b>ÇOCUKLUK DÖNEMİ PSORİASİSİ VE TEDAVİSİ</b> .....	499
ZEYNEP TOPKARCI, NESLİHAN ŞENDUR	

## **BÖLÜM 13**

<b>YAŞLILIK DÖNEMİ PSORİASİSİ VE TEDAVİSİ</b> .....	527
ERKAN ALPSOY	

## **BÖLÜM 14**

<b>PSORİASİSDE KOMBİNASYON TEDAVİLERİ, TEDAVİLER ARASI GEÇİŞ VE ARDIŞIK TEDAVİLER</b> .....	535
NESLİHAN ŞENDUR	

## **BÖLÜM 15**

<b>ÖZELLİKLİ HASTA GRUPLARINDA TEDAVİ ALGORİTMALARI</b> .....	545
ERKAN ALPSOY	

## YAZARLAR

### **Prof. Dr. Esra ADIŞEN**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**E-posta:** eozsoy@gazi.edu.tr

### **Prof. Dr. Ayşe AKMAN KARAKAŞ**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

**E-posta:** aakman@akdeniz.edu.tr

### **Prof. Dr. Erkan ALPSOY**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

**E-posta:** ealpsoy@akdeniz.edu.tr

### **Prof. Dr. Ercan ARCA**

Güven Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

**E-posta:** ebarca66@yahoo.com

### **Prof. Dr. Mehmet Pamir ATAGÜNDÜZ**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakóltesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** pamir.atagunduz@gmail.com

### **Uzm. Dr. Goncagül BABUNA KOBANER**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakóltesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** goncagulbabuna@yahoo.com

### **Dr. Öğr. Üyesi, Leyla BAYKAL SELÇUK**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

**E-posta:** leylabaykalktu.edu.tr

### **Prof. Dr. Murat BORLU**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

**E-posta:** muratborlu@erciyes.edu.tr

**Uzm. Dr. Tubanur ÇETİNARSLAN**

Manisa Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Manisa, Türkiye

**E-posta:** t\_sarmis@windowslive.com

**Doç. Dr. Didem Didar BALCI**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

**E-posta:** didemaltiner@yahoo.com

**Prof. Dr. Haner DİRESKENELİ**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** hanerdireskeneli@gmail.com

**Prof. Dr. Bilal DOĞAN**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** gatadermdogan@yahoo.com

**Prof. Dr. Gürsoy DOĞAN**

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

**E-posta:** gdogan@mu.edu.tr

**Prof. Dr. Selma EMRE**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**E-posta:** dr\_semre@yahoo.com

**Prof. Dr. Tülin ERGUN**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** tulinergun@gmail.com

**Doç. Dr. Bilge FETTAHLIOĞLU KARAMAN**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

**E-posta:** bilgef@hotmail.com.tr

## YAZARLAR

### Dr. Işıl GÖĞEM İMREN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Denizli, Türkiye

### Uzm. Dr. Aysun GÖKÇE

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: pelin@dr.com

### Prof. Dr. Ayla GÜLEKON

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: gulekona@gazi.edu.tr

### Prof. Dr. Müge GÜLER ÖZDEN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Samsun, Türkiye

E-posta: mgulerozden@hotmail.com

### Prof. Dr. Kamer GÜNDÜZ

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Manisa, Türkiye

E-posta: kamergunduz@gmail.com

### Prof. Dr. Serap GÜNEŞ BİLGİLİ

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

E-posta: drserapgunes@yahoo.com

### Prof. Dr. Nida KAÇAR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Denizli, Türkiye

E-posta: n\_gelincik@yahoo.com

### Doç. Dr. Ayşe Serap KARADAĞ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

E-posta: karadagaserap@gmail.com



**Dr. Öğr. Üyesi, Hilayda KARAKÖK GÜNGÖR**

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

**E-posta:** hilaydagungor@gmail.com

**Doç. Dr. Selda Pelin KARTAL**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

**E-posta:** pelin@dr.com

**Prof. Dr. Rafet KOCA**

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

**E-posta:** rafkoca@yahoo.com

**Dr. Öğr. Üyesi, Kamil MÜLAYİM**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

**E-posta:** mkmulayim@ksu.edu.tr

**Dr. Öğr. Üyesi, Hülya NAZİK**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

**E-posta:** hulyanazik@ksu.edu.tr

**Dr. Öğr. Üyesi, Sevda ÖNDER**

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

**E-posta:** sevdaonder@odu.edu.tr

**Doç. Dr. Göknur ÖZAYDIN YAVUZ**

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

**E-posta:** goknuryavuzyu.edu.tr

**Prof. Dr. Perihan ÖZTÜRK**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

**E-posta:** drperihanozturk@hotmail.com

## YAZARLAR

### Doç. Dr. Günseli Şefika PANCAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği,  
Samsun, Türkiye

**E-posta:** drgunselisefika@hotmail.com

### Prof. Dr. Mualla POLAT

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Bolu, Türkiye

**E-posta:** polatmualla@gmail.com

### Doç. Dr. Algün POLAT EKİNCİ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

**E-posta:** algunekinci@yahoo.com

### Uzm. Dr. Aslı ŞAHİN

İzzet Baysal Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Bolu, Türkiye

### Dr. Öğr. Üyesi, Gökhan ŞAHİN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Samsun, Türkiye

### Dr. Ayşenur ŞAM SARI

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Bolu, Türkiye

### Prof. Dr. Neslihan ŞENDUR

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Aydın, Türkiye

**E-posta:** neslihansendur@yahoo.com

### Doç. Dr. Filiz TOPALOĞLU DEMİR

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

**E-posta:** filizsvet@yahoo.com

**Uzm. Dr. Zeynep TOPKARCI**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** ztopkarc@yahoo.com

**Prof. Dr. Aylin TÜREL ERMERTCAN**

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Manisa, Türkiye

**E-posta:** draylinturel@hotmail.com

**Doç. Dr. Pelin Doğa ÜSTÜNER**

Demiroęlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Florence Nightingale Hastanesi,  
Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** pelindogaustuner@gmail.com

**Doç. Dr. İbrahim Halil YAVUZ**

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

**E-posta:** ihalilyavuz@gmail.com

**Prof. Dr. Savaş YAYLI**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Trabzon, Türkiye

**E-posta:** savasyayli@gmail.com

*\*Yazarlar soyisimlerine göre sıralanmıştır.*





**HASTALIĞIN TARİHSEL SÜRECİ VE  
TANIMLANMASI**



# HASTALIĞIN TARİHSEL SÜRECİ VE TANIMLANMASI

## NESLİHAN ŞENDUR

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Aydın, Türkiye

Psoriasis muhtemelen insanlık kadar eski bir hastalıktır. Deri hastalıklarının birçoğunun adı antik çağlara kadar uzanmaktadır. Lepra, liken, pemfigus, vitiligo, lupus, psoriasis gibi deri hastalıkları örtüşen bulguları nedeniyle yıllar boyu birbirleri ile karıştırılmış, tanımlanmaları uzun sürmüştür. Psoriasis ile ilgili bilinmeyenlerin çokluğu çok eski yıllardan beri kafa karışıklığına neden olmuştur. Günümüze kadar gelen süreçte yapılan araştırmalar, çeşitli verilerin elde edilmesine, patogenezi ve tedavi seçeneklerinde gelişmelere neden olmuştur. Halen devam eden araştırmalar bu bilmece hakkında daha fazla bilgi sahibi olmamızı sağlayacaktır.

Psoriasis ile ilgili ilk tanımlamalar Hipokrat ve Celsus tarafından yapılmıştır. Ancak hastalık için özgül bir terim kullanılmamıştır. Psoriasisın yol hikayesinde günümüze aktarılanların ilk 2000 yıl, sonraki 200 yıl ve son 20 yıllık bir süreçte yoğunlaştığı görülmektedir.<sup>1</sup> İlk yazılı kanıtlar 3000-5000 yıl öncesinde, Mezopotamya'daki Sümer, Asur ve Babil kil tabletlerine dayanmaktadır.<sup>1,2</sup> Deri hastalıkları Mezopotamya hekimlerince bilinmekle birlikte kesinlikle psoriasis ile ilgili bilgileri içermemektedir. Firavunların Mısırında ise her organ için bir hekim olduğu bildirilmekte, büyüdü törenlerle çok sayıda ilaç kullanıldığı anlatılmaktadır. Bununla birlikte Mısırlıların tıbbi papirüslerinde de psoriasis ile ilgili bir bilgiye rastlanılmamıştır.

Psoriasisın tarihçesi tıbbın başlangıcına kadar uzanmaktadır. Yunan biliminin altın çağında batı tıbbının babası Hipokrat, ilahi ve dini işlemlerden ayrı hastalık için "psora" kelimesini kullandı. Bu göz kapağı ve genital bölgede kaşıntılı deri bulgularını anlatmaktaydı. Hastalık ilk olarak Hipokrat (M.Ö. 460-377) tarafından tanımlanmış ve ölümünden 100 yıl sonra Alexandria tarafından yayınlamıştır.<sup>3</sup>

Hipokrat, psoriasis için psora ve lepra terimlerini kullandıktan sonra 1. yüzyılda Cornelius Celsus (M.Ö. 25 - M.S. 45) tarafından tanımlanmıştır. "De re Medica libri octo"da tırnaklar ve ekstremitelerin derisinde görülen bulgular impetigo (Latince impeto: saldırmak) olarak tanımlandı. Hastalık kükürt ve zift ile tedavi edildi. İlginç olarak Celsus psora, psoriasis, lepra kelimelerini kullanmadı.<sup>1-5</sup>

Bir başka Romalı ansiklopedist Pliny, "Naturalis historia" kitabında psora kelimesini kullanmış, ancak hastalığı iyi tarif edememiştir.<sup>3</sup>

Bazı Roma imparatorlarının doktoru olan Pergamon'lu Galen (M.S. 131-201), ilk kez Yunanca psora: Kaşıntı sözcüğünü kullanarak bu hastalıktan söz etmiştir. Ancak muhtemelen seboreik dermatit olan göz kapakları ve skrotumun kaşıntılı, skuamli lezyonlarını psora olarak isimlendirmişti.

Antik dünyanın büyük doktorlarının el yazmalarında psoriasis ile ilgili çok az bilgi bulunmaktadır. Muhtemelen deri, vücudun diğer organlarını bir arada tutan bir ağ gibi değerlendirilmişti. Yakın zamanda Karl Holubar, eski yazarların eserlerinde psoriasis kelimesinin anlamı ve klinik bir tarifinin olmadığını yazmıştır.<sup>4</sup>

Psoriasis hakkında bilinenler Willan'dan önceki zaman için oldukça spekülatiftir. Verilerin yalnızca son 200 yıl boyunca güvenilir bir şekilde aktarıldığı kabul edilir. R. Willian (1757-1812) bu hastalığın psoriasis olduğunu belirtmiş, ancak, lepradan ayırımını yapamamıştır. Antik dönemlerden bu yana bilinmekle birlikte psoriasisin ayrı bir klinik antite olarak tanımlanması 19. yüzyıl başlarına rastlamaktadır. 18. yüzyıla kadar psoriasis, lepranın bir formu olarak kabul edilmiştir.<sup>5,6</sup>

R. Willian, 1798'de psoriasis ve leprayı "lepra greacorum" ve "psoralepra" adlarıyla iki ayrı antite olarak tanımlamıştır. 1841'de Viyana'lı bir dermatolog olan Ferdinand von Hebra (1816-1880) bu ayrımı yaparak, psoriasisin ayrı bir hastalık olarak sınıflandırmıştır.<sup>7</sup> 1841'de hastalığın tek bir antite olduğunu bildirmiş ve 'psoriasis' ismini bu özel hastalığa veren ilk kişi olmuştur.<sup>8</sup>

Hastalığın sınıflandırılması 19. yüzyılda devam etmiştir. Hebra ve Austpitz tarafından hastalığın fizyopatolojisi tariflenmiş, 1822'de Alibert eklem deformiteleri ve eşlik eden hastalıkları açıklamıştır. Besnier tarafından bu durum "arthritis psoriatika" olarak isimlendirilmiştir. Daha sonraları Charles Bourdillon (1888) ve Erasmus Wilson psoriasisin romatolojik bir hastalık ve gut ile birlikteliğini tanımlamıştır.

Leo von Zumbusch (1884-1940) 1910'da "psoriasis püstülosa generalisata", daha sonra da Barber-Königsbeck'in palmoplantar psoriasis, psoriasis varyantları olarak tarif edilmiştir.<sup>5</sup>

Bazı otörler de hastalığın tanısına yardımcı bulguları (fenomenler, işaretleri) tanımladılar. Heinrich Köbner (1838-1904) 1872'de Köbner fenomenini, Henrich Auspitz (1835-1886) psoriyatik lezyonlarda Austpitz fenomenini tanımladı. Daha sonraki yıllarda Hebra, Unna ve William Munro stratum korneumda mikroabseleri (mikropüstüller) ve nötrofilleri gösterdiler.

20. yüzyılda tedavi edilen psoriyatik plakların çevresindeki "Woronoff halkası" tarif edilmiştir. 1927'de püstüler psoriasisde Kogoj'un spongiform püstülü ultramikroskopik



araştırmalarda gösterilmiştir. 20. yüzyılın ikinci yarısında, van Scott ve Ekel psoriyatik hastalarda sağlıklı kişilere göre epidermiste hücre sirkülasyonunun 27 günden dört güne kısaldığını göstermişlerdir.

20. yüzyılda bazı otörler de genetik faktörleri araştırdılar ve kromozom yapılarındaki (PSOR1-PSOR10) farklılıkları, multi genleri ve hastalığın multifaktöriyel özellikler içerdiğini vurgulamışlardır.<sup>8-10</sup> İmmünolojik ve genetik araştırmalar hala hızla devam etmektedir.

Psoriasis tedavisindeki tarihsel süreçte çeşitli tedavilerin uygulandığını yine yazılı kaynaklardan öğrenmekteyiz. Geçmişten günümüze tedavi seçenekleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir.<sup>1</sup>

Tedavideki tarihsel akışta, artık günümüz tedavilerinde yer almayan arsenik ve cıvanın sadece sifilizde değil, psoriasisde de kullanıldığını, %1 arsenik içeren Fowler'in solüsyonun etkili olduğunun bildirildiğini görmekteyiz. Romatoid artritli hastalarda etkili bulunan aminopterin (metotreksat) psoriasis tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayını 1972'de almıştır. Organ transplantasyonunda kullanılan siklosporin,

**Tablo 1. Geçmiş yıllardan günümüze psoriasis tedavi seçenekleri**

Eber'in papirüsleri (M.Ö. 1500)	Topikal kedi ve köpek dışkısı
Galen	Engerek suyu, kömür katranı
Daniel Turner 1723	Galen'in ilacı (topikal kaynatılmış engerek suyu ve amonyaklı cıva)
Balmanno Squire 1876	Krisarubin (goa tozu)
Thomas Fowler	Potasyum arsenik solüsyonu
Thomas Gridlestone 1806	Fowler'in solüsyonu
E. Tipp 1869	Subkütan arsenik asit enjeksiyonu
Hebra ve Kaposi	Asitik tabletler
Avrupa'da 1900	Röntgen tedavisi
1933	Düşük yağ diyeti
Sulzberger 1950	Kortikosteroidler
1970-1990	UVA ve PUVA
1990'lar	Vitamin D3
1990-2000	İmmünolojik tedavi modelleri
1993-2011 Tsankov	Rifampisin
1940'lar	Reinoidler
1990'lar	Etretinat ve deriveleri
2000'li yıllar	Biyolojikler
UVA: Ultraviyole A, PUVA: Psoralen ultraviyole A	

metotreksatta olduğu gibi romatoid artritli hastalarda etkin bulunduktan sonra psoriasisli hastalarda da kullanılmaya başlamış ve bu hastalık için FDA onayını 1997 yılında almıştır. Benzer şekilde günümüzde tedavideki yerlerini koruyan retinoidlerin ilk kez 1940'larda sentetik topikal retinoidler olarak kullanıldığını, ikinci jenerasyon retinoidlerin, etretinat ve derivesi asitretinin 1990'lı yıllarda antipsoriyatik aktiviteleri nedeni ile tedavide kullanılmaya başlandığı belirtilmektedir.<sup>11,12</sup>

Psoriasisin tarihsel sürecinin anlatıldığı makalede bölgesel özel bir tedavi yöntemi olarak ülkemizde bulunan Sivas-Kangal balıklı gölden de söz edilmektedir. Özçelik ve ark.<sup>13</sup> 2000 yılında yayınladıkları çalışmalarında psoriasis tedavisinde etkili bulunan Kangal kaplıcalarından söz etmektedirler.<sup>1</sup>

Sonuç olarak, insanlık tarihi ile birlikte var olduğu düşünülen psoriasis, hala günümüzde de gizemini korumaktadır. Hastalığın yüzyıllardır adım adım tanımlanmasında, etiopatogenezinde, genetik, immünolojik özelliklerin araştırılmasında önemli bir yol alındığı görülmektedir. Eski çağlardan günümüze aktarılan bilgiler, özellikle tedavi yaklaşımında tartışılmaz bir şekilde antik dönemden günümüze ciddi aşamalar kaydedildiğini göstermektedir. Tanı ve tedavi açısından en büyük ve hızlı gelişme 20. yüzyılın ikinci yarısında ve bulunduğumuz yıllarda olmuştur. Ancak psoriasis hala bilinmeyenleri çok olan ve gizemini koruyan bir hastalıktır.

## Kaynaklar

1. Burg G, Geiges M. Lepra vulgaris. History of psoriasis. J Turk Acad Dermatol. 2014;8:1-14.
2. Radbill SX. Pediatric dermatology in Antiquity: (part1). Intern J Dermatol. 1975;14:363-8.
3. Stokar E, Goldenberg G. The history of psoriasis. Psoriasis Forum, 2014;20:152-6.
4. Holubar K. Psoriasis-100 years ago. Dermatologica. 1990;180:1-4.
5. Brajac I, Gruber F. History of psoriasis, Psoriasis-A systemic disease, Dr. Jose O'Daly (Ed), 2012, Available from: <https://www.intechopen.com/books/psoriasis-a-systemic-disease/psoriasis-history-definition-and-treatment-through-centuries>
6. Holubar K. Psoriasis and parapsoriasis: since 200 and 100 years, respectively. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2003;17:126-7.
7. Güneş AT, Altın D. Psoriasisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2005;1:1-4.
8. Sanchez F. The genetic of psoriasis susceptibility. G It Dermat Venereol. 2007;142:489-501.
9. Henseler T, Christopher E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol. 1985;13:450-6.
10. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. J Am Acad Dermatol. 2002;46:1-23.
11. Weinberg J. Treatment of psoriasis. In: Parnham M, Bruinvels J. Milestones in drug therapy. 2008. e-ISBN 978-3-7643-7724-3.
12. Prodanovic E, Korman N. Traditional systemic therapy I: In: Weinberg JM. Methotrexate and cyclosporine, in treatment of psoriasis. Switzerland: Birkhauser; 2008:103-20.
13. Özçelik S, Polat HH, Akyol M, Yalçın AN, Özçelik D, Marufihah M. Kangal hot spring with fish and psoriasis treatment. J Dermatol. 2000;27:386-90.



EPİDEMİYOLOJİ



# EPİDEMİYOLOJİ

## SAVAŞ YAYLI, LEYLA BAYKAL SELÇUK

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Trabzon, Türkiye

Psoriasis, kronik inflamatuvar bir hastalık olup tam kür sağlanamayan önemli bir halk sağlığı sorunudur.<sup>1</sup> Hastalığın dünya genelinde 125 milyondan fazla kişiyi etkilediği, ülkemizde ise bu sayının 1 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir.<sup>2,3</sup>

### Sıklık, Yaş ve Cinsiyet Dağılımları

Dünya genelinde hastalığın sıklığı, ülke ve etnik gruplara göre değişkenlik göstermektedir. Güncel sistematik bir derlemede, Michalek ve ark.<sup>4</sup>, dünya genelindeki 76 çalışmada erişkinlerdeki psoriasis prevalansını %0,51 ile %11,43, çocuklardaki prevalansı ise %0 ile %1,37 arasında bildirmişlerdir. Bu veriler, 20 ülkeden gelmektedir ki, bu da oldukça geniş bir coğrafyada psoriasis sıklığının halen net olarak bilinmediğini göstermektedir. Bir başka yakın tarihli sistematik derleme, batı ülkelerindeki psoriasis prevalansını %2-4 olarak belirtmektedir.<sup>5</sup> Ne yazık ki bu iki çalışmada da, ülkemizden herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Hastalığın tüm yaş gruplarında insidansına ilişkin yalnızca üç çalışma mevcuttur. Bunlardan Hollanda'da gerçekleştirilen bir çalışma<sup>6</sup> psoriasis insidansını 100.000'de 120-130 olarak bildirirken, İngiltere çalışması<sup>7</sup> 100.000'de 140, ABD çalışması<sup>8</sup> 100.000'de 60,4 olarak belirlemiştir.

Tekrar hastalığın prevalansına dönersek, literatürde ülkemizde psoriasis prevalansı ile ilgili iki toplum tabanlı çalışma bulunmaktadır. Bunların en günceli ve geniş kapsamlısı, kliniğimizce gerçekleştirilen çalışmadır. Türkiye'deki en geniş nüfusu kapsayan çalışmamızda, Trabzon ilindeki psoriasis prevalansı erişkin nüfusta %1,1 olarak saptanmıştır. 7.885 kişilik erişkin örneklem grubunda 87 psoriasis hastası belirlediğimiz çalışmamızda, kadınlar arasında hastalığın prevalansı %1,2, erkekler arasında ise %1 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızın diğer önemli bulguları ise psoriasis hastalarında, ailede psoriasis varlığının %18,3 olarak bulunması ve aile öyküsünde psoriasis varlığının hastalık riskini 8 kat artırdığının saptanmasıdır.<sup>9</sup> Ülkemizde gerçekleştirilen ve Serdaroğlu ve ark.<sup>10</sup>, Bolu'nun Mudurnu ilçesinde, tüm ilçe nüfusunu gözden geçirerek yaptıkları çalışmada ise, 8.502 kişide tüm yaş gruplarındaki psoriasis prevalansı %0,5 olarak saptanmıştır.

Dünyadaki sıklık verileri incelendiğinde, psoriasis en sık olarak bildirildiği coğrafyanın İskandinavya, ülkenin ise Norveç olduğu gözlenir. 2008'de, 20–79 yaş aralığındaki erişkin nüfusta "hasta bildiri" yöntemine dayanan çalışmanın prevalans verisi %11,43'tür.<sup>11</sup> Norveç'te daha önce bildirilen 3 çalışmanın prevalans verileri de %4–6 aralığındadır.<sup>12–14</sup> Genetik özelliklerin prevalansa etkisi bilinmektedir, ancak ekvatorun uzak, özellikle kuzey ülkelerinde, soğuk iklim nedeniyle bir prevalans artışı, ekvatora yaklaşıldıkça ise sıcak Afrika ve Asya ülkelerinde prevalansta azalma dikkat çekicidir.<sup>5</sup> Kuzey ülkelerine benzer prevalansın Avusturalya'dan bildirilen iki çalışmada da, %4,5 ve %6,6 olarak saptanması, yine bu anlamda dikkate değerdir.<sup>15,16</sup> Ekvator etkisi tam olarak açıklanamasa da, coğrafik prevalans farklılıklarını açıklayabilecek üçüncü bir faktör de, çevresel antijen maruziyetlerindeki farklılıklar olacaktır.<sup>5</sup>

Michalek ve ark.<sup>4</sup> derlemesinde, erişkin yaş grubundaki tüm çalışmalar Avrupa ve Amerika kıtalarındandır. Asya ve Afrika'dan tüm yaş gruplarındaki prevalans verileri gözden geçirildiğinde, Çin, Sri Lanka, Mısır, Tunus, Tanzanya gibi ülkelerde %0,09 ile %0,57 arasında bildirilen prevalans değerleri Avrupa, ABD ve Avustralya verilerinden belirgin derecede düşüktür.<sup>17,18</sup> Bu farklılık, genetik ve iklim gibi çevresel faktörlerin temel nedenler olduğunu düşündürse de, bu verilerin psoriasis daha az görüldüğü çocuk yaş grubunu da kapsayan tüm yaş verileri olduğu gözden kaçırılmamalıdır.

Trabzon çalışmamız ve Mudurnu çalışmasının sonuçları dikkate alındığında, Türkiye'deki psoriasis prevalansının Kuzey Avrupa, ABD ve Avustralya kadar yüksek olmadığı savunulabilir. Sırasıyla %1,1 ve %0,5'lik prevalans değerleri, ortalama sıklığın %2–4 arasında değiştiği Kuzey Avrupa, ABD ve Avustralya çalışma verilerinin altındadır. Ülkemizin Avrupa'nın güney kısımları ile benzer coğrafik özellikleriyle ekvatora daha yakın konumu, Asya ve Güney Avrupa'nın ortak özelliklerini göstermesi görece düşük prevalansı açıklayabilir görüşündeyiz.

Kliniğimizin çalışmasındaki psoriasis sıklığını cinsiyet ve yaşa göre değerlendirdiğimizde, 20 yaş üzeri nüfusun alındığı çalışmamızda, en geniş grubu oluşturan 3. on yıldaki örneklem grubunda, kadın nüfustaki psoriasis prevalansı %1,9 ile en yüksek prevalansa ulaşmaktadır. Erkeklerde ise en yüksek prevalans, 7. on yılda %2,2 olarak saptanmıştır.<sup>9</sup> Kadınlar arasında %1,2 olarak saptanan genel prevalansın, %1 olan erkeklerden yüksek olması literatürde üçü ABD'den, biri Norveç'ten toplam dört çalışma ile benzerdir.<sup>12,19–21</sup> Ancak Michalek ve ark.<sup>4</sup> derlemesinde, psoriasis erişkin yaş grubunda erkeklerde daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar daha çok sayıdadır. Bu alanda genel kabul gören görüş ise psoriasis her iki cinsiyeti benzer oranda etkilediğidir.

Ülkemizden bazı çalışmaları ve ön plana çıkan verilerini burada anmak gerekir. Çok merkezli TURPSO çalışmasında, 3.971 hastanın %52,3'ü erkek, %47,7'si kadındır. Ortalama yaş, 42,4 olarak saptanmıştır. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı ise 30 yaş olarak bulunmuştur.<sup>22</sup> Yedi yıl boyunca dermatoloji polikliniklerine başvuran 329 psoriasis hastasını sunan

Kundakci ve ark.<sup>23</sup> dermatoloji polikliniklerine başvuran hastalar arasında psoriasis hastalarının insidansını %1,3 olarak saptamıştır. Üç yüz yirmi dokuz hastanın 200'ü kadın (%61), 129'u erkektir (%39). Ailesinde psoriasis öyküsü bulunanların oranı ise %30'dur. Bu çalışmanın cinsiyetlere ilişkin oranları, ülkemizde kadınların daha çok etkilendiğine dair Trabzon çalışmasının verisini destekliyor görünmektedir.

Psoriasis, infantil dönemden yaşlılığa, herhangi bir dönemde ortaya çıkabilmektedir. Hastalık başlangıcı için, 20-30 ve 50-60 yaşları, iki en yüksek sıklığı oluşturmaktadır. Çocuklardaki sıklığı daha az olmakla birlikte, hastaların dörtte üçünde hastalık genç erişkin dönemde, 40 yaş altında başlar. Yirmi yaş altında başlangıç oranı ise %35-50 olarak ifade edilmektedir.<sup>24</sup> Christophers ve Henseler,<sup>25</sup> hastalığın 40 yaş altında başlayıp insan lökosit antijeni (HLA) ile ilişkili olanını tip 1, 40 yaş sonrası başlayıp HLA ile ilişkisiz olanını ise tip 2 psoriasis şeklinde tanımlamıştır.

Çocukluk çağında (<18 yaş) psoriasis sıklığını bildiren çalışmalar daha sınırlıdır. Michalek ve ark.<sup>4</sup> sistematik derlemesine alınan 12 çalışmada prevalans %0-1,37 arasındadır. Dikkat çekici olan, cinsiyet dağılımı bildiren Almanya'dan iki ve İsveç'ten bir, toplamda üç çalışmanın tümünde kız çocuklarının, erkeklere göre daha fazla etkilendiğidir.<sup>26-28</sup> Ne yazık ki, ülkemizde çocuklar arasında psoriasis prevalansını bildiren bir çalışma bulunmamaktadır. Trabzon'daki toplum tabanlı çalışmamızda hastalığın sıklığı kadınlarda 3. on yılda en yüksek sıklığa ulaşmaktaydı. Bu bilgi literatür bilgileriyle birleştirildiğinde, erken başlangıçlı psoriasis, çocukluk ve görece genç nüfusta, kadınları daha sık etkilediği yorumu yapılabilir. Yine ülkemizden toplum tabanlı olmayan bir çalışma bu veriyi destekliyor görünmektedir. Beş yıl boyunca iki üniversitemizin dermatoloji polikliniklerine başvuran 61 çocuk ve adölesan hastayı bildiren Seyhan ve ark.<sup>29</sup> çalışmasında, kendi yaş grubunda başvuran hastalar içerisinde psoriasis hastalarının insidansı %3,8 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada da, cinsiyet dağılımı kız çocukları lehinedir; 38 kız (%62), 23 erkek (%38) şeklindedir. Ailesinde psoriasis öyküsü bulunanların oranı ise %23'tür. Farklı toplumlarda erişkin nüfusta psoriasis prevalansı **Tablo 1**'de özetlenmektedir.

Tablo 1. Farklı toplumlarda erişkin nüfusta psoriasis prevalansı							
Coğrafik lokalizasyon	Çalışma yılı	Örnekleme	Prevalans (%)	Kadın (%)	Erkek (%)	Yaş aralığı	Tanı metodu*
ABD <sup>37</sup>	2009-10	6216	3,2	3,1	3,6	20-59	SR <sup>§</sup>
Norveç <sup>11</sup>	2008	10302	11,4	10,8	12,1	20-79	SR <sup>§</sup>
Almanya <sup>38</sup>	2001-5	48665	2,1	1,9	2,3	16-70	D <sup>¥</sup>
Danimarka <sup>39</sup>	1978	3892	3,73	3,29	4,18	16-99	SR <sup>§</sup>
Avustralya <sup>16</sup>	1997-8	1457	6,6	4,5	8,9	>20	D <sup>¥</sup>
Türkiye <sup>9</sup>	2008	7885	1,1	1,2	1,0	>20	SR <sup>§</sup>

\*Psoriasis tanısının koyulma yöntemi: <sup>§</sup>Self-report, <sup>¥</sup>Doktor muayenesi

## Genetik, Aile Öyküsü ve İrksal Özellikler

Psoriasis genetik yatkınlık oluşturan 40'in üzerinde bölge tanımlanmış olmakla birlikte 6p21 kromozomunda yerleşen *PSORS1* geninin hastalığın ana genetik belirtecisi olduğu saptanmıştır.<sup>30</sup> *PSORS1* geni lokusunda bulunan HLA sınıf 1 antijenlerinden HLA-Cw6, erken başlangıçlı ve aile öyküsünün eşlik ettiği hastalıkla ilişkilidir.<sup>31</sup>

Hastalık sıklığının bazı ailelerde arttığı uzun zamandır iyi bilinmektedir. 1986 yılında yapılan bir çalışmada psoriasis ve psoriyatik artritli hastaların birinci derece yakınlarında hastalık gelişimi yaklaşık %40 olarak saptanmıştır.<sup>32</sup> Ülkemizden bu anlamda en yüksek sonuç, %30 ile Kundakci ve ark.<sup>23</sup> çalışmasında gözlenmiştir.<sup>22</sup> Bu oranlar Seyhan ve ark.<sup>29</sup> çalışmasında %23, bizim çalışmamızda ise %18,3 olarak saptanmıştır. Çalışmamızın bir diğer önemli sonucu da, aile öyküsünde psoriasis varlığının, hastalık riskini 8 kat artırdığının saptanmasıdır.<sup>9</sup>

Psoriasis beyaz ırkı daha çok etkileyen bir hastalık olduğu farklı coğrafyalardan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Bunu çarpıcı olarak ortaya koyan bir çalışmada, ABD'de beyaz ırkta ve Afrika kökenli Amerikalı'lardaki hastalık prevalansları sırasıyla %2,5 ve %1,3 olarak saptanmıştır.<sup>33</sup>

## Klinik Tipler, Deri Dışı Tutulumlar ve Komorbiditeler

Psoriasis deri tutulumu açısından çok farklı klinik görünümlere sahiptir. En sık görülen klinik psoriasis vulgaris olarak da bilinen plak tipi psoriasisdir. Saçlı deri ve tırnak da önemli oranda etkilenir. Ülkemizden TURPSO çalışmasının sonuçlarına göre, 3.971 hastanın %79,7'si plak tipi psoriasis, %9,1'i guttat psoriasis, %7,2'si ise palmoplantar psoriasis olarak bildirilmiştir. Diğer formlar çok daha nadirdir. Bu çalışmada saçlı deri tutulumu %54,2, tırnak tutulumu ise %26,8 olarak saptanmıştır.<sup>22</sup>

Hastalığın başlıca deri dışı tutulumu kas-iskelet sistemidir. Bu tutulumu ait sıklığı, eklem yakınmaları için %40, tanı almış psoriyatik artrit için ise %20 olarak bildiren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>34</sup> Ülkemizden bazı bildirimler, Türkiye'de psoriyatik artrit sıklığının bu geniş dağılımın alt sınırlarına daha yakın olabileceğini düşündürmektedir. Daha önce atıf yaptığımız çok merkezli TURPSO çalışmasında, eklem yakınması oranı %25,8, psoriyatik artrit ise %5,9 olarak saptanmıştır.<sup>22</sup> Klinikimizden CASPAR kriterleri kullanılarak gerçekleştirilen bir çalışmada, ardışık 104 psoriasis hastasında, dokuz psoriyatik artrit saptanmıştır (%9,6).<sup>35</sup> Ülkemizden psoriyatik artritli hastaların özelliklerini sunan çok merkezli güncel bir çalışmada, 1.081 psoriyatik artritli hastanın %64,7'si kadın olarak saptanmış, en sık klinik tip poliartiküler (%40,5) olarak bildirilmiştir. Cinsiyetler arasında anlamlı farklar ise kadınların daha ileri yaşta psoriyatik artrit tanısı alması, daha az aksiyel tutulum göstermesi ve remisyon sıklığının daha az olması şeklinde bildirilmiştir.<sup>36</sup>



Kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, diyabet ve depresyon diğer önemli komorbiditeleri oluşturmaktadır. Bu komorbiditelerle ilgili son yıllarda gittikçe artan verileri, bu kitabın ilgili bölümünde okuyabileceksiniz. Burada yine ülkemizdeki psoriasis komorbiditelerinin dağılımını en geniş hasta sayısı ile sunan TURPSO çalışmasının verileri ile yetineceğiz. Bu çalışmaya göre 3.971 hastada, psoriyatik artrite ek olarak, %1'in üzerinde saptanan diğer komorbiditeler, hipertansiyon (%6,5) ve tip 2 diyabettir (%3,8).<sup>22</sup>

## Sonuç

Bu bölümde psoriasis epidemiyolojisi güncel literatür eşliğinde tartışılmıştır. Ülkemizdeki epidemiyolojik çalışmaların çok büyük bir bölümü kliniklere başvuran hastaların bazı özelliklerini tanımlamaktadır. Hastalığın toplumsal yükünü daha iyi tanımlayabilmek için iyi planlanmış toplum tabanlı çalışmalara gereksinim vardır. Epidemiyolojik çalışmalar, klinisyenlerin psoriasisle yatkınlığı olan insanların sosyodemografik özelliklerini daha iyi anlamalarını sağlayacak, böylece hastalığın gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin rolünü ortaya koymada yardımcı olacaktır.

## Kaynaklar

1. World Health Organization. Global Report on Psoriasis 2016. (Son erişim: 30 Eylül 2017). Erişim adresi: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162768/1/A67\\_R9-en.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162768/1/A67_R9-en.pdf)
2. International Federation of Psoriasis Associations. Son erişim: 30 Eylül 2017. Erişim adresi: <http://ifpaso.com/our-actions/world-psoriasis-day>
3. <http://www.posta.com.tr/turkiyede-1-milyon-sedef-hastasi-var-haberi-308372> (Son erişim: 30 Eylül 2017)
4. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2017;31:205-12.
5. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133:377-85.
6. Donker GA, Foets M, Spreeuwenberg P, van der Werf GT. Management of psoriasis in family practice is now in closer agreement with the guidelines of the Netherlands Society of Family Physicians. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1998;142:1379-83.
7. Huerta C, Rivero E, Garcia Rodriguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol.* 2007;143:1559-65.
8. Bell LM, Sedlack R, Beard CM, Perry HO, Michet CJ, Kurland LT. Incidence of psoriasis in Rochester, Minnesota, 1980-1983. *Arch Dermatol.* 1991;127:1184-7.
9. Yaylı S, Topbaş M, Aksu Arıca D, Tuğcugil S, Çapkın E, Bahadır S. Trabzon ilinde psoriasis prevalansı. *Turkderm.* 2016;50:141-4.
10. Serdaroğlu S, Parlak AH, Engin B, et al. The Prevalence of Psoriasis and Vitiligo in a Rural Area in Turkey. *J Turk Acad Dermatol.* 2012;6:1261-5.
11. Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg AS. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br J Dermatol.* 2013;168:1303-10.
12. Kavli G, Førde OH, Arnesen E, Stenvold SE. Psoriasis: familial predisposition and environmental factors. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;291:999-1000.

13. Bø K, Thoresen M, Dalgard F. Smokers report more psoriasis, but not atopic dermatitis or hand eczema: results from a Norwegian population survey among adults. *Dermatology*. 2008;216:40-5.
14. Olsen AO, Grijbovski A, Magnus P, Tamsb K, Harris JR. Psoriasis in Norway as observed in a population-based Norwegian twin panel. *Br J Dermatol*. 2005;153:346-51.
15. Kilkenny M, Stathakis V, Jolley D, Marks R. Maryborough skin health survey: prevalence and sources of advice for skin conditions. *Australas J Dermatol*. 1998;39:233-7.
16. Plunkett A, Merlin K, Gill D, Zuo Y, Jolley D, Marks R. The frequency of common nonmalignant skin conditions in adults in central Victoria, Australia. *Int J Dermatol*. 1999;38:901-8.
17. Chen K, Wang G, Jin H, et al. Clinic characteristics of psoriasis in China: a nationwide survey in over 12000 patients. *Oncotarget*. 2017;8:46381-9.
18. El Fekih N, Khaled A, Kharafi M, et al. Epidemiology of psoriasis in Tunisia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(Suppl 1):41.
19. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9:136-9.
20. Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:218-24.
21. Merola JF, Li T, Qureshi A. Prevalence of psoriasis phenotypic subsets among US men and women. *J Invest Dermatol*. 2014;134(Suppl 1):58. Available from: [https://www.jidonline.org/issue/S0022-202X\(14\)X9100-1](https://www.jidonline.org/issue/S0022-202X(14)X9100-1)
22. Atakan N, Yazici AC, Özarmağan G, et al. TUR-PSO: A cross-sectional, study investigating quality of life and treatment status of psoriasis patients in Turkey. *J Dermatol*. 2016;43:298-304.
23. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol*. 2002;41:220-4.
24. Kerkhof PCM, Nestle FO. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd ed. 2012.p.135-56.
25. Christophers E, Henseler T. Psoriasis type I and II as subtypes of nonpustular psoriasis. *Semin Dermatol*. 1992;11:261-6.
26. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schœafer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*. 2010;162:633-6.
27. Matusiewicz D, Koerber A, Schadendorf D, Wasem J, Neumann A. Childhood psoriasis--an analysis of German health insurance data. *Pediatr Dermatol*. 2014;31:8-13.
28. Larsson PA, Liden S. Prevalence of skin diseases among adolescents 12-16 years of age. *Acta Derm Venereol*. 1980;60:415-23.
29. Seyhan M, Coşkun BK, Sağlam H, Özcan H, Karıncaoğlu Y. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. *Pediatr Int*. 2006;48:525-30.
30. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33:1-11.
31. Mallon E, Bunce M, Wojnarowska F, Welsh K. HLA-CW\*0602 is a susceptibility factor in type I psoriasis, and evidence Ala-73 is increased in male type I psoriatics. *J Invest Dermatol*. 1997;109:183-6.
32. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1986;13:586-92.
33. Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T, et al. The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:23-6.
34. Stern RS. The epidemiology of joint complaints in patients with psoriasis. *J Rheumatol*. 1985;12:315-20.
35. Köse MM, Karkucak M, Çapkin E, et al. Psöriyazis Hastalarında Psöriyatik Artrit Sıklığı ve Klinik Özellikleri. *Selçuk Tıp Derg*. 2014;30:46-9.

36. Kalyoncu U, Bayindir Ö, Ferhat Öksüz M, et al. The Psoriatic Arthritis Registry of Turkey: results of a multicentre registry on 1081 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:279-86.
37. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:512-6.
38. Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology*. 2008;217:169-72.
39. Brandrup F, Green A. The prevalence of psoriasis in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 1981;61:344-6.





## ETİYOPATOGENEZ

A. PSORİASİS ETİYOPATOGENEZİNDE  
GÜNCEL BİLGİLER

B. PSORİASİS VE  
SPONDİLOARTROPATİLERİN ORTAK  
PATOGENEZİ



## ETİYOPATOGENEZ

A. PSORİASİS ETİYOPATOGENEZİNDE  
GÜNCEL BİLGİLER

TÜLİN ERGUN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## Giriş

Psoriasis, rastlanma sıklığı toplumlar arasında büyük farklılıklar göstermesine karşın, immün aracılı kronik inflamatuvar hastalıklar arasında en sık görülen hastalıktır. Oluşma nedenleri, inflamatuvar yolların anlaşılması ve anahtar sitokinleri antagonize eden tedavilerin geliştirilmesine karşın, günümüzde etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik, epigenetik faktörler ile epidemis-immün sistem ilişkisindeki patolojilerin her biri hastalık oluşumuna katkıda bulunmaktadır.<sup>1</sup> Bu bölümde, psoriasis patogenezi aydınlatmayı hedefleyen araştırma verileri ve güncel bilgiler, sadeleştirilmiş biçimde anlatılacaktır. Öncelikle etiolojide suçlanan faktörlerin hastalık oluşumundaki rolleri ardından da hastalığın nasıl başlayıp, süregelenleştigi ile ilgili kabul gören model tartışılacaktır.

## Psoriasis Etiopatogenezi Genetik Faktörler

Psoriasisli hastaların yaklaşık %30-40'ının birinci dereceden akrabalarında da psoriasis saptanmaktadır. Yakın akrabalarında psoriasis olanlarda hastalığın daha erken yaşlarda ortaya çıkabildiği ve daha şiddetli seyredildiği görülmüştür. İkiizlerde yapılan çalışmalarda, çok yumurta ikizlerinin her ikisinde de psoriasis görülme riskinin %15-30, tek yumurta ikizlerinde ise %65-72 gibi yüksek oranda olduğu saptanmıştır.<sup>2</sup> Bu bulgular, güçlü bir genetik altyapıya işaret ettiği için, sorumlu genler araştırılmış ve hastalığa yatkınlık yaratabilecek 50'den fazla gen bölgesi saptanmıştır.<sup>3-6</sup> Çoğunluğu immün yanıtı, bir kısmı ise keratinosit farklılaşma ve çoğalmasını etkileyen bu "psoriasis duyarlılık genleri" (PSORS 1-12) hastalıktaki genetik riskin %35-40'ını oluşturmaktadır.<sup>2,3</sup> Bu bölgelerden en önemlisi, 6p21.3'deki majör histokompatibilite kompleksi (MHC) bölgesinde yer alan insan lökosit antijeni (HLA) HLA-Cw\*0602'dir ve psoriasisli bireylerin %30'u, toplumdaki bireylerin de %4-15'inde mevcuttur.<sup>7,8</sup> Tüm MHC-1 allelleri gibi, organizmada bütün çekirdekli hücrelerde bulunan ve endojen antijenlerin sunumuyla

ilişkisi nedeniyle son derece önemli olan bu allelin varlığı, psoriasis geliştirme riskini 10-20 kat artırmaktadır.<sup>2</sup> Bir çalışmada, psoriasis geliştirme olasılığının, HLA-Cw\*0602 heterozigot bireylerde 8,9 ve homozigot bireylerde 23,1 olduğu gösterilmiştir.<sup>9</sup>

HLA-Cw6 ile etkileşime giren ve yalnızca HLA-Cw6 pozitif bireylerde psoriasis yatkınlığını artıran ERAP1 alleli, görülebilen bir diğer genetik bozukluktur. ERAP1'in kodladığı protein, antijenik peptidleri keserek MHC-1 moleküllerine yükler ve böylelikle antijen sunumunu artırır.<sup>10</sup> Bu bulgular, psoriasisde ERAP1 mutasyonu sonucu işlenen otoantijenlerin, HLA-Cw\*0602 aracılığıyla immün sisteme sunulabileceğini düşündürmektedir. Ancak henüz bir otoantijenin gösterilememiş olması, HLA-Cw\*0602 sıklığının hastaların %4 gibi küçük bir oranında olduğu Japon hastalarda ek bir HLA allelinin saptanmamış olması, tam tersine HLA-Cw\*0602 sıklığının %15 gibi yüksek olduğu Batı Afrika'da psoriasis görülme sıklığının %0,3 gibi düşük olması, hastalığıdaki genetik bozukluğun sadece bu mekanizma ile açıklanamayacağını göstermektedir.<sup>11</sup> Ayrıca infiltrattaki T-hücrelerinin poliklonal olması da tek bir otoantijene yönelik, MHC aracılı immün yanıt hipotezi ile uyuşmamaktadır.<sup>1,12</sup>

Etkisi HLA-Cw\*0602 kadar güçlü olmamakla birlikte, antijen sunumu, T-hücre (Treg) aktivasyonu, keratinosit farklılaşması, doğal immün yanıt, interlökin (IL)-23/TH17 yolu ile ilgili fonksiyonel değişikliklere neden olan çok sayıda polimorfizm gösterilmiştir.<sup>13-15</sup> Bunlardan doğal immün sistemin aktivasyonu ile ilgili iki önemli gen mutasyonu olan CARD14 ve IL36RN mutasyonları, psoriasisin genetiğiyle ilgili önemli gelişmeler arasındadır. CARD14 epidermal homeostazda ve NF-κB yolunun aktivasyonunda önemli olan bir moleküldür. Mutasyonu sonucunda NF-κB yolunun aktivasyonu ve inflamatuvar hücre göçü gerçekleşmektedir.<sup>16</sup> Generalize püstüler psoriasis olgularında saptanan IL36RN mutasyonu ise bir antiinflamatuvar sitokin olan IL-36Ra'yı kodlayarak NF-κB yolunun aktivasyonunu engelleyen IL36RN'nin, daha az miktarda ve daha stabil olmayan bir formunun sentezlenmesine ve deriye yoğun inflamatuvar hücre göçüne neden olmaktadır.<sup>17</sup>

Ayrıca, epidermal bariyer fonksiyonu ile ilgili genlerden olan LCE3'ün mutasyonunun da, epidermal bariyerin zedelenmesine, bunun sonucunda da derinin dış hasarlandırıcılar ile antijenlere duyarlılığında artışa neden olduğu ileri sürülmektedir.<sup>18</sup> Travma sonrası yeni lezyon çıkışı, Koebner fenomeni de bu şekilde açıklanmaktadır. Bu polimorfizm, psoriasis vulgarisin yanı sıra psoriyatik artrit (PsA) hastalarında da saptanmıştır. Ancak artrit gelişimine katkısı bilinmemektedir. Bunların dışında çok sayıda genetik değişiklikler saptanmıştır.<sup>2-4</sup>

Sonuç olarak, psoriasis yatkınlığı, hastalığın fenotipini, şiddetini belirleyen çok sayıda genetik değişiklikler saptanmış olmasına karşın, tüm hastalar için geçerli ortak bir genetik patoloji gösterilememiştir.



## Epigenetik Bulgular ve Patogenez

Epigenetik değişiklikler, DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın, gen ifadesinde oluşan, bu genin işlevini değiştiren ve kalıtlılabilen değişikliklerdir. Psoriasis gelişiminde mikroRNA (miRNA) ve "long noncoding RNA (lncRNA)" rolünün olabileceğine ilişkin veriler mevcuttur. Hastalarda, lezyonda ve periferik kanda, sağlıklılardan farklı 250 kadar miRNA'nın bulunduğu, bunların lökosit kemotaksisi ve proinflamatuvar mediatör üretimini düzenlediği saptanmıştır. Ayrıca sağlıklı deriyle kıyaslandığında, protein kodlamayan RNA'lar olan lncRNA'ların 1.000 kadarının psoriyatik plaklarda sergilendiği görülmüştür. Bu epigenetik değişikliklerin immün yanıt ve epidermal farklılaşmayla ilgili belirleyici roller oynayabileceği ileri sürülmüştür. Epigenetik değişikliklerin hastalık patogenezindeki rolleri, sınırlı verinin olduğu ve üzerinde araştırmaların sürdüğü bir alandır.<sup>18</sup>

## İmmünopatogenezle İlgili Güncel Bilgiler

Geçmişte, primer bir keratinizasyon bozukluğu olabileceği düşünülmüş olan psoriasis, son 30 yıl içerisindeki araştırmalar sonucunda immün sistemin ve özellikle de Th17/23 aksının disregülasyonu nedeniyle oluşan bir Th17/23 aksı hastalığı olarak nitelenmiştir. Ancak günümüzde, immün sistemi aktive eden mediatörlerin önemli bir kısmının, keratinosit ve derinin dendritik hücreleri (DH) tarafından üretildiğini destekleyen çok sayıda bulgunun ışığında, hastalığın deri ile immün sistemin karşılıklı etkileşimiyle oluştuğu düşünülmektedir.<sup>1</sup> Bu süreçte deri ve immün sistemin çok sayıda hücresel elemanı ve mediatör işlev görmektedir. Bunlardan epidermisin, doğal ve edinsel immün sistemin rollerine değinilecektir.

## Epidermal Hücrelerin Rolü

Psoriasisdeki inflamatuvar yanıtın başlaması ve süregelenleşmesine epidermis ve dermis, birçok hücresel elemanı ve ürettiği mediatörler aracılığıyla katkıda bulunmaktadır. Derinin kaşınıp yolunması, güneş yanığı, infeksiyonlar, iritan topikal tedaviler, ilaçlar gibi keratinosit hasarına neden olan durumlarda lezyonların şiddetlendiği veya yeni lezyon oluştuğu bilinmektedir. Keratinizasyonla ilgili geç kornifiye zarf proteinini kodlayan *LCE3* geninde polimorfizmin varlığının da, epidermisin antijen maruziyetine duyarlılığını artırarak immün sistemin uyarılmasını kolaylaştırabileceği ileri sürülmektedir.

Epidermal keratinositler psoriasis oluşumuna birçok farklı mekanizma aracılığıyla katkıda bulunan çok önemli hücrelerdir. Bunlardan ilki, otoantijen kaynağı olabilmeleridir. Psoriasisin nedeni olabileceği ileri sürülen otoantijenlerden birisi travma, infeksiyon vb. nedenlerle hasarlanan epidermal keratinositlerden açığa çıkan "self" DNA ve RNA'dır. Keratinositlerin hasar/uyarı sonrasında açığa çıkardıkları moleküller arasında LL37 ve S100 gibi antimikrobiyal peptidler (AMP) yer alır.<sup>19</sup> Hastalığın oluşumuyla ilgili güncel

hipotezlerden birisi, LL-37'nin, hem bakteri DNA'sına, hem de hasarlı keratinositlerin açığa çıkardığı "self" DNA ve RNA'ya bağlanarak bir antijen-peptid kompleksi oluşturması ve inflamasyonu başlatmasıdır.<sup>8</sup> Nitekim LL37/DNA kompleksinin, doğal immün sistemin bir elemanı olan ve hasarla ilişkili moleküler paternleri (DAMP; damage associated molecular pattern) tanıyan Toll-benzeri reseptör 9'u (TLR9) aktivelediği saptanmıştır.<sup>20,21</sup> Self DNA/RNA ve LL-37 dışında "a disintegrin-like and metalloprotease domain containing thrombospondin type-1 motif-like 5" (ADAMTSL-5) yeni tanımlanan potansiyel bir epidermis kaynaklı otoantijendir. Psoriasisli hastaların epidermal hücrelerinden IL-17 üretimini tetiklediği gösterilmiştir.<sup>22</sup> Son yıllarda mast hücresi kökenli fosfolipaz tarafından oluşturulan neolipid antijenlere yönelik Treg yanıtının saptanması, bunun da bir otoantijen olabileceğini desteklemektedir.<sup>19</sup>

Keratinositlerin hastalık oluşumundaki bir diğer önemli rolleri, inflamatuvar mediatörleri üretmeleridir. Bunlar arasında, nötrofilleri çeken CXCL8, Th-1 hücreleri çeken CCL2, CCL5, CXCL10, CXCR3 ligandları, CLA+ Treg ile DH'leri çeken CCL20 ve IL-18 gibi moleküller öne çıkanlardır. Keratinositlerin ürettiği sitokinlerden IL-6 ve IL-1 $\beta$  ise miyeloid DH'lerin (mDH) aktive olarak IL-12, tümör nekroz edici faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve IL-23'ü üretmelerine neden olur.<sup>20,22-25</sup> Bu sitokinler hastalığın en önemli efektör hücreleri olan Th1 ve Th17 hücrelerinin farklılaşmasını sağlar.<sup>26</sup> Keratinositler ayrıca psoriasisin önemli bulgularından olan anjiyogenezi uyaran vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), TNF- $\alpha$ , IL-17 gibi mediatörleri yaparlar.<sup>27</sup> Bunlara ek olarak keratinositlerin, antijen sunucu hücre gibi davranabildikleri, uyarı sonrasında HLA-1 ve 2 antijenlerini sergileyebildikleri, böylelikle immün yanıtı güçlendirebildikleri de bilinmektedir. Bir HLA-1 antijeni olan HLA-Cw\*0602 allelinin hastalığıdaki rolü düşünüldüğünde, bu işlev çok önemli olabilir. Ancak psoriasisde keratinositlerin doğrudan antijen sunumlarıyla ilgili veri yoktur.<sup>21,24</sup>

## Doğal İmmün Sistem Hücrelerinin Rolü

Özellikle erken psoriyatik lezyonlarda, epidermiste, Kogoj ve Munro abseleri olarak tanımlanan, nötrofil birikintileri göze çarpar. Doğal immün sistemin önemli hücreleri olan nötrofiller, hasarlı keratinositlerden açığa çıkan IL-18 aracılığıyla epidermise geçer. Nötrofillerin psoriasis patogenezindeki katkısı AMP'leri ve hastalığıdaki anahtar sitokinlerden IL-17'yi üretmeleridir.<sup>28</sup> IL-17'nin yalnızca Th17 hücrelerince değil, nötrofiller, mast hücreleri,  $\gamma$   $\delta$  T lenfositler ve doğal öldürücü "natural killer" (NK) hücrelerce de üretildiği gösterilmiştir.<sup>29</sup>

Doğal immün sistemin bir diğer elemanı olan DH türleri psoriasis oluşumunda önemli rol oynayanlar, dermiste bulunan, mDH ve plazmositoid dendritik hücrelerdir (pDH). Psoriasis plaklarının incelenmesi sonucunda, dermiste mDH sayısında 30 kat artış olduğu, bu hücrelerin temelde inflamatuvar miyeloid hücreler olduğu (BDCA-1-) ve

tedavi sonrasında sayılarının azaldığı gösterilmiştir. Bu hücreler, hastalığıdaki önemli sitokinlerden IFN- $\gamma$  ve IL-17 salınımını çok kuvvetli biçimde uyaran hücrelerdir.<sup>30</sup> IFN- $\gamma$ 'nin hastalığın erken döneminde önemli rol oynayan bir sitokin olduğu bilinmektedir. mDH'ler ayrıca TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-20, IL-23 üreterek inflamatuvar yanıt, epidermal hiperplazi ve Treg farklılaşmasına yol açarlar.<sup>30-33</sup>

Keratinositlerin hasar görmesi sonrasında açığa çıkan self DNA ve RNA ile  $\beta$ -defensinler, lizozim gibi çok sayıda farklı moleküller tarafından uyarılabilen pDH'ler ise, uyarı sonrasında bol miktarda interferon (IFN)- $\alpha$  üretirler.<sup>31</sup> Psoritik plakta artmış olduğu gösterilmiş olan IFN- $\alpha$ , Treg ve mDH'lerin gelişim ve matürasyonunu sağlar. pDH'lerin patogenezdaki önemini destekleyen bulgulardan biri TLR7 agonisti olan imikimod uygulanması sonucu aktivasyonlarının insan ve farede psoriasis benzeri lezyonlara neden olmasıdır.<sup>31</sup> Bir diğer bulgu, bu hücrelerin aktivasyonunun engellenmesinin (anti-BCDA-2 antikoruna ile) psoriasis plak gelişimini önlemesidir.<sup>32</sup>

Doğal immün sistemin bir diğer hücresel elemanı olan makrofajların sayısı, psoriasis plaklarında üç kat kadar fazladır ancak hastalığıdaki rolleri açık değildir.<sup>34</sup> TNF- $\alpha$  ve VEGF'yi bolca üreten hücreler olmaları nedeniyle inflamasyon ve anjiyogeneze katkılarının olabileceği düşünülmektedir. Doğal immün sistem hücrelerinden mast hücrelerinin de plak oluşumunun erken evrelerinde deride yoğun olarak buldukları ve IL-8, IL-22, IL-17 gibi sitokinleri üreterek katkıda buldukları saptanmıştır.<sup>35</sup>

## Edinsel İmmün Sistem Hücrelerinin Rolü

Edinsel immün sistemin en önemli hücrelerinden olan T-lenfositler ve özellikle de bir alt grubu olan Th17'ler hastalığın oluşumundaki en kritik hücrelerdendir. Psoriasis patogenezinin aydınlatmaya yönelik araştırmalar, birçok otoimmün hastalık gibi psoriasis ve PsA oluşumunda da IL-23/Th17 aksının, temel yolak olduğunu ortaya koymuştur. Psoriyatik plaklarda ve PsA'lı olguların sinoviyumunda Th17 hücreler, IL-17, IL-17R, IL-22, IL-23 ve IL-23 reseptörü gibi, IL-23/Th17 aksının tüm elemanlarının yüksek miktarda sergilenmesi, hastaların IL-17 ve IL-23'ü antagonize eden biyolojik ilaçlara verdikleri çok hızlı ve dramatik yanıt bu bulguları doğrular niteliktedir.<sup>36-38</sup>

IL-23/Th17 yolağının aktivasyonu, epidermal otoantijenle karşılaşan mDH ve pDH'lerin, bu antijeni işleyip, komşu lenf bezine göçmeleri ve daha önce antijenle karşılaşmamış (naive) Treg'lere sunmaları ile başlar. DH'ler, epidermal keratinositler, makrofajlar ve diğer hücrelerce salınan sitokinlerin ve mikroçevrenin etkisiyle, naive Treg'leri çeşitli alt tiplere farklılaştırır. Plak oluşumundaki kritik sitokinlerden IL-17'yi üreten, Th17 yönünde farklılaşmayı ağırlıklı olarak keratinositlerden salınan IL-1 $\beta$ , IL-6 ve dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$ 'nin, ortamda bulunması gerçekleştirebilir (Tablo 1). Th17 alt tipine farklılaşan hücreler, IL-17, TNF- $\alpha$  ve IL-22 üreterek inflamasyon ve keratinosit hiperplazisine neden olurlar. Bu sitokinlerden IL-17, keratinositlerin, proinflamatuvar sitokin ve AMP

Tablo 1. Psoriasis oluşumunda birincil öneme sahip sitokinler ve işlevleri

Sitokin	TNF- $\alpha$	IFN- $\alpha$ , $\beta$	IFN- $\gamma$	IL-17	IL-22	IL-23
Kaynağı	Makrofaj, DH, Th1, Th17, Keratinosit	pDH	DH	Th17, nötrofil, mast hücresi, NK	Th22	DH, makrofaj
Lezyonda sergilenme	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow$
İşlevi	DH aracılı Treg aktivasyonu DH'nin IL-23 üretimini $\uparrow$ CCL20 $\uparrow$ (mDH ve T17 göçü) IL-8 $\uparrow$ (nötrofil göçü) ICAM $\uparrow$ (Treg, monosit göçü) IL-17 ile sinerjistik olarak keratinositlerce proinflamatuvar mediatör üretimini $\uparrow$	mDH matürasyonunu teşvik IFN- $\gamma$ , IL-17 üretimini teşvik Th1 ve T17 hücre farklılaşmasını teşvik	DH'den IL-1, IL-23 üretimi T17 ve Th22 farklılaşması/ aktivasyonu Keratinositten kemokin, yapışma molekülü salınımı Lenfosit göçü	Keratinosit AMP üretimini $\uparrow$ Keratinosit IL-1, IL-6, IL-19, IL-23 üretimini $\uparrow\uparrow$ Keratinosit IL-8 üretimini $\uparrow$ Nötrofil, DH, Treg göçü	Keratinosit hiperproliferasyonu Keratinosit AMP üretimi $\uparrow$ Keratinosit farklılaşması $\downarrow$ Kemokin, nötrofil kemoatraktan üretimi $\uparrow$	T17 farklılaşma ve aktivasyonu Keratinosit aktivasyonu Makrofajdan TNF- $\alpha$ üretimi $\uparrow$
Tedavide etkinliği	++/+++	-	-	+++	-	+++
Genetik ilişki	TNFAIP3	DDX58, IFIH1, RNF114, TYK2	TYK2	TYK2, TRAF3IP2		IL23A, IL23R

DH: Dendritik hücre, TNF- $\alpha$ : Tümör nekroz edici faktör- $\alpha$ , IFN: Interferon, Treg: T-hücre, mDH: Miyeloid dendritik hücre, AMP: Antimikrobiyal peptid, NK: Doğal öldürücü "natural killer"

üretimini ve dokuya inflamatuvar hücre göçünü sağlar. IL-17 ayrıca keratinositlerin otoantijen üretimini; LL37 üretimini uyararak veya keratinositlerin, CXCL-1 aracılığıyla, ADAMSTL-5 üretmelerini sağlayarak, uyarır.<sup>39-41</sup> Th17 yönünde farklılaşmış hücrelerin sağkalımları, aktivasyon ve proliferasyonlarının sürmesi için ise ortamda, IL-23 ve IL-21 bulunması gerekmektedir. IL-23, monositler, keratinositler ve Langerhans hücrelerince üretilir ve en önemli işlevi Th17 hücrelerinin varlıklarını ve IL-17A, IL-17F sitokinlerinin üretimini sağlamaktır. Bu sitokinler, IL-8, 2, 3, 9, 10, 11, 20 gibi kemokinlerin, AMP'lerin ve ayrıca IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar moleküllerin üretilmesine neden olur. Bunun sonucunda da nötrofiller, miyeloid hücreler ve T-lenfositler deriye geçer.<sup>37</sup> Th17 hücrelerinin yanı sıra Th1 ve NK hücrelerince üretilen bir diğer kritik sitokin olan IL-22 ise keratinosit mobilitesini, antimikrobiyal yanıtı ve akut faz yanıtını güçlendirerek, keratinositlerin hiperproliferasyonunu uyararak patogeneizde rol oynar.<sup>42</sup>

Psoriasis oluşumunda inflamasyonu dizginleyen regülatuar Treg'lerin disfonksiyonu da suçlanmaktadır. Bir çalışmada psoriasis plaklarının oluşumu sırasında, infiltrattaki Treg'lerin, temel transkripsiyon faktörleri olan Foxp3'ü sergileme özelliklerini kaybettikleri ve onun yerine Th17 transkripsiyon faktörü olan "retinoic acid receptor-related orphan receptor ct" sergileme özelliğini kazandıkları gösterilmiştir.<sup>43</sup>

Sonuç olarak, DH'lerin olası antijenleri sunarak, naiv T-hücreleri hastalıktaki en önemli sitokinler olan IL-17, 22, 23 ve çok sayıda mediatör üreten Th17 yönünde dönüştürmeleri, keratinositler ve derideki DH'lerce salınan mediatörlerin bu süreci besleyerek, süregelenleşmesini sağlamaları, inflamasyonu baskılama potansiyeli olan Treg hücrelerin işlevlerini yerine getirememeleri, hastalığın temel özelliği olan immün aracılı kronik inflamasyonla sonlanmaktadır.

## Mikrobiyota

Son yıllarda kommensal mikroorganizmaların, metabolitleri aracılığıyla immün yanıtı etkiledikleri, birçok hastalığın oluşumuna katkıda buldukları bilinmektedir. Psoriasisde deri mikrobiyomunu değerlendiren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Sonuçları tam örtüşmese de veriler, ağırlıklı olarak, lezyonel deride propionibakterium yoğunluğunun azaldığını ve streptokok yoğunluğunun arttığını göstermektedir. Psoriasisli bireylerin derilerinin fungal mikrobiyomuyla ilgili de çok sınırlı veri olup, *Malassezia* türlerinin azaldığı ve *Malassezia* alttıplerinin dağılımının değiştiği yönündedir.<sup>44</sup>

Psoriasis ve PsA hastalarının barsak mikrobiyotasına yönelik araştırmalarda ise, kontrollerden daha az sayıda aktinobakteri taşıdıkları ve bu bakteri sayısı Psoriasis Alan Şiddet İndeksi'nin ters korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Barsak bakterilerinin açığa çıkardıkları, immün sistemi düzenleyen metabolitlerin, disbiosis durumunda yeterince oluşamamasının immün toleransın bozulmasına ve inflamatuvar hastalık oluşumuna yatkınlığa yol açabileceği ileri sürülmektedir. Nitekim, aktinobakteri

ailesinin türlerinden biri olan bifidobakteri infantisin oral yolla, 6-8 hafta uygulanması sonrasında psoriasis hastalarının, tedavi öncesinde yüksek olan plazma C-reaktif protein ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin normale döndüğü saptanmıştır.<sup>45</sup> Bu alanda yapılacak araştırmalar, mikroorganizma-immün sistem ilişkisini belirleyen mediatörlerin daha iyi anlaşılabilmesi ve yeni tedavi olanaklarına ışık tutacaktır.

## Nöropeptidler

Stresin, dermal sinir uçlarından çok sayıda proinflamatuvar peptid üretimini sağlayarak nörojenik inflamasyonu başlatabildiğinin anlaşılması, klinik olarak çok iyi bilinen hastalığın strese tetiklenmesi gerçekliğini açıklamaktadır. Psoriasis plaklarında substans P, vazoaaktif intestinal peptid, "*nerve growth factor (NGF)*" gibi çok sayıda nöropeptidin bolca bulunduğu ve sinirlerde proliferasyon olduğu gösterilmiştir. Özellikle NGF'nin mast hücrelerinden TNF- $\alpha$  açığa çıkaran, nötrofil kemotaksisi, Treg aktivasyonuna neden olan mediatörlerin üretimini uyardığı saptanmıştır. Substans P, hastaların kaşıntı ve acı hissinde rolü olan önemli bir nöromediatördür.<sup>46</sup> Bir hayvan çalışmasında NGF'nin antagonize edilmesinin psoriasis lezyonlarını hafiflettiğinin gösterilmesi, nöroinflamasyonun da patogeneizde rolü olabileceğini desteklemektedir.<sup>47</sup>

## Plak Nasıl Oluşur?

Genetik yatkınlığı olan bireylerde, travma, infeksiyon, ilaç gibi etkenlerle hasarlanan keratinositlerden LL37 veya bir başka otoantijenin açığa çıkması hastalığı başlatabilir. En iyi tanımlanan otoantijenlerden LL37'nin, patojenin DNA'sı veya hasarlı/ölmüş keratinosit DNA'sı ile birleşerek oluşturduğu DNA/LL37 kompleksleri, pDH'lerdeki TLR9'u aktive eder. Bu aktivasyon sonucunda, inflamatuvar fenotip kazanan, çeşitli sitokinleri üretebilme ve antijen sunumu için gerekli ikinci sinyali (CD86, HLA-DR) sergileyebilme özelliğini edinen pDH'den salınan IFN- $\alpha$  ile ortamdaki TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , mDH'lerin aktivasyonunu sağlar. mDH'ler, hastalıktaki anahtar sitokinlerden IL-12, TNF- $\alpha$  ve IL-23'ün üretilmesine, Th17 hücre farklılaşmasının pekişmesine ve IL-17 salınımına neden olurlar. LL-37, ADAMSTL-5 ve neolipid antijenler gibi self antijenlere spesifik bu efektör Th17 hücreler, başta IL-17 olmak üzere, IL-22, IL-36 gibi keratinositleri uyanan, AMP ve kemokin üretmelerini sağlayan, inflamasyonun sürmesine ve hiperproliferasyona neden olan sitokinleri üretirler. Bu sitokinlerin dışında, en çok DH'ler ve T-lenfositleri tarafından üretilen TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ 'da, keratinositlerden IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi mediatörlerin daha çok salınımını ve daha fazla AMP sergilenmesini sağlar. Sonuç olarak kendi-kendini besleyen, inflamasyon ve epidermal hiperplazi döngüsü ve kronik plak oluşumu gerçekleşir.

Patogeneizde ilgili veriler, TNF, IL-12/23, IL-17, IL-23 gibi kritik sitokinleri inhibe eden biyolojiklerin tedavi seçenekleri arasına girmesine ve yaygın kullanımlarına olanak

tanımıştır. İnflamatuvar yolaklar, mikrobiyota ve genetik-immün sistem ilişkilerinin daha iyi tanımlanması, yaşam boyu süren bu karmaşık hastalığın tedavisinde yeni ilaçların geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

## Kaynaklar

1. Benhadou F, Mintoff D, Del Marmol V. Psoriasis: Keratinocytes or Immune Cells - Which Is the Trigger? *Dermatology*. 2019;235:91-100.
2. Bowcock AM. The genetics of psoriasis and autoimmunity. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2005;6:93-122.
3. Mahil MK, Capon F, Barker JN. Genetics of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33:1-11.
4. Elder JT. Genome wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis. *Genes Immun*. 2009;10:201-9.
5. Tsoi LC, Spain SL, Ellinghaus E, et al. Enhanced meta-analysis and replication studies identify five new psoriasis susceptibility loci. *Nat Commun*. 2015;6:7001.
6. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw\*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br J Dermatol*. 2003;148:233-5.
7. Mallon E, Newson R, Bunker CB. HLA-Cw6 and the genetic predisposition to psoriasis: a meta-analysis of published serologic studies. *J Invest Dermatol*. 1999;113:693-5.
8. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet*. 2006;78:827-51.
9. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, et al. Distinct clinical differences between HLA-Cw\*0602 positive and negative psoriasis patients--an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol*. 2006;126:740-5.
10. Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 21, Strange A, Capon F, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet*. 2010;42:985-90.
11. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol*. 2007;25:535-46.
12. Alexander H, Nestle FO. Pathogenesis and immunotherapy in cutaneous psoriasis: what can rheumatologists learn? *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29:71-8.
13. Nair RP, Ruether A, Stuart PE, et al. Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1653-61.
14. Reich K, Mössner R, König IR, Westphal G, Ziegler A, Neumann C. Promoter polymorphisms of the genes encoding tumor necrosis factor alpha and interleukin-1beta are associated with different subtypes of psoriasis characterized by early and late disease onset. *J Invest Dermatol*. 2002;118:155-63.
15. Liu Y, Helms C, Liao W, et al. A Genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet* 2008;4:e1000041.
16. Sugiyama K, Muto M, Akiyama M. CARD14 c.526G>C (p.Asp176His) is a significant risk factor for generalized pustular psoriasis with psoriasis vulgaris in the Japanese cohort. *J Invest Dermatol*. 2014;134:1755-7.
17. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*. 2011;365:620-8.
18. Shen C, Gao J, Yin X, et al. Association of the late cornified envelope-3 genes with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *J Genet Genomics*. 2015;42:49-56.
19. Hawkes JE, Gonzalez JA, Krueger JG. Autoimmunity in Psoriasis: Evidence for Specific Autoantigen. *Curr Derm Rep*. 2017;6:104-12.

20. Kim J, Krueger JG. The Immunopathogenesis of Psoriasis. *Dermatol Clin.* 2015;33:13-23.
21. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:679-91.
22. Arakawa A, Siewert K, Stöhr J, et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med.* 2015;212:2203-12.
23. Sukhov A, Adamopoulos IE, Maverakis E. Interactions of the Immune System with Skin and Bone Tissue in Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2016;51:87-99.
24. Alexander H, Nestle FO. Pathogenesis and immunotherapy in cutaneous psoriasis: what can rheumatologists learn? *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29:71-8.
25. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The Immunogenetics of Psoriasis: A Comprehensive Review. *J Autoimmun.* 2015;64:66-73.
26. Piskin G, Sylva-Steenland RM, Bos JD, Teunissen MB. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol.* 2006;176:1908-15.
27. Xia YP, Li B, Hylton D, Detmar M, Yancopoulos GD, Rudge JS. Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis. *Blood.* 2003;102:161-8.
28. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol.* 2011;187:490-500.
29. Reich K, Papp KA, Matheson RT, et al. Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2015;24:529-35.
30. Johnson-Huang LM, McNutt NS, Krueger JG, Lowes MA. Cytokine-producing dendritic cells in the pathogenesis of inflammatory skin diseases. *J Clin Immunol.* 2009;29:247-56.
31. Gilliet M, Conrad C, Geiges M, et al. Psoriasis triggered by toll-like receptor 7 agonist imiquimod in the presence of dermal plasmacytoid dendritic cell precursors. *Arch Dermatol.* 2004;140:1490-5.
32. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med.* 2005;202:135-43.
33. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol.* 2009;129:79-88.
34. Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Zaba LC, et al. A subpopulation of CD163-positive macrophages is classically activated in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2010;130:2412-22.
35. Mashiko S, Bouguermouh S, Rubio M, Baba N, Bissonnette R, Sarfati M. Human mast cells are major IL-22 producers in patients with psoriasis and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:351-9.
36. Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med.* 2006;203:2577-87.
37. Tonel G, Conrad G, Laggner U, et al. Cutting Edge: A Critical Functional Role for IL-23 in Psoriasis. *J Immunol.* 2010;185:5688-91.
38. Amin M, Darji K, No DJ, Wu JJ. Review of phase III trial data on IL-23 inhibitors tildrakizumab and guselkumab for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:1627-32.
39. Ha HL, Wang H, Pisitkun P, et al. IL-17 drives psoriatic inflammation via distinct, target cell-specific mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:3422-31.
40. Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R, Wierenga EA, Bos JD. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 1998;111:645-9.
41. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suarez-Farinas M, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF-alpha in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2011;131:677-87.



42. Wolk K, Sabat R. Interleukin-22: A novel T- and NK-cell derived cytokine that regulates the biology of tissue cells. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006;17:367-80.
43. Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, van Erp PE, Woestenenk R, Joosten I, Koenen HJ. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. *J Invest Dermatol.* 2011;131:1853-60.
44. Yan D, Issa N, Afifi L, Jeon C, Chang HW, Liao W. The Role of the Skin and Gut Microbiome in Psoriatic Disease. *Curr Dermatol Rep.* 2017;6:94-103.
45. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, et al. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes.* 2013;4:325-39.
46. Saraceno R, Kleyn CE, Terenghi G, Griffiths CE. The role of neuropeptides in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2006;155:876-82.
47. Raychaudhuri SP, Sanyal M, Weltman H, Kundu-Raychaudhuri S. K252a, a high-affinity nerve growth factor receptor blocker, improves psoriasis: an in vivo study using the severe combined immunodeficient mouse-human skin model. *J Invest Dermatol.* 2004;122:812-9.

## ETİYOPATOGENEZ

B. PSORİASİS VE SPONDİLOARTROPATİLERİN  
ORTAK PATOGENEZİ

HANER DİRESKENELİ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

**Psoriyatik Artrit (PsA)**

Spondiloartropatiler (SpA) grubu içinde yer alan PsA, psoriasis, %40'a varan oranda (%5-40) eşlik eden bir hastalıktır. Genelde deri bulguları eklem tutulumundan ortalama 10 yıl erken başlar. Temel klinik özellikleri, inflamatuvar sinovit (artrit), entezit, daktilit, tendinit ve psoriasis birlikteliğidir. Hastalığa ayrıca onikopati, üveit, inflamatuvar barsak hastalığı ve metabolik sendrom da eşlik edebilir. Yaşam kalitesinde azalma ve romatizmal sorunlara bağlı fonksiyon kaybı yanında kardiyovasküler risklerdeki artış nedeni ile mortaliteyi de artırır.<sup>1</sup> Avrupa'da PsA sıklığı %0,05-0,21 aralığındadır. İnsidansı ise 3-41/100.000 olarak geniş bir aralıktadır.<sup>2</sup> Ülkemizdeki sıklığı, Trakya Bölgesi'nde %0,05 olarak bildirilmiştir.<sup>3</sup> Psoriasis hastalarında %15 (%5-33) kadar subklinik PsA olduğu ve yıllık %2-3 kadar yeni PsA geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca subklinik entezit, daktilit ve sinovit de mevcuttur.

**Psoriyatik Artrit Patogenezi**

Çoğu inflamatuvar ve otoimmün hastalık gibi PsA patogenezi de çok faktörlüdür. Hem genetik, hem de çevresel faktörlerin rolü olduğu gösterilmiştir. PsA-ilişkili çevresel, değiştirilebilir faktörler içinde bakteriyel infeksiyonlar, obezite, eğitim düzeyinin düşüklüğü, alkol/sigara kullanımı, hiperlipidemi, hiperürisemi ve retinoidler sayılabilir.<sup>2</sup> PsA'yı etkileyen, psoriasisle ilişkili faktörler arasında psoriasisin başlama yaşı, şiddeti, tırnak, saçlı deri, intergluteal bölge tutulumunun önemli değişkenler olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde PsA klinik özelliklerini inceleyen "Türk PsA Veri Tabanı" kökenli, 1.393 hastayı kapsayan çok uluslu bir çalışmada, %32 oranında ailevi psoriasis ya da PsA olduğu gösterilmiş; ailede psoriasis öyküsünün erken başlangıçlı psoriasis ve entezit ile, ailede PsA öyküsünün ise daha çok deformite ve daha az plak psoriasis ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>4</sup>

Psoriasis ve PsA'nın aynı klinik tablonun iki ayrı spektrumu olabileceği, ya da örtüşen özellikleri olan iki ayrı klinik antite olabileceği ileri sürülmektedir.<sup>5</sup> Tek bir klinik tablo

olarak her iki hastalık için “psoriyatik hastalık” denilmesi önerilmiştir. Ancak deri ve muskuloskeletal hastalık birbirinden tamamen bağımsız davranabilmektedir. Tırnak tutulumu, entezit ve distal interfalanjeal eklem tutulumunun ortak patogenezlerinin olduğu düşünülse de, birbirinden bağımsız bir şekilde kendilerini gösterebilirler. Bir teoriye göre hastalık deriden başlayıp eklem ve diğer tutulumları daha sonra gelişmektedir. Ancak tüm psoriasis hastalarında eklem tutulumunun olmayışı bu teoriyi desteklememektedir. Diğer teoriye göre hastalık “mekanik stres” sonucunda gelişir. Mikro-travma olan bölgelerdeki immün aktivasyon entezit ya da deri tutulumunu başlatır. Genetik eğilim taşıyan bireylerde mikro-travma sonrası anjiyogenez, inflamatuvar hücre göçü ve doku tamiri olduğu düşünülmektedir.

Patogenezdeki önemli faktörlerden biri olan genetik geçiş, PsA için %23 oranında saptanmıştır. Psoriasis için en önemli risk faktörü olan HLA-C\*0602 (PSORS1) ilginç olarak PsA ile ilişkili ancak koruyucu niteliktedir. Bunun dışındaki HLA allellerinden B\*27, \*57, DQ\*A1, B\*13, B\*08, B\*37, B\*38, B\*39 ve DRB1\*04 de PsA ile ilişkili bulunmuştur. Diğer genetik ilişkiler non-HLA bölgelerde daha küçük riskler oluşturmaktadır. Patogenezle ilgili yeni araştırmalar, tip-1-interferonlar (IFN) ve tümör nekroz edici faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ilişkili genetik faktörlerin psoriasis ve PsA ile ilişkisini göstermektedir. Tirozin kinaz-2 IFN sinyal yolağında yer alır ve PsA ile ilişkili bir diğer genetik faktördür. Nükleer faktör (NF)- $\kappa$ B inhibisyonu yapan TNFAIP3-ilşkili protein-1 (TNIP1), interlökin (IL)-17 yolağında yer alan TNF reseptör-ilşkili faktör-3 (TRAF) ile interaksiyonlu protein 2 (TRAF3IP2) ve NF- $\kappa$ B alt ünitelerinden REL de hastalıkla ilişkilidirler. IL-23/Th17 aksı genetik varyantlarından IL-23-reseptörü de (IL-23R) önemli bir genetik ilişki gösterir. Genetik ilişkili bir başka protein olan Runt-ilşkili transkripsiyon faktörü 3 (RUNX3) CD8+ sitotoksik T-hücreleri etkiler. Psoriasis ve PsA'nın genetik ilişkileri ortaklık gösterse de IL-23R gibi sadece PsA ile ilişkili, ya da tersi olarak psoriasis ile ilişkili olup PsA ile ilişkisi olmayan IRF4 gibi genler de vardır.

## Mikrobiyota

SpA'ların patogenezinde mikrobiyota yaygın olarak çalışılmaktadır.<sup>6</sup> Kommensal bakteriler immün yanıtı (T-hücre repertuarı, epigenetik yanıtlar vb.) şekillendirmektedir. HLA-B\*27 ve B2-mikroglobülin transgenik sıçanlarda spontan olarak inflamatuvar barsak hastalığı, artrit ve sakroileit yanında psoriasis-benzeri deri lezyonları gelişir. Bu sıçanlar mikroorganizmalardan arındırılmış (germ-free) ortamda tutulduğunda hastalık ya tamamen kaybolmakta ya da şiddeti azalmaktadır. Psoriasis ve PsA hastalarında da mikrobiyota çeşitliliği birçok hastalık gibi azalmıştır, özellikle *Akkermansia* ve *Ruminococcus* PsA'da, *Coprococcus*'da her iki hastalıkta belirgin azalmış gözlenmektedir. Psoriasisde deri mikrobiyotasında da değişiklik vardır, ancak PsA gelişimi ile ilişkisi gösterilmemiştir.

## Psoriyatik Artritte Sinovyum

IL-17/23 aksı PsA patogenezinde önemlidir ve sinovyumda aktive olduğu gösterilmiştir. Sinovyumda IL-17 salgılayan hücreler arasında Th1 ve Tc hücreler, nötrofil, makrofajlar ve doğal benzeri lenfoid hücreler "innate-like lymphocytes" (ILC) vardır. Ancak psoriasis deri immünopatolojisi PsA sinovyum patolojisi ile karşılaştırıldığında TNF- $\alpha$ , vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), transforme edici büyüme faktörü- $\beta$ 1 ve IL-6 sinyal yollarının sinovyumda daha fazla, IL-17 ve IL-22 aksı aktivasyonunun deride daha fazla olduğu gözlenmiştir. Dokuda artmış VEGF'ye bağlı olarak PsA sinovyumunda anjiyogenez romatoid artritten fazladır. PsA sinovyumunda yine RA'dan farklı olarak T ve plazma hücreleri daha azdır ve anti-CCP antikorlar da bulunmaz. TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 düzeyleri ise iki hastalıkta benzer bulunmuştur.<sup>7</sup>

## Entezit Patogenezi

Entezit, daktilit ve tendinit tüm SpA'ların ortak özelliğidir ve RA gibi diğer inflamatuvar artropatlere göre daha fazla görülür. Travmanın, Koebner fenomeni benzeri olarak, PsA'da sinoviti de tetiklediği gösterilmiştir. Günümüzde entezis bursa, tendon kılıfları, fibrokartilaj, fasya ve yağ keseciklerini de içerecek şekilde *sinovya-entezeal* bir yapı olarak kabul edilmektedir. Entezis kemiğe bağlantı noktasında avaskülerdir, sinovyumdan vasküler destek alır. Psoriasis ve PsA'lı bireylerin entezislerinde strese bağlı inflamasyon eşiğinin düşük olduğu düşünülmektedir. Entezitin temelde bir doğal immün sistem patolojisi olduğu gösterilmiştir. Sürekli travmaya açık olan entezise, inflamasyon varlığında sinovyumdan, nötrofil, makrofaj ve ILC hücre göçü gerçekleşir. Buna karşın B-hücreler, foliküler reaksiyon ve otoantikör varlığı görülmez. Mekanik stresle ilişkisi nedeni ile yük taşıyan alt-ekstremitede daha fazla görülür. Farelerde mekanik yükün kaldırılması aşıl tendiniti sıklığını azaltır.

Entezitin önemli bir mediatörü prostaglandin E2'dir (PGE2). Bu nedenle entezit tedavisinde non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar özellikle etkilidir. Lokal mezenkimal hücreler siklo-oksijenaz-2 salgırlar ve lokal PGE2 düzeyini yükseltirler. PGE2 lokal vazodilatasyona yol açar ve kemik iliğinden nötrofil göçünü hızlandırır. Manyetik rezonans görüntüleme entezite komşu kemik iliğinde aktivasyon (osteit) görülmesi sakro-iliak eklem ve diğer entezite komşu kemiklerde tipiktir ve ağrıya yol açar. Yine PGE2 Th17 hücre aktivasyonuna neden olur. Travma ve mekanik yük olmadan entezitin oluşabileceği ve bunun IL-23 aracılığıyla gerçekleşebileceği hayvan modellerinde gösterilmiştir. Farelerde, entezeal bölgelerde mevcut olan IL-23R pozitif T-hücre popülasyonunun çoğunlukla  $\gamma\delta$  T-hücre reseptörü pozitif oldukları gösterilmiştir. Doğal ve edinsel immünite arasında bir köprü olarak kabul edilen  $\gamma\delta$  T-hücreleri, hastalık patogenezindeki en önemli sitokinler olan IL-17 ve TNF- $\alpha$ 'yı salgırlar. Bunların dışında, T-hücre reseptörü sergilemeyen ILC'lerin de IL-23R

pozitif oldukları, IL-17 salgıladıkları ve normal entezis bölgelerinde barındıkları gösterilmiştir. Salgılanan IL-17'nin, nötrofilleri aktive ettiği ve entezitten sorumlu en önemli sitokin olduğu saptanmıştır. IL-17, nötrofil aktivasyonuna neden olmanın yanı sıra, lokal mezenkimal hücrelerin daha fazla granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör, IL-6 ve IL-8 salgılamalarına neden olur. Bu uyarılar sonucu aktive olan nötrofillerden salınan proteazlar ve reaktif oksijen ürünleri ise inflamasyon ve ağrıyı artırır.

## Yeni Kemik Oluşumu

PsA hastalarında eklemle ilgili ilk tutulan alan sıklıkla entezistir.<sup>8</sup> Entezial inflamasyonun önemli sonuçlarından biri, yeni kemik oluşumdur. Entezite bağlı kemik erozyonları görülse de, asıl patoloji periostal kemiğin entezit bölgelerinde artışı ile karakterize "entezofit" gelişmesidir. Yeni kemik oluşumu, omurgada ön ve arka omur bölgelerinde görülen spinal sindezmozitler şeklinde ortaya çıkar ve bunlar spinal ankilozun öncülleridir. Plantar fasyada kalkaneal spurlar ve ellerde distal interfalangeal eklem bölgelerinde de osteofitler görülür.

Yeni kemik oluşumunun entezial inflamasyonu izleyerek geliştiği düşünülmektedir. Lokal mezenkimal hücrelerin kondroblast ve osteoblastlara dönerek yeni kırıkta ve kemiği oluşturduğu öne sürülmüştür. Bu açıdan kırık iyileşmesine benzetilebilir. İnflamatuvar yanıtla yeni kemik oluşumunu ilişkilendiren mediatörler IL-17, IL-22 ve PGE2'dir. Buna karşın TNF- $\alpha$ 'nın kemik yapımını inhibe eden Dickopf-ilişkili protein (DKK1) ve sklerostin yapımını indükleyerek antianabolik olduğu öne sürülmüştür. Hedgehog proteinleri GLI1+ (Hedgehog-ilişkili transkripsiyon faktörü) bir hücre popülasyonunu uyararak mineralizasyonu artırır. Paratiroid-hormon ilişkili peptid de entezitte eksprese olur ve kemik proliferasyonunu uyarır. Ayrıca Wnt ve kemik morfojenik proteinleri de (BMP) mediatör işlevi görürler ve osteoblast olgunlaşmasını destekler. Artmış Wnt ve BMP protein ekspresyonlarının yeni spur oluşumu ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu proteinlerin inhibitörleri ile olan dengeleri yeni kemik miktarını belirler. Örneğin; Wnt inhibitörü olan DKK1'in bloke edilmesi mezenkimal hücrelerin hipertrofik kondrositlere dönüşmesini artırır ve sakroiliak eklemlerin ankilozuna yol açar.

## Hücre-içi Sinyal İletimi

Sitokinlerin hücre yüzey reseptörlerine bağlanmaları sonrasında, reseptörün hücre-içi parçasında konformasyonel değişim, kinazların fosforilasyonu, sinyal iletimi ve gen transkripsiyonu süreçleri gerçekleşir. Janus-kinazlar, PsA patogenezinde yer alan birçok sitokin ile ilişkili bir tirozin kinaz ailesidir. PsA sinovyumunda IL-23 varlığında CD3+ T-hücrelerinde JAK2 ve STAT3 ekspresyonu gözlenmiştir.<sup>9</sup> Bu aktivasyon, Th17 hücre aktivasyonunu da uyarmaktadır. Günümüzde küçük moleküller ile yapılan hedefe-

yönelik tedaviler arasında yer alan JAK/STAT yolağının blokajı, PsA hastalarında sitokin antagonistlerine benzer etkileri nedeniyle kullanılmaktadır.

### Daktilit Patogenezi

Daktilit altta yatan inflamasyon sonucu el ya da ayak parmaklarının şişmesidir. PsA'lı hastaların yaklaşık yarısında daktilit gelişir. Daktilitin ayak parmaklarında daha fazla olması 'derin Koebner fenomeni' denebilecek bir mekanik travmanın tetikleyici olduğunu düşündürmektedir.<sup>10</sup> Hayvan modellerinde daktilitik dokuda subkütan ödem ve nötrofil infiltrasyonu gösterilmiştir. Sıklıkla tırnak hastalığı ve osteolizis de eşlik eder. IL-23, IL-6/STAT3 ve T-hücre ZAP70 aşırı ekspresyonu ile karakterize hayvan modellerinde daktilit gelişmiştir. Tüm bu modellerde IL-17/IL-23 aksında aktivasyon vardır. İnsan çalışmalarında daktilit ilişkili genetik faktörler diğer PsA özellikleri ile benzerdir. Sonuçta mekanik uyarı, doğal/edinsel immün sistem aktivasyonları ve yeni doku oluşumu (remodelling) etkileri daktilit patogenezi ile ilişkili görünmektedir.

### Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC)-1-ilişkili Hastalıklar (MHC-1-opati) Kavramı

Dokuya özgü faktörlere bağlı doğal ve edinsel immün sistem aktivasyonu gösteren SpA hastalıklar ve Behçet hastalığı "MHC-1-ilişkili hastalıklar" olarak ortak bir çerçevede değerlendirilebilirler.<sup>11</sup> Psoriasis de bu kapsamda değerlendirilebilecek bir hastalıktır. Bu hastalıkların tümü bir MHC-sınıf 1 alelli ile (ankilozan spondilit B\*27, Behçet hastalığı B\*51, psoriasis C\*0602) ilişkilidir. MHC-sınıf 1 alelleri, antijen-sunucu hücrelerin yüzeyinde, endojen peptitleri ya da çapraz-sunum olarak adlandırılan mekanizma ile, ekzojen peptitleri CD8+ T-hücrelerine sunarlar. Bunun dışında doğal öldürücü (NK) ve NK-benzeri hücreleri ile de etkileşimleri vardır. Bu moleküllerce sunulan antijenler iyi bilinmemekle beraber, belli çapa (anchor) rezidülerin (2 ve 9. aa bağlayan bölgeler) çoğu 8-10 aa'lık peptitlerin bağlanma afinitesini belirlediği ve bu çerçevede hastalık-ilişkili peptit repertuarını etkilediği düşünülmektedir. MHC-sınıf 1 allel varlığı tüm SpA grubu hastalıklarda hastalık şiddeti ile de ilişkilidir. MHC-sınıf 1 ilişkili peptitlerin hazırlanmasında rol alan bir enzim olan "endoplazmik retikulum amino-peptidaz-1 (ERAP-1)", peptitlerin optimal uzunluğa kısaltılmasında rol alır. ERAP-1 ve ERAP-2 polimorfizmleri MHC-dışı önemli bir genetik etki olarak tüm SpA'lar, psoriasis ve Behçet hastalığında gösterilmiştir.

Bu çerçevede başka bir benzerlik C\*0602'nin özellikle entezopati ve tırnak tutulumu, B\*27 ve B\*51'in barsak tutulumları ile ilişkili olmayışıdır. Buna karşın psoriasis, PsA, spondilit, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), üveit ve Behçet hastalığında doku-ilişkili faktör olarak "mikro-travma" önem taşımaktadır. Lokal travma olarak, Koebner fenomeni ve paterji reaksiyonu benzerdir. Ayrıca hem lokal mikrobiyal flora değişimleri, hem de

LL-37, S100 vb. antimikrobiyal peptitler her iki hastalıkta artmıştır. Benzeri şekilde IBH ve spondilitte barsak-ilişkili travma ve mikrobiyota değişimleri tetikleyici olabilir.

MHC-1-ilişkili hastalıkların bir başka ortak özelliği IL-17/IL-23 yolunun aktive olmasıdır. IL-23R tek-nükleotid polimorfizmi tüm MHC-1-ilişkili hastalıklarda gösterilmiştir. PsA hastalarında IL-17 eksprese eden CD8+ T-hücreleri RA'dan fazladır. IL-17'nin doku kaynağı MHC-1-opatilerde Th17 hücreler ile sınırlı değildir, CD8+ T-hücreleri, ILC-tip 3 hücreler, gd+ T-hücreleri, NK ve NKT-hücreleri de bu hastalıklarda IL-17 salgılar ve patogeneizde yer alırlar.

Sonuç olarak MHC-1-opatiler kadın ağırlıklı olmayışları, ataklar ile seyretmeleri, subklinik barsak tutulumları, karakteristik göz (üveit), eklem (oligoartiküler) tutulumları ve mekanik stres bölgelerinde entezit/tendinit görülmesi ile ortak klinik özellikler taşırlar ve otoimmün hastalıklardan ayrılırlar (**Tablo 1**). Patogenetik olarak da dokuya-özgü hasar tetikleyicidir, self-non-self ayırımından ziyade tehlike (danger) ilişkili doğal immün mekanizmalar sonucu gelişirler. Otoimmünite görülmez. IL-17/IL-23 ağırlıklı bir immün aktivasyon sonucu gelişirler. Bu özellikleri ile de hücresele tedavilerden (rituksimab, abatacept) ziyade anti-sitokin (anti-TNF- $\alpha$  ve anti-IL-17) ve sinyal-blokaj tedavileri (JAK/STAT inhibitörleri) ile daha başarılı biçimde tedavi edilebilirler.

**Tablo 1. Majör histokompatibilite kompleksi-sınıf 1 ilişkili hastalıkların otoimmün hastalıklar ile karşılaştırılması**

Özellik	MHC-1-opati	Otoimmün hastalıklar
Cinsiyet	Kadın ağırlığı yok	Kadın ağırlıklı
Başlangıç yaşı	Genç yaş	Her yaşta
Seyir	Ataklarla karakterize	Kronik seyir
Eklem/Tendon	Oligoartiküler Mekanik stres bölgeleri	Poliartiküler Sinovitle karakterize
Göz	Üveit	Sklerit
Gastro-intestinal	Klinik/subklinik tutulum	İlişki yok
Bariyer	Barsak/deri/oral	Belirsiz
Genetik	MHC-sınıf-1, ERAP1/2 IL-23R	MHC-sınıf 2
Hasar	Doku-hasarı ile ilişki	Doku hasarı ile ilişki yok
Ana immün teori	Hasar ( <i>danger</i> ) Teorisi <i>Matzinger ve ark.</i>	Self-non-self ayrımı
Tedavi	İleti tedavileri	Anti-B-hücre, anti-T-hücre tedavileri anti-sitokin tedaviler

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

## Kaynaklar

1. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:957-70.
2. Solmaz D, Eder L, Aydin SZ. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32:295-311.
3. Cakir N, Pamuk ÖN, Derviş E, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int*. 2012;32:895-908.
4. Solmaz D, Bakirci S, Kimyon G, et al. Impact of having family history of psoriasis or psoriatic arthritis on psoriatic disease. *Arthritis Res (Hoboken)*. 2020;72:63-8.
5. Cafaro G, McInnes IB. Psoriatic arthritis: tissue-directed inflammation? *Clin Rheumatol*. 2018;37:859-68.
6. Gilis E, Mortier C, Venken K, Debusschere K, Vereecke L, Elewaut D. The Role of the Microbiome in Gut and Joint Inflammation in Psoriatic Arthritis and Spondyloarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2018;94:36-9.
7. Danning CL, Illei GG, Hitchon C, Greer MR, Boumpas DT, McInnes IB. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappaB p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1244-56.
8. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:731-41.
9. Raychaudhuri SK, Abria C, Raychaudhuri SP. Regulatory role of the JAK STAT kinase signalling system on the IL-23/IL-17 cytokine axis in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:36.
10. McGonagle D, Tan AL, Watad A, Helliwell P. Pathophysiology, assessment and treatment of psoriatic dactylitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15:113-22.
11. McGonagle D, Aydin SZ, Gül A, Mahr A, Direskeneli H. 'MHC-I-opathy'-unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:731-40.





## **KLİNİK (TANIM, KLİNİK ÖZELLİKLER, AYIRICI TANI)**

### **A. PLAK TİPİ PSORİASİS (PSORİASİS VULGARİS)**

I. KRONİK PLAK PSORİASİS

II. GUTTAT PSORİASİS

III. ERİTRODERMİK PSORİASİS

IV. PALMOPLANTAR PSORİASİS

(PALMOPLANTAR PLAK PSORİASİS, PALMOPLANTAR  
PÜSTÜLER PSORİASİS, AKRODERMATİTİS KONTİNUA)

### **B. YAYGIN PÜSTÜLER PSORİASİS**

### **C. İNVERS VE GENİTAL PSORİASİS**

### **D. TIRNAK PSORİASİSİ**

### **E. EKLEM PSORİASİSİ (PSORİYATİK ARTRİT)**



## KLİNİK (TANIM, KLİNİK ÖZELLİKLER, AYIRICI TANI)

### A. PLAK TİPİ PSORİASİS (PSORİASİS VULGARİS)

#### I. KRONİK PLAK PSORİASİS

ERKAN ALPSOY

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Psoriasis toplumda sık rastlanan ve ataklarla birlikte uzun süre devam eden, bağışıklık sistemi aracılı, inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriasis vulgaris olarak da bilinen plak tipi psoriasis hastalığının en sık görülen kliniğidir. Psoriasis olgularının yaklaşık %90'ını oluşturur.<sup>1,2</sup> Bu başlığın altında kronik plak psoriasis, guttat psoriasis ve eritrodermik psoriasis yer alır.<sup>3</sup> Klinik tablo hastadan hastaya değişkenlik gösterir. Bazen hastada eş zamanlı olarak veya farklı zaman dilimlerinde farklı klinikler gözlenebilir. Plak tipi psoriasisin ayırt edici lezyonu, yüzeyini gümüş renginde skuamaların kapladığı, keskin sınırlı ve eritemli plaklardır. Eğer plaklar vücudun %90'ından fazlasını kaplıyorsa eritrodermik psoriasis adı verilir. Guttat psoriasis, gövde ve ekstremitelerin proksimalinde yaygınlaşan yağmur damlası büyüklüğünde papül ve küçük plaklar ile ayırt edilir.

Hastalığın klinik yelpazesi geniş olup, klinik alt tiplerin belirlenmesinde çok sayıda değişkenden yararlanır. Hastalığın başlangıç yaşı, lezyonların şekli, yaygınlığı, belli anatomik bölgelerin ağırlıklı olarak hastalıktan etkilenmesi bunlar arasında sayılabilir.<sup>1,2</sup>

#### i. Kronik Plak Psoriasis

##### Tanım

Kronik plak psoriasis, keskin sınırlı, eritemli plakların üzerini kaplayan ve hastalığa ismini veren sedef (gümüş) renginde skuamalarla ayırt edilir. Skuamalar kuru olup kazımakla kolayca dökülür.<sup>1</sup>

##### Epidemiyoloji

Psoriasis Avrupa ve Amerika'da toplumun yaklaşık %2-3'ünü etkiler. Buna karşın, Afrika ve Asya ülkelerinde daha düşük sıklıkta (%0,5-1) bildirilmektedir.<sup>3-5</sup> Ülkemizden Yaylı ve ark.<sup>6</sup> Trabzon ili ve ilçelerindeki psoriasis prevalansını %1,1 olarak bildirmiştir. Psoriasis için yapılan sıklık çalışmalarının büyük oranda plak psoriasis'e ait sonuçları yansıttığını unutmamakta yarar vardır.

Hastalık erkek ve kadınlarda hemen hemen eşit oranda görülür. Hastalığın başlangıç yaşı iki dönemde artış göstermektedir. Birinci artış 16-22 yaşları arasında olmaktadır, ikinci ve daha küçük çaplı artış ise 57-62 yaşlar arasındadır. Başlangıç yaşında görülen bu dağılım tip 1 ve 2 psoriasis tanımının geliştirilmesine neden olmuştur. Hastalığın 40 yaş altında başlayan erken başlangıçlı tipi (tip 1), 40 yaş ve sonrasında başlayan geç başlangıçlı tipine (tip 2) göre daha şiddetli seyretme eğilimi gösterir. Yine erken başlangıçlı psoriasisde ailede benzer hastalığa daha sık rastlanır ve HLA antijenleri ile özellikle de HLA-C0602 ile güçlü birliktelik bulunur.<sup>7</sup> Kliniğimizin içinde bulunduğu çok merkezli çalışmada<sup>8</sup> Türkiye'nin değişik illerinden toplam 1.485 hastanın verileri değerlendirilmiş ve hastalığın başlangıç yaşı ortalaması  $28,9 \pm 14,9$  bulunmuştur. Çalışmamızda kadınlarda ( $27,7 \pm 15,5$ ) erkeklere ( $29,9 \pm 14,3$ ) göre hastalık daha erken başlangıç göstermekteydi. Psoriasisin en sık görülen klinik şekli olan kronik plak psoriasis hastaların yaklaşık %70-80'lik bölümünü oluşturur.<sup>3-5</sup> Çok merkezli çalışmada hastaların %73,6'sı kronik plak psoriasis sahipti.<sup>8</sup>

Psoriasisin epidemiyolojisi ile ilgili daha detaylı bilgi için lütfen kitabın Epidemiyoloji başlığına bakınız.

## **Etiyoloji ve Patogenez**

Hastalığın nedeni tam olarak bilinmez. Psoriasisin gelişiminde genetik yatkınlık en önemli faktördür. Bu zeminde çeşitli çevresel uyaranların bağışıklık sistemini harekete geçirecek hastalığa yol açtığı düşünülür. Hastalığın gelişiminde çok sayıda gen rol oynar. Psoriasisli olguların yakın akrabalarında hastalığın sık görülmesi genetik yatkınlığa işaret eden önemli ipuçlarındandır. Psoriasis duyarlılığına neden olan genler doğal ve edinsel immünitenin yanı sıra epidermal farklılaşmayı etkiler. Hastalık gelişiminde immün sistemin birçok bileşeni görev almakla birlikte, yardımcı T-hücresi tip 1 (Th 1) ve Th17 hücreleri en etkin hücreler olarak değerlendirilir. Bu hücrelerden üretilen proinflamatuvar sitokinler keratinositlerin aktifleşmesine, epidermal döngünün hızlanmasına, keratinosit olgunlaşmasında bozukluklara, epidermal hiperplaziye ve yeni damar oluşumuna giden süreci tetikler.<sup>9</sup>

Psoriasis sahip bireylerde çeşitli çevresel faktörler tetikleyici rol oynamaktadır. Bunlar arasında özellikle streptokok nedenli boğaz infeksiyonu, ilaçlar (sistemik kortikosteroidler, antimalaryaller, lityum,  $\beta$ -adrenerjik blokerler, interferon, antiinflamatuvar analjezikler vb.), fiziksel travmalar (keratinosit hasarına yol açan kaşıma, ovalama, yolma, banyoda liflenme veya keselenme gibi travmalar, aşırı dozda güneş ışınları), sigara, aşırı alkol tüketimi ve ruhsal travmalar vb. sayılabilir.

Psoriasisin etiyoloji ve patogenez ile ilgili daha detaylı bilgi için lütfen kitabın Etiyopatogenez alt başlıklarına bakınız.

## Klinik

Kronik plak psoriasis genellikle oval veya yuvarlak, keskin sınırlı ve simetrik yerleşimli plaklarla ayırt edilir. Başlangıçta, sıklıkla 1-5 mm çapında, üzerinde çok az skuam bulunan eritemli makül veya papüller ortaya çıkar. Bunlar, zamanla birleşerek geniş ve değişik şekillerde, infiltrate ve hiperkeratotik plaklara ilerler. Bu papül ve plakların üzeri kazımakla kolay dökülen, kuru, gümüşü renkte, lameller skuamlarla kaplıdır (**Resim 1**). Lezyonlar çevreye doğru genişleme eğilimi gösterirler.<sup>1-3</sup>



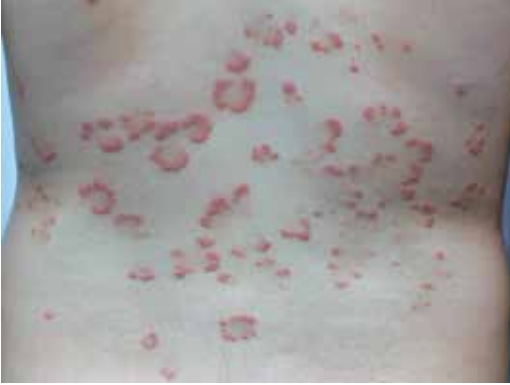
**Resim 1.** Her iki diz ve tibia çevresinde eritemli, üzerinde kuru, gümüşü rekte, lameller skuam bulunan papül ve plaklar



**Resim 2.** Foliküler psoriasis; foliküler yerleşimli, eritemli, skuamlı papüller

Kronik plak psoriasis lezyonları büyüklüklerine ve şekillerine göre özel adlar alırlar. Nokta büyüklüğündekiler (1-2 mm) punktat, yağmur damlası büyüklüğündekiler (<1 cm) guttat, madeni para büyüklüğünde ve şeklinde olanlar (oval-yuvarlak, 1-3 cm çaplı plaklar) nummuler olarak adlandırılır. El ayası büyüklüğünde olduğunda (5-10 cm) psoriasis en plak, el ayasından daha büyük olduğunda psoriasis en plakarde, vücudun büyük bölümünü kapladığında ise psoriasis universalis olarak isimlendirilirler. Folikül ağızlarına yerleşim gösteren lezyonlar foliküler psoriasis (**Resim 2**), ortadan iyileşerek veya birkaçı bir araya gelerek tam veya yarım halka şeklini alanlar annüler (**Resim 3**), kenarları düzensiz girintili, çıkıntılı olduğunda coğrafik, yılan benzeri olduğunda sirsine psoriasis olarak adlandırılırlar.<sup>1-3</sup>

Özellikle uzun süreli ve hiperkeratotik psoriasis plakları morfolojik olarak özel görünüm alabilir. Ostraseöz psoriasisde sıkı bir şekilde üst üste yerleşmiş, farklı renklerdeki kalın skuamlar istiridye kabuğuna benzer bir görünüm oluşturur. Rupoid



**Resim 3.** *Annüler psoriasis;* sırtta çok sayıda annüler dizilim gösteren, eritemli, skuamli papül ve plaklar



**Resim 4.** *Elefantın psoriasis;* ön kol dış yüzeylerinde geniş, ileri derecede kalın ve düz plaklar

psoriasisde hiperkeratotik, eş merkezli, dairesel skuamler üst üste birikerek konik bir şekil alır. Elefantın psoriasisde ise geniş, ileri derecede kalın ve düz plaklar bulunur. Tipik olarak tibia ön yüzeylerine ayrıca kalça ve üst ekstremitelerin dış yüzeylerine yerleşim gösterirler (**Resim 4**).<sup>10</sup>

İyileşen kronik plak psoriasis plaklarının etrafında, halka şeklinde hipopigmente bir alan bulunabilir. Genellikle ultraviyole veya katran ve antralin tedavileri sonrasında gelişen bu duruma "Woronoff" halkası adı verilir.<sup>11</sup> Tedavi sonucu ortaya çıkan prostaglandin 2 sentezindeki yetersizlik sonucu ortaya çıktığı düşünülür.<sup>12</sup> Lineer psoriasisde çizgisel yerleşim gösteren eritemli skuamli lezyonlar görülür. Sıklıkla Blaschko çizgilerini izler.

Sebopsoriasis, psoriasis ve seboreik dermatitin belirtilerinin bir arada görüldüğü klinikte. Kronik plak psoriasis lezyonlarına ek olarak yüz ve saçlı derideki seboreik alanlarda

yoğunlaşan ve psoriasis göre daha sarımsı ve yağlı görünümde skuamlerin bulunduğu eritemli skuamli plaklarla ayırt edilir (**Resim 5**).<sup>3</sup>

Kronik plak psoriasis lezyonları derinin hemen her alanına yerleşim gösterebilir. Klasikleşmiş predileksiyon alanları, saçlı deri, diz ve dirsek gibi ekstremitelerin ekstensör yüzeyleri, presakral alan, kalçalar ve genital bölgedir. Yine göbük ve intergluteal kıvrım hastalığın sık yerleşim gösterdiği diğer alanlardır. Çocuklarda yüz, genital ve anal bölge tutulumu daha sık görülür. Kliniğimizde yapılan ve hastalığın doğal seyrini belirlemeye yönelik çalışmada hastalığın en sık gözlenen başlangıç yeri saçlı deriydi (%19). Bunu sıklık sırasıyla dirsekler (%15), diz (%13) ve gövde (%10) izlemekteydi. Saçlı deri hem hastalığın başlangıcında hem de hastalığın seyrinde en sık tutulan anatomik alandı.<sup>13</sup>



**Resim 5.** Sebopsoriasis; burun kıvrımında psoriasise göre daha sarımsı ve yağlı görünümde skuamlarla kaplı eritemli plak



**Resim 6.** Saçlı deri yerleşiminde eritemli, keskin sınırlı ve kalın lameller skuamlarla kaplı plaklar

Belirtiler genellikle hafif ya da orta derecede kaşıntılıdır. Sampogna ve ark.<sup>14</sup> 936 hastalık çalışmalarında hastaların %63,8'inde hastaneye başvuru öncesi dört haftalık süreçte sık sık veya hemen daima kaşıntı yakınması bulunduğunu saptamışlardır. İrritasyon (%59,7), yanma, batma (%46,1), hassasiyet (%39), ağrı (%26), kanama (%25,4) gibi semptomlar sık olarak dile getirilmiş ve bu şikayetler kadınlarda daha yüksek sıklıkta bulunmuştur.

Ataklar sırasında psoriasis lezyonlarında kaşıntı artar. Daha önceden var olan plak çevresinde gelişen punktat veya guttat lezyonlar sıklıkla yeni bir atağın habercisidir. Yine aktif, genişleyen plakların çevresinde, skuam bulundurmeyen canlı kırmızı eritemli alanlar gözlemlenebilir.<sup>3</sup>

Saçlı deri yerleşiminde, eritemli, keskin sınırlı ve kalın lameller skuamlarla kaplı plaklar tipik olup, genellikle saçlarda herhangi bir değişikliğe yol açmaz (**Resim 6**). Saçlı deri yerleşiminde skuamlar çok tipik olmayabilir, diğer bölgelerin aksine simetrik olmayan tutulum gözlemlenebilir. Yine fenomenleri bu alanda gözlemek zordur. Saçlı deride yaygınlaştığında yüzün periferinde, kulak arkalarında ve ensede psoriyatik plaklar gözlemlenebilir. Alın saçlı deri sınırını genellikle 2 cm'den daha fazla geçmez. Skuamlar bazen saçlı deride asbest benzeri bir görünüme

yol açar (pitiriyazis amiantasea). Kalın ve birbirine yapışık skuamlar kiremitleri andırır bir görünümle üst üste dizilmiştir. Skuamlar belli bir mesafeden birkaç saç teline sıkıca yapışmıştır ve saç tellerini demet demet bir araya getirirler. Pitiriyazis amiantasea psoriasisle özgül değildir, seboreik dermatit, atopik dermatit gibi hastalıklarda da görülür.<sup>1-3</sup>

## Laboratuvar

Genel olarak psoriasisle özgül laboratuvar bulguları bulunmaz. Psoriasisle eşlik edebilen ek hastalıklara ait değişiklikler gözlenebilir. Birçok hastada hastalığın başlangıcından itibaren lipid yüksekliği saptanabilir. Şiddetli psoriasis vulgaris, yaygın püstüler psoriasis ve eritrodermide serum albümin seviyelerinde düşüklük ile kendisini gösteren negatif azot dengesi saptanabilir. Serum ürik asit seviyesi hastaların yaklaşık yarısında yükselir. Genellikle lezyonların yaygınlığı ve hastalığın aktivitesi ile paralel ilişkilidir. C-reaktif protein,  $\alpha_2$ -makroglobulin ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi sistemik inflamasyon belirteçleri yükselebilir.<sup>1,15</sup>

## Tanı ve Ayırıcı Tanı

Genellikle klinik görünüm tanı için yeterlidir. Gerekliğinde histopatolojik muayeneye başvurulur. Klinik muayenede psoriasis lezyonlarında saptanan özel sign'ler (işaret) veya fenomenler özellikle tanı koydurucu nitelikte olabilir, bazen de hastalığın seyri hakkında fikir verir:

**Candle Sign ("sign de la tache de bougie" veya mum lekesi fenomeni):** Psoriasisle özgül bir fenomendir. Psoriasis plağı künt bir bistüri ile kazınacak olursa, beyaz, sedef renkli skuamların görünür hale gelip, parçalar halinde döküldükleri görülür. Psoriasisde sedef renkli skuamlanmanın nedeni, kalınlaşmış stratum korneum tabakası arasına zamanla havanın girmesindedir. Yeni lezyonlarda bu tabakaya henüz hava girmediği için skuam saydam olarak görülür. Böylece skuamlanma da gözle fark edilmez. Uygulanan travmayla stratum korneum tabakaları yerinden oynatılacak olursa, havanın bu alana girmesi sağlanır ve böylece de skuamlanma belirgin hale getirilir. Bu olay, kumaş parçası üzerine, eriyen bir mumdan (parafin) damlayan leke üzerinde de aynen gözlenebilir. Kumaş üzerindeki mum lekesi kazınacak olursa, o ana kadar net olarak görülebilen kumaş, mum lekesi arasına sızan hava nedeniyle oluşan beyaz renk yüzünden görünmez hale gelir. Zaten fenomenin ismi bu benzerlikten doğmuştur.<sup>16</sup>

**Auspitz fenomeni:** Psoriasisde ve histopatolojik olarak papillomatoz gösteren bazı hastalıklarda pozitif olarak saptanan bir fenomendir. Psoriasis plağı kazındığında, önce nemli bir tabaka ortaya çıkar (stratum spinosum). Kazımaya devam edildiğinde papillaların tepe kısımlarında bulunan genişlemiş kapillerlerin kesilmesiyle, nokta gibi kanama odakları gözlenir. Bernhard psoriasisli hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada<sup>17</sup> 234 hastanın yalnızca 41'inde bu belirtiyi saptadığını belirtmiş, yine Darier hastalığı,



aktinik keratoz gibi psoriasis dışı hastalıklarda da görülebilmesi nedeniyle yeterince duyarlı ve özgül olmadığını ileri sürmüştür.

**"Last cuticle" (son tabaka veya zar) fenomeni:** Psoriasis plağı üzerindeki skuamların kaldırılmasıyla en altta yapışık bir skuam ortaya çıkar. Dermal papillalar üzerindeki epidermisin en alt tabakasını gösteren ve psoriasis için tipik olan bu belirtiyeye son tabaka veya son zar fenomeni denir.<sup>16</sup>

**Koebner fenomeni (izomorf tahriş fenomeni):** Deri hastalığı olanlarda, tutulumun olmadığı sağlam bölgeye uygulanan travmanın ardından hastalığa ait tipik lezyonun genellikle 10 gün içinde ortaya çıkmasıdır. Fenomenin oluşması için epidermisin zedelenmesi şarttır, dermisin de zedelenmesi yanıtın şiddetini artırır. Psoriasis hastalarındaki sıklığı yaklaşık %20'dir. Travma sonrası psoriasisde ait lezyonların kaybolması ise **ters Koebner fenomeni** olarak adlandırılmaktadır.<sup>18</sup>

İlk 3 belirti tanıda, Koebner fenomeni ise hastalığın aktif olup olmadığını belirlemede önemlidir. Plak tipi psoriasisde papül ve plakları mum lekesi, son tabaka ve Auspitz fenomeni pozitifliği gösterirler. İnvers psoriasis ve püstüler psoriasisde bu fenomenler saptanamaz.

Kronik plak psoriasis olağan yerleşim yerlerinde tipik bir seyir izlediğinde kolay tanınır. Bununla birlikte tek plak varlığı, olağan dışı klinik görünüm ve özellikle çocukluk dönemindeki farklı klinikler ayırıcı tanıda zorluk yaratabilir. Böyle durumlarda fenomenler yardımcı olabilir. Yüksük tırnak, subungual hiperkeratoz ya da diğer tırnak değişiklikleri özgül klinik özelliklerin yokluğunda tanı koymada yardımcı olur.<sup>1</sup> Yine saçlı deri, dış kulak yolu, kulak arkası, göbek, presakral alan ve intergluteal kıvrımda saptanacak eritem ve skuamlanma psoriasis tanısı için yardımcıdır. Gerekteğinde laboratuvar testlerinden ve deri biyopsisinden de yararlanılabilir.<sup>19</sup>

Kronik plak psoriasisde kronik, durağan davranışlı kliniği, mikozis fungoides, hipertrofik liken planus, Bowen hastalığı, parapsoriasis, kronik diskoid lupus eritematozus, seboreik dermatit ve liken simpleks kronikus ile, ekzantematöz kliniği, 2. devir sifilizin skuamlı papülleri, liken planus, pitriyazis likenoides kronika, subakut lupus eritematozus ve psoriasisform ilaç döküntüleri ile karışabilir. Saçlı deri psoriasisde seboreik dermatit, lupus eritematozus, pitriyazis amiantasea ve çocuklarda tinea kapitis ile ayırıcı tanıya girer.<sup>1-3</sup>

## Seyir ve Prognoz

Kronik plak psoriasisde belirtiler davranış olarak uzun süreli ve durağan bir seyir gösterebilir; bir başka deyimle hastalığın plakları aynı yerde aylarca, yıllarca devamlılık gösterebilir veya daha akut ataklarla ekzantematöz bir seyir izleyebilir. Durağan tipteki kronik plak psoriasisde sıklıkla yukarıda belirtilen predileksiyon alanlarına yerleşim gösterir. Tip 1 veya tip 2 psoriasis ile birlikte olabilir. Ekzantematöz psoriasisde sıklıkla çocuklarda

ve tip 1 psoriasis ile birlikte görülür. Tetikleyici faktör ise genellikle  $\beta$ -Hemolitik A grubu streptokoklardır.

## Kaynaklar

1. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386:983-94.
2. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25:510-8.
3. Romiti R. Plaque-type psoriasis: chronic plaque, guttate, and erythrodermic phenotypes. In: Menter MA, Ryan C. *Psoriasis*. 2nd ed. London: CRC Press Taylor & Francis Group; 2017.p.45-50.
4. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:394-401.
5. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:205-12.
6. Yaylı S, Topbaş M, Aksu Arica D, Tuğcigil S, Çapkın E, Bahadır S. The prevalence of psoriasis in Trabzon. *Turkderm*. 2016;50:141-4.
7. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:450-6.
8. Alpsoy E, Polat M, Fettahloğlu-Karaman B, et al. Internalized stigma in psoriasis: A multicenter study. *J Dermatol*. 2017;44:885-91.
9. Yılmaz SB, Cicek N, Coskun M, Yegin O, Alpsoy E. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2012;304:465-9.
10. Koley S, Mandal RK, Chatterjee K, Hassan SM, Pathak S. Elephantine psoriasis with papillomatosis and alternating hypogranulosis and hypergranulosis. *Indian J Dermatol*. 2015;60:264-7.
11. Varma S, Finlay AY. The Woronoff ring in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2003;148:170.
12. Penneys NS, Ziboh V, Simon P, Lord J. Pathogenesis of Woronoff ring in psoriasis. *Arch Dermatol*. 1976;112:955-7.
13. Özkesici-Kurt B, Dönmez L, Nazlım B, et al. Psoriasisın Doğal Seyrinin Tanımlanması: 100 Hastadan Oluşan Tek-Merkezli Bir Kohort Çalışması. *Turk J Dermatol*. 2018;12:33-7.
14. Sampogna F, Gisondi P, Melchi CF, et al. Prevalence of symptoms experienced by patients with different clinical types of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2004;151:594-9.
15. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:614-21.
16. Braun-Falco-O, Plewig-G, Wolff HH, Winkelmann RK. *Dermatology*. Springer-Verlag Berlin: Heidelberg; 1991.p.421.
17. Bernhard JD. Auspitz sign is not sensitive or specific for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1990;221:1079-81.
18. Bahadır S. Dermatolojide Tanı Koydurucu Spesifik Bulgular. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2003; 23:81-8.
19. Cohen SN, Baron SE, Archer CB; British Association of Dermatologists and Royal College of General Practitioners. Guidance on the diagnosis and clinical management of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37(Suppl 1):13-8.

## KLİNİK (TANIM, KLİNİK ÖZELLİKLER, AYIRICI TANI)

## A. PLAK TİPİ PSORİASİS (PSORİASİS VULGARİS)

## II. GUTTAT PSORİASİS

RAFET KOCA

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Zonguldak, Türkiye

## Tanım

Guttat psoriasis (GP) plak tip psoriasisın bir alt tipi olarak kabul edilebilir. "Guttat" kelimesi Latince "gutta" kelimesinden türetilmiş olup, "damla" anlamına gelmektedir. İlk kez 1916 yılında Winfield<sup>1</sup> tarafından tanımlanmıştır. GP, genellikle çocuklarda, ergenlerde ve genç erişkinlerde görülen, gövde ve ekstremitelerde çok sayıda damla şeklindeki hafif skuamli papüllerle ayırt edilen akut başlangıçlı bir psoriasis kliniğidir.<sup>2,3</sup> Hastalık 30 yaş altında daha sık görülse de daha yaşlı bireylerde de karşımıza çıkabilmektedir. Ülkemizde yapılan bir araştırmada GP sıklığı %10,1 olarak bildirilmiştir.<sup>4</sup> GP tedavisiz bırakıldığında spontan gerileyebileceği gibi, kronik plak tipi psoriasis de ilerleyebilmektedir.<sup>2,5,6</sup>

Hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. GP'nin genetik olarak duyarlı kişilerde streptokok infeksiyonu tarafından tetiklenen bir immünolojik reaksiyon sonrası oluştuğuna inanılmaktadır. Hastaların büyük bir kısmında döküntülerden 2-3 hafta önce, A grubu beta hemolitik streptokoklara bağlı tonsillit veya farenjit gibi bir üst solunum yolu infeksiyonu hikayesi bulunur. Hastalık nadiren anüs ve perianal bölgede yüzeysel bakteriyel bir infeksiyon olan streptokokkal perianal dermatit kliniğini izleyerek de gelişebilir.<sup>2,3,7-9</sup> GP gelişiminde rolü olduğu düşünülen diğer infeksiyonlar arasında *Malassezia*, insan papilloma virüs, varisella-zoster virüs, retrovirüs ve insan endojen retrovirüs infeksiyonları da bulunmaktadır. Ayrıca lityum, beta-blokerler, antimalaryal ilaçlar ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların da hastalığı tetikleyebileceği bildirilmiştir.<sup>10</sup>

Genetik ve çevresel faktörlerin GP gelişiminde önemli etkisinin olduğu bilinmektedir. Özellikle insan lökosit antijeni (HLA)-Cw6 allelinin, hem erken başlangıçlı plak tipi psoriasis hem de GP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında HLA-B13 ve HLA-B17'nin de GP ve eritrodermik psoriasis patogenezi de rol oynayabileceği bildirilmiştir. Sınıf 1 HLA-Cw6'nın (özellikle HLA-Cw\*0602 alleli) ve beta-hemolitik streptokokların

GP oluşumunda anahtar rol oynadığı anlaşılmaktadır. Yeni başlayan GP ile streptokok enfeksiyonu arasındaki ilişki daha belirgin iken, önceden kronik plak tipi psoriasis olan olgularda gelişen GP'de benzer ilişkinin varlığı daha zayıftır (psoriasisin etiyopatogenezi ile ilgili daha detaylı bilgi için lütfen kitabın ilgili başlığına bakınız).<sup>11-13</sup>

## Klinik Özellikler

Hastalar gövdeden başlayıp ekstremitelere doğru yayılan hızlı başlangıçlı hafif bir kaşıntının eşlik ettiği döküntü nedeni ile doktora başvururlar. Çoğu hastada döküntülerden 2-3 hafta öncesinde geçirilmiş bir üst solunum yolu enfeksiyonu hikayesi bulunmaktadır. Döküntüler, psoriasis öyküsü olmayan hastalarda yeni başlangıçlı bir hastalık olarak veya önceden mevcut kronik plak tipi psoriasis olan hastalarda yeni bir klinik tablo olarak ortaya çıkabilir.<sup>14,15</sup> Klinik olarak 1-10 mm çaplı damla şekilli, eritemli zeminde üzeri hafif bir skuam ile kaplı (somon rengi veya pembe) çok sayıda papüller ile ayırt edilirler. Gövdede başlayan lezyonlar hızla ekstremitelerin proksimaline yayılır. Lezyonlar monomorfiktir. Bazen lezyonlar yüz, kulak ve saçlı deriye yayılabilir. Psoriasisin bu kliniğinde palmar ve plantar bölgeler nadiren etkilenmektedir. Erken evredeki lezyonlarda skuam çok belirgin olmayabilir. Lezyonlar kronikleştikçe skuam miktarı artabilir.<sup>16,17</sup> Hastalığın ilk ayında yeni guttat lezyonlar oluşmaya devam ederken; ikinci ayda lezyon sayısı genellikle sabitlenir. Remisyon genellikle üçüncü ayda başlamaktadır. Psoriasisin bu tipinde pitting, Salmon lekeleri ve sırtlanmalar gibi tırnak bulguları görülmeyebilir. Dermatolojik bulgulara ek olarak streptokok enfeksiyonu eşlik eden hastalarda farinkste veya perianal bölgede eritem görülebilir.<sup>15</sup>

## Ayırıcı Tanı

GP tanısı için klinik muayene genellikle yeterlidir. Tanı zorluğu olan bazı hastalarda biyopsi gerekli olabilir. Hastalığın aniden başlayıp sentropedal yayılım göstermesi ve öncesinde genellikle bir üst solunum yolu enfeksiyonun olması önemli ip uçlarıdır. Gövde ve ekstremitelerdeki lezyonlarının ayırıcı tanısında viral ekzantemler, ilaç döküntüleri, pitriyazis likenoides kronika, pitriyazis rozea, sifiliz ikinci dönem lezyonları, numuler egzama, tinea korporis, lenfomatoid papüloz, küçük plak tipi parapsoriasis ve mikozis fungoides düşünülmelidir.

Viral ekzantemler GP lezyonları ile kolaylıkla karışabilir. Özellikle gövdeden başlayan viral ekzantemler sentropedal yayılarak benzer klinik tablo oluşturabilirler. Fakat histopatolojik değerlendirme ve anamnez tanıda kolaylık sağlar. Papül ve plaklara eşlik eden yapışkan skuam GP tanısı için daha tipik bir görünümdür.<sup>18</sup> Antibiyotik veya diğer ilaçlara bağlı döküntülerde eritemli lezyonların birleşme eğilimli olması GP'den ayırt edici bir özellik olabilir. Zor olgularda histopatolojik değerlendirme yapmak gereklidir.<sup>19</sup>

Pitriyazis rozea lezyonları GP'ye benzer şekilde gövde ve ekstremitelerde yerleşmektedir. Tipik lezyonlar oval şekilli, yakacak tarzı skuamları olan akut başlangıçlı çok sayıda eritemli papül ve plaklardır. Lezyonlar genellikle deri çizgilerine paralel seyretmektedir. Bu görüntü sırtta çam ağacı görüntüsünün oluşmasına neden olabilmektedir. Küçük lezyonlardan önce oluşan ve olguların %50'sinde görülen madalyon plak (herald plak) önemli bir ipucudur.<sup>18</sup>

Sekonder sifiliz, tüm gövde ve ekstremitelerde dağılım gösteren kırmızı-kahverengi (bakır kırmızısı) renkte makül, papül veya küçük plaklar ile ayırt edilir. Özellikle palmoplantar bölgelerde yakacak tarzı skuamları olan papüller sifiliz lehine yorumlanmalıdır. GP'de palmoplantar tutulum genellikle görülmemektedir. Serolojik bulgular ve histopatolojik incelemeyle ayırım yapılabilir.<sup>20</sup>

Pitriyazis likenoides kronika, gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında tekrarlayan kırmızı-kahverenkli papüllerle karakterize bir deri hastalığıdır. Hastalığın görülme yaşı ve lezyonların dağılımı nedeni ile GP ile karışabilmektedir. Ayırıcı tanı için histopatolojik inceleme yapılmalıdır.<sup>21,22</sup>

Tine korporis lezyonları bazen GP ile karışabilmektedir. Tipik belirtilerinde merkezden iyileşirken periferde aktif hastalığın işareti olan eritem, papül, vezikül ve skuam vardır. Bu lezyonlardan yapılacak bir nativ preparat (KOH) tanı için yeterli olacaktır.<sup>23</sup>

Numuler egzama, eritemli ve üzeri skuamlı yuvarlak veya oval şekilli tek veya birden fazla sayıda plaklar ile karakterizedir. Lezyonun en önemli özelliği şiddetli kaşıntının eşlik etmesidir. Hastalık genellikle yetişkinlerde görülmekle beraber çocuklarda da oluşabilmektedir.<sup>18</sup> Zor olgularda histopatolojik değerlendirme yapmak gerekebilir.

Lenfomatoid papülozis, küçük plak tipi parapsoriasis ve mikozis fungoides lezyonları GP benzeri küçük plak tip lezyonlar ile seyredebilir. Özellikle lenfomatoid papüloziste lezyonların spontan gerilemesi ve tekrarlaması önemli bir klinik özelliktir. Bu hastalıklarda ayırıcı tanı için histopatolojik değerlendirme yapılmalıdır.

## Prognoz

GP diğer psoriasis klinik tiplerine göre daha iyi bir prognoza sahiptir. GP tedavisiz bırakıldığında kendini sınırlandırabilen bir hastalıktır. Özellikle streptokoklara bağlı üst solunum yolu infeksiyonu sonrası başlayan GP'de, lezyonlar genellikle tedavisiz birkaç hafta veya ay içinde kendiliğinden düzelmektedir. İlaça bağlı GP'de sorumlu olduğu düşünülen ilacın kesilmesi klinik bulguların gerilemesini sağlayabilir.<sup>2</sup> Olguların %60'ı genellikle birkaç haftadan birkaç aya kadar süre zarfında kendiliğinden düzelebilir ve ataklar şeklinde tekrarlayabilir. Bazı hastalarda ise kronik plak tip psoriasis ile ilerlediği gösterilmiştir.<sup>2,15</sup> Bu nedenle hastalığın seyrini tam olarak tahmin etmek mümkün değildir. Daha önce psoriasis hikayesi

olmayan GP'li çocuk ve yetişkin hastaların %61'i yaklaşık dört yıl içinde tamamen düzeldiği, geri kalan olguların plak tip psoriasis ile ilerlediği bildirilmiştir.<sup>2</sup> Pflingstler ve ark.<sup>24,25</sup> GP'den plak tip psoriasis ile ilerleme oranını %25 olarak verirken, bir başka retrospektif çalışmada ise tek bir akut GP atağı sonrası her üç olgudan birinin plak tip psoriasis ile ilerlediğini bildirmiştir. Genç yaş ve yüksek ASO titreleri iyi prognoz belirteçleri iken, ailede psoriasis öyküsü olması kötü prognoz belirteci olabileceği bildirilmiştir.<sup>2</sup>

## Kaynaklar

1. Winfield JM. Psoriasis as a sequel to acute inflammations of the tonsils: A clinical note. *J Cutan Dis.* 1916;34:441-3.
2. Ko HC, Jwa SW, Song M, Kim MB, Kwon KS. Clinical course of guttate psoriasis: long-term follow-up study. *J Dermatol.* 2010;37:894-9.
3. Mercy K, Kwasny M, Cordero KM, et al. Clinical manifestations of pediatric psoriasis: results of a multicenter study in the United States. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:424-8.
4. Alpsoy E, Polat M, Fettahlioglu-Karaman B, et al. Internalized stigma in psoriasis: A multicenter study. *J Dermatol.* 2017;44:885-91.
5. Ferrandiz C, Pujol RM, Garcia-Patos V, Bordas X, Smandia JA. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:867-73.
6. Kwon HH, Kwon IH, Youn JI. Clinical study of psoriasis occurring over the age of 60 years: is elderly-onset psoriasis a distinct subtype? *Int J Dermatol.* 2012;51:53-8.
7. Garritsen FM, Kraag DE, de Graaf M. Guttate psoriasis triggered by perianal streptococcal infection. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42:536-8.
8. Herbst RA, Hoch O, Kapp A, Weiss J. Guttate psoriasis triggered by perianal streptococcal dermatitis in a four-year-old boy. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:885-7.
9. Mallbris L, Larsson P, Bergqvist S, Vingard E, Granath F, Stahle M. Psoriasis phenotype at disease onset: clinical characterization of 400 adult cases. *J Invest Dermatol.* 2005;124:499-504.
10. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007;25:606-15.
11. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018;178:854-62.
12. Mallon E, Bunce M, Savoie H, et al. HLA-C and guttate psoriasis. *Br J Dermatol.* 2000;143:1177-82.
13. Vanaki E, Atefi M, Sanati MH, et al. Expression patterns of Th1/Th2 transcription factors in patients with guttate psoriasis. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2013;60:163-74.
14. Relvas M, Torres T. Pediatric Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18:797-811.
15. Silverberg NB. Pediatric psoriasis: an update. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:849-56.
16. Fotiadou C, Lazaridou E, Ioannides D. Management of psoriasis in adolescence. *Adolesc Health Med Ther.* 2014;5:25-34.
17. Sticherling M. [Children and adolescents with psoriasis. What therapy is recommended?]. *Hautarzt.* 2012;63:192-201.
18. Browning JC. An update on pityriasis rosea and other similar childhood exanthems. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:481-5.
19. Absmaier M, Biedermann T, Brockow K. [Triggers of exanthematous drug eruptions: Stop intake, treat through or desensitization?]. *Hautarzt.* 2017;68:29-35.
20. Heston S, Arnold S. Syphilis in Children. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32:129-44.

21. Errichetti E, Lacarrubba F, Micali G, Piccirillo A, Stinco G. Differentiation of pityriasis lichenoides chronica from guttate psoriasis by dermoscopy. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40:804-6.
22. Geller L, Antonov NK, Lauren CT, Morel KD, Garzon MC. Pityriasis Lichenoides in Childhood: Review of Clinical Presentation and Treatment Options. *Pediatr Dermatol.* 2015;32:579-92.
23. Krol A, Krafchik B. The differential diagnosis of atopic dermatitis in childhood. *Dermatol Ther.* 2006;19:73-82.
24. Martin BA, Chalmers RJ, Telfer NR. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? *Arch Dermatol.* 1996;132:717-8.
25. Pflingstler LF, Maroon M, Mowad C. Guttate psoriasis outcomes. *Cutis.* 2016;97:140-4.

# KLİNİK (TANIM, KLİNİK ÖZELLİKLER, AYIRICI TANI)

## A. PLAK TİPİ PSORİASİS (PSORİASİS VULGARİS)

### III. ERİTRODERMİK PSORİASİS

#### KAMER GÜNDÜZ

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Manisa, Türkiye

#### Tanım ve Epidemiyoloji

Psoriasisin görece az görülen bu şiddetli formunda, vücut yüzeyinin %90'ından fazlasında eritem, yanı sıra skuam, eksudasyon ve ekfolyasyon izlenir. Eritrodermik psoriasis, psoriasisli hastaların %1-3'ünde görülür. Epidemiyolojik çalışmalarda, erkeklerde ve 50'li yaşlarda daha sık geliştiği, olguların yaklaşık %80'inde önceden psoriasis öyküsü olduğu belirlenmiştir.<sup>1,2</sup>

#### Etiyoloji ve Patogenez

Patogenezini tam olarak bilinmemekle birlikte, eritrodermik psoriasisde diğer psoriasis formlarında olduğu gibi, immün sistem, genetik ve çevresel faktörler rol oynar. Gen ekspresyonları plak tipi psoriasisde benzer bulunmuş; Th1/Th2 dengesinde Th2 yönünde bozulma, interlökin (IL)-4, IL-10, Th17 hücrelerde artış ve anjiyogenik faktörlerde düzensizlik saptanmıştır.<sup>3,4</sup>

Eritrodermik psoriasis gelişiminde pek çok faktör rol oynar. Hastaların çoğunda, kendisinde ya da ailesinde psoriasis öyküsü bulunur. Sistemik kortikosteroid kullanımı veya topikal kortikosteroidlerin ani kesilmesi en sık nedenler arasında yer alır. Topikal/sistemik retinoidler, metotreksat, siklosporin gibi ilaçlar ve potent topikal kortikosteroidlerin aşırı kullanımı eritrodermi gelişimini tetikleyebilir. Tümör nekroz edici faktör- $\alpha$  inhibitörleri, lityum, antimalaryaller, interferon (IFN)- $\alpha$ , trimetoprim-sulfametoksazol, bupropion, kontrast maddeler, topikal katran da tetikleyici ilaçlar arasında yer alır. Deriye travma, güneş yanığı, duygusal stres, alkolizm, infeksiyonlar (özellikle HIV) eritrodermik psoriasis gelişimine neden olabilir (Tablo 1).<sup>1,5</sup>



**Tablo 1. Eritrodermik psoriasis gelişmesinde etkili faktörler**

<b>Psoriasis tedavisi ile ilişkili faktörler</b>
Topikal kortikosteroidlerin aşırı kullanılması
Antipsoriyatik ilaçların (metotreksat, siklosporin) ani kesilmesi
Sistemik kortikosteroidler
Sistemik (asitretin) veya topikal (tazaroten) retinoidler
TNF- $\alpha$ inhibitörleri
<b>İlaçlar</b>
Antimalaryaller
Lityum
Trimetoprim-sulfametoksazol
Bupropion
İnterferon- $\alpha$
Ribavirin
Kontrast maddeler
Katran
<b>Sistemik hastalıklar</b>
HIV
Lösemi
Lenfoma
<b>Diğer</b>
Ultraviyole yanığı
Deriye travma
Stres
Alkolizm
TNF: Tümör nekroz edici faktör

**Klinik**

Eritrodermide vücut yüzeyinin %90'ından fazlası etkilenir. Eritrodermi eski psoriasis vulgarisli hastalarda gelişebileceği gibi, psoriasisin ilk belirtisi olarak *de novo* da gelişebilir.<sup>2</sup>

Eritrodermik psoriasisde deride günler, haftalar içinde yaygın eritem gelişir, deri parlak görünümündedir. Sonra sarı, beyaz renkli skuamalar oluşur, renk matlaşır ve kuru görünüm oluşur (**Resim 1**). Deri kalınlaşır, palpasyonla sıcak hissedilir. Kaşıntı veya ağrı olabilir. Bazı olgularda püstüler psoriasisde benzer şekilde püstüller görülebilir (**Resim 2**). Saçlar dökülebilir, palmoplantar keratoderma eşlik edebilir. Eritrodermik psoriasisde tırnak tutuluşu siktir, el tırnakları ayak tırnaklarına göre daha çok tutulur. Tırnaklar kalın, kuru ve kırılındır, subungual hiperkeratoz, tırnak plağında sırtlanma, pitting, onkoliz, splinter hemorajiler görülür. Bazen tırnaklar dökülebilir.<sup>1,5-7</sup>

Ateş, üşüme-titreme, halsizlik, taşikardi, dehidratasyon, artralji, lenfadenopati gibi sistemik belirtiler eşlik edebilir. Sıvı-elektrolit ve protein kaybı vardır, ayaklarda ve pretibial

bölgede ödeme rastlanır. Taşikardi deride artan kan akımına ve deriden sıvı kaybına bağlı olarak gelişir, özellikle yaşlı hastalarda yüksek debili kalp yetmezliği riski bulunur. Artmış deri perfüzyonu nedeniyle termoregülasyon bozulur, hipotermi veya hipertermi olabilir. Kronik eritrodermili hastalarda hem demir eksikliği anemisi hem de kronik hastalık anemisi gelişir. Eritrodermik psoriasisli hastalarda bakteriyel süperinfeksiyon ve sepsis riski artmıştır.<sup>1,5-7</sup>

Lökositoz, eozinofili, serum C-reaktif protein (CRP) ve sedimentasyonda artış, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme olabilir. Serum ürik asit düzeyinde artış, kan kalsiyum düzeyinde azalma görülebilir.<sup>1,5-7</sup>



**Resim 1.** Eritrodermik psoriasisde gövdede yaygın eritem ve skuamlar



**Resim 2.** Eritrodermik psoriasisde eritemli-skuamlı alanlara eşlik eden püstüler psoriasis benzeri püstüller

## Tanı ve Ayırıcı Tanı

Hastada veya ailesinde psoriasis öyküsünün olması, psoriyatik plakların, tırnak tutulumunun veya artrit bulgularının bulunması ve eritrodermi gelişimini tetikleyen faktörlerin olması tanıda yardımcıdır. Eritrodermi ayırıcı tanısında atopik dermatit, seboreik dermatit, kontakt dermatit, pityriasis rubra pilaris, liken planus, graft versus host hastalığı, lösemi, lenfoma, otoimmün büllü hastalıklar (büllöz pemfigoid, pemfigus foliaceus), bağ doku hastalıkları (sistemik lupus eritematozus, dermatomyozit), infeksiyonlar (HIV, dermatofitoz), infestasyonlar (Norveç uyuzu) ve ilaçlar yer alır. Olguların çoğunda önceden mevcut olan bir dermatozun alevlenmesi söz konusudur.<sup>7-11</sup>

Hastanın öyküsünde psoriasis olması, eritrodermik psoriasis tanısını kolaylaştırır. Tanıyı kesinleştirmede biyopsi genellikle yardımcıdır, parakeratoz, akantoz ve Munro mikroapseleri gibi psoriasisin tipik histopatolojik bulguları görülür. Ancak bazen ekfoliyasyon ve stratum korneum kaybı nedeniyle parakeratoz ve Munro mikroapseleri belirgin olmayabilir. Kural olarak tüm eritrodermili olgularda histopatolojik inceleme yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda yer alan pek çok hastalığa ait tanı koydurucu histopatolojik bulgular saptanabilir.<sup>7-11</sup>

Eritrodermili hastanın tüm vücut derisi değerlendirilmeli, hepatosplenomegali ve lenfadenopati araştırılmalı, kalp yetmezliği ve pnömoni açısından değerlendirilmelidir.<sup>7</sup>

## Seyir ve Prognoz

Eritrodermik psoriasis farklı hastalarda farklı şiddette seyredebilir. Mevcut psoriasis tanılı hastalarda psoriyatik plakların giderek artmasıyla yavaş olarak gelişen eritrodermik psoriasis görece stabil seyrederek, prognoz daha iyidir. Uzun ve kronik seyir gösterir, sık nöksler gözlenir. Bazı hastalarda ise, özellikle psoriyatik artrit varlığında, tüm vücutta hızla yaygın eritem ortaya çıkar, psoriasis plakları ayırt edilemez. Bu form değişken bir klinik seyir gösterir, vital bulgular ve laboratuvar değerler bozulur, prognoz daha kötüdür.<sup>1,6</sup>

Komplikasyon olarak hemodinamik ve metabolik bozukluklar, sıvı-elektrolit dengesizliği, infeksiyonlar ve akut respiratuvar distress sendromu gelişebilir. Dilate kapillerlerden sıvı, elektrolit ve protein kaybı vardır. Sıvı-elektrolit dengesi ve termoregülasyon bozulur. Isı değişikliklerine karşı vazokonstriksiyon veya vazodilatasyon yanıtı bozulmuştur. Vazodilatasyon ve kan akımında artış nedeniyle kalp yükü artar, periferik ödem, kalp ve böbrek yetmezliği gelişebilir. Eritrodermik psoriasisde %25-30 oranında protein kaybı bildirilmiştir, protein kaybına bağlı hipoalbuminemi periferik ödem tablosunu şiddetlendirir. Derideki inflamasyon, fissürler ve ekskoryasyonlar bakteri kolonizasyonun artmasına, sekonder bakteriyel infeksiyonlara ve özellikle stafilkoksik sepsise neden olabilir. Şiddetli akciğer infeksiyonu ve septisemi varlığında mortalite riski yüksektir.<sup>5,7,11-14</sup>

Psoriasisde epidermal yenilenme süresinin hızlanması, farklılaşmanın bozulması ve inflamasyona bağlı olarak geliştiği düşünülen ürik asit yüksekliği, eritrodermik formda daha da belirgin olabilir. Literatürde urat kristal nefropatisine bağlı gelişen dirençli akut renal yetmezliği olan ve rasburikaz ile tedavi edilen bir olgu yer almaktadır. Hiperürisemik hastaların renal yetmezlik yönünden takibi gerekir.<sup>15</sup>

Eritrodermik psoriasisde şiddet değerlendirmesi ve prognostik faktörler üzerine yapılan bir çalışmada, üç klinik özellik tanımlanmıştır: (i) ateş yüksekliği, (ii) vücut derisinin en az yarısında ödem ve eksudasyon ya da alt ekstremitelerde ödem, (iii) lenfadenopati. Bu üç özelliğten en az ikisinin varlığında orta-şiddetli eritrodermi olarak değerlendirilmiş, bu olgularda lökositoz, sedimentasyon ve CRP yüksekliği, anemi, hipoalbuminemi, hipokalsemi ve bakteriyemi riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>16</sup> Bir başka çalışmada, serum IFN- $\gamma$  düzeyinin psoriasisde hastalık şiddeti ve prognozunu belirleme açısından bir gösterge olabileceği, eritrodermik psoriasisde serum IFN- $\gamma$  düzeyinin diğer psoriasis formlarına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>17</sup>

## Tedavi Öncesi Değerlendirme ve Destek Tedavi

Hastanın tüm vücut derisi değerlendirilmeli ve iyi bir fizik muayene yapılmalıdır. Hastanın kilosu, vücut ısısı, nabız ve solunum sayısı kaydedilmeli, aldığı/çıkarıldığı sıvı takibi yapılmalı, tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı, ürik asit ve elektrolit düzeyleri araştırılmalıdır. İnfeksiyon şüphesinde uygun mikrobiyolojik kültürler alınır.<sup>18-22</sup>

Eritrodermiyi tetikleyici faktörler ortadan kaldırılmalı, gereksiz tüm ilaçlar kesilmelidir. Ortam ısısı ne çok sıcak ne de çok soğuk olmayacak şekilde ayarlanmalıdır. Sıvı-elektrolit dengesi sağlanmalı, infeksiyon varsa tedavi edilmelidir. Ödem şiddetli ise diüretikler verilebilir.<sup>18-22</sup>

Ilık yumuşatıcı banyolar ve nemlendiriciler kullanılmalı, iritan ilaçlardan uzak durulmalıdır. Sistemik sedatif anti-histaminler kaşıntı ve anksiyeteyi azaltmak için kullanılabilir. Topikal tedavide hafif-orta etkili kortikosteroidler tercih edilir.<sup>18-22</sup>

## Kaynaklar

1. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2016;6:93-104.
2. Romiti R. Plaque-type psoriasis, chronic plaque, guttate and erythrodermic phenotypes. In: Menter MA, Ryan C, editors. *Psoriasis*. New York: CRC Press; 2017. p.45-55.
3. Li LF, Sujan SA, Yang H, Wang WH. Serum immunoglobulins in psoriatic erythroderma. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30:125-7.
4. Zhang P, Chen HX, Duan YQ, et al. Analysis of Th1/Th2 response pattern for erythrodermic psoriasis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2014;34:596-601.
5. Boyd AS, Menter A. Erythrodermic psoriasis. Precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21:985-91.
6. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:655-62.
7. Mistry N, Gupta A, Alavi A, Sibbald RG. A review of the diagnosis and management of erythroderma (generalized red skin). *Adv Skin Wound Care*. 2015;28:228-36.
8. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev*. 2014;13:490-5.
9. Zattra E, Belloni Fortina A, Peserico A, Alaibac M. Erythroderma in the era of biological therapies. *Eur J Dermatol*. 2012;22:167-71.
10. Tomasini C, Aloï F, Solaroli C, Pippione M. Psoriatic erythroderma: a histopathologic study of forty-five patients. *Dermatology*. 1997;194:102-6.
11. César A, Cruz M, Mota A, Azevedo F. Erythroderma. A clinical and etiological study of 103 patients. *J Dermatol Case Rep*. 2016;10:1-9.
12. Green MS, Prystowsky JH, Cohen SR, Cohen JI, Lebwohl MG. Infectious complications of erythrodermic psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:911-4.
13. Sadeh JS, Rudikoff D, Gordon ML, Bowden J, Goldman BD, Lebwohl M. Pustular and erythrodermic psoriasis complicated by acute respiratory distress syndrome. *Arch Dermatol*. 1997;133:747-50.

14. Zhang P, Chen HX, Xing JJ, et al. Clinical analysis of 84 cases of erythrodermic psoriasis and 121 cases of other types of erythroderma from 2010-2015. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2017;37:563-7.
15. Ellis J, Lew J, Brahmbhatt S, Gordon S, Denunzio T. Erythrodermic Psoriasis Causing Uric Acid Crystal Nephropathy. *Case Rep Med.* 2019;2019:8165808.
16. Ye F, Gui X, Wu C, Yu X, Jin H. Severity evaluation and prognostic factors in erythrodermic psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2018;28:851-3.
17. Abdallah MA, Abdel-Hamid MF, Kotb AM, Mabrouk EA. Serum interferon-gamma is a psoriasis severity and prognostic marker. *Cutis.* 2009;84:163-8.
18. Okoduwa C, Lambert WC, Schwartz RA, et al. Erythroderma: review of a potentially life-threatening dermatosis. *Indian J Dermatol.* 2009;54:1-6.
19. Sehgal VN, Srivastava G, Sardana K. Erythroderma/exfoliative dermatitis: a synopsis. *Int J Dermatol.* 2004;43:39-47.
20. Rothe MJ, Bernstein ML, Grant-Kels JM. Life-threatening erythroderma:diagnosing and treating the "red man". *Clin Dermatol.* 2005;23:206-17.
21. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:655-62.
22. Hawkes JE, Duffin KC. Erythrodermic psoriasis in adults. <https://www.uptodate.com/contents/erythrodermic-psoriasis-in-adults>

**KLİNİK (TANIM, KLİNİK ÖZELLİKLER, AYIRICI TANI)****A. PLAK TİPİ PSORİASİS (PSORİASİS VULGARİS)****IV. PALMOPLANTAR PSORİASİS  
(PALMOPLANTAR PLAK PSORİASİS, PALMOPLANTAR  
PÜSTÜLER PSORİASİS, AKRODERMATİTİS KONTİNUA)****ESRA ADIŞEN**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Tanım**

Palmoplantar psoriasis, vücudun herhangi bir alanında psoriasis lezyonlarıyla birlikte veya tek başına, avuç içi ve ayak tabanının etkilendiği lokalize psoriasis şeklidir. Kronik seyirlidir ve hastaların yaşam kalitesini belirgin ölçüde etkiler. Hastalığın eritemli skuamlı bazen hiperkeratotik plaklarla seyreden palmoplantar plak psoriasis ve baskın olarak püstüllerin bulunduğu palmoplantar püstüler psoriasis ve Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuası (AK) şeklinde farklı morfolojik görüntüleri bulunmaktadır.<sup>1-6</sup>

Palmoplantar psoriasis, psoriasisin lokalize formu olarak kabul edilirken, palmoplantar püstüler psoriasis ile ilgili günümüzde de devam eden iki tartışma konusu vardır. Birincisi hastalığın psoriasisle ilişkisi, ikincisi ise hastalığın ismidir.<sup>1-10</sup> Palmoplantar püstüler psoriasis ilk kez 1888 yılında Crocker tarafından "dermatitis repens" ismiyle ve avuç içi ve ayak tabanlarının tenar, hipotenar ve santral kısımlarını etkileyen püstüler bir dermatoz şeklinde tanımlanmıştır. Sonraki yıllarda psoriasis ile ilişkisi nedeniyle "lokalize püstüler psoriasis", infeksiyonlarla olası ilişkisi nedeniyle "püstüler bakterid" parmak uçlarını etkileyebilmesi nedeniyle "akrodermatitis püstüloza perstans" veya "ekstremitelerin püstüler psoriasis" şeklinde de adlandırılmıştır.<sup>11-16</sup> Kullanılan bir diğer tanımlama "palmoplantar püstüloz"dur. Palmoplantar püstüloz ile palmoplantar püstüler psoriasisin her ikisinde de palmoplantar bölgeyi etkileyen steril püstüller olmasına karşın, psoriasisli hastalarda ortaya çıkan eritemli zeminde gelişen palmoplantar yerleşimli püstüllerle ayırt edilen tablo palmoplantar püstüler psoriasis; vücudun diğer alanlarının psoriasisinin eşlik etmediği, kadınlarda ve sigara içenlerde daha sık ortaya çıkan, palmoplantar bölgede soluk eritemli zeminde steril püstüllerle

ayırt edilen tablo palmoplantar püstüloz şeklinde tanımlanmıştır.<sup>10</sup> Bu tanıma göre palmoplantar püstüloz, ektrin ter bezlerinin terminal kanallarını yani akrosiringiyumu temel olarak etkileyen hastalığa işaret etmektedir.<sup>5,7,8</sup> 2007 yılında Uluslararası Psoriasis Konseyi mevcut biyolojik, genetik farklılıklar nedeniyle palmoplantar püstüloz ve palmoplantar püstüloz psoriasisini aynı hastalık olarak sınıflamış ve bu tablonun psoriasisden farklı ve ayrı bir antite olarak kabul edilmesini önermiştir.<sup>2</sup> Buna karşın genel eğilim hastalığı psoriasis spektrumu içinde lokalize püstüloz psoriasis formu olarak sınıflamaktır.<sup>3-10</sup>

## Epidemioloji

Palmoplantar psoriasis tüm psoriasis olgularının %5'ini oluşturmaktadır.<sup>17</sup> Palmoplantar plak psoriasis ile ilişkili epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Cinsiyetin hastalık sıklığı ya da şiddeti üzerine etkisi bilinmemektedir.<sup>7,9,10,17</sup>

Palmoplantar püstüloz kadınları daha fazla etkilemektedir, kadın erkek oranı 9:1'dir. Hastalığın başlangıcı yaşamın 6. ya da 7. dekatlarıdır. Palmoplantar püstülozlu hastaların değişen oranda psoriasis aile öyküsü bulunmaktadır. Bu hastaların %33,4'ünde psoriasis vulgaris lezyonları, %30'unda tipik psoriyatik tırnak değişiklikleri saptanmaktadır.<sup>1-10</sup>

AK genellikle orta yaşlı kadınlarda görülür.<sup>18</sup>

## Etiyoloji ve Patogenez

Palmoplantar plak psoriasisinin patogenezini, genetik faktörler ile antijenik tetikleyiciler ve hücrel immün faktörlerin yer aldığı bir etkileşim ile psoriasis benzer.<sup>7,9,10,17</sup> Psoriasis vulgarisden en önemli fark palmoplantar psoriasisde interlökin (IL)-17 sitokin düzeyinin yüksek olmasıdır. Hem plak hem de püstüloz hastalıkta IL-17 sitokinleri IL-12/23'e kıyasla daha yüksek oranda belirlenmektedir.<sup>19-21</sup> Bu veri özellikle tedavi seçimi açısından değerli olup, hastaların tedaviye yanıtını etkileyebilmektedir.<sup>19-21</sup>

Palmoplantar püstüloz etiopatogenezinde genetik faktörler, sigara kullanımı, otoimmünite, infeksiyonlar, tiroid hastalıkları ve kontakt hipersensitivite araştırılmıştır.

Psoriasis ile ilgili genetik çalışmalarda lokalize püstüloz psoriasisli hastalarda bazı farklılıklar ortaya konulmuştur:<sup>22-28</sup>

i. Palmoplantar püstüloz psoriasis veya palmoplantar püstülozlu hastalar ile psoriasisli hastalar arasında gen ekspresyonu bakımından farklılıklar saptanmıştır.<sup>22</sup> Psoriasisle en sık ilişkili insan lökosit antijeni (HLA)-Cw6'dır. Psoriasis, 6p21 kromozomundaki psoriasis duyarlılığı (PSORS1) lokusu ile ilişkilidir, psoriasisli hastalarda sıklığı %50'lere varan oranlarda belirlenmektedir ve psoriasis vulgaris için en güçlü genetik risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. PSORS1 (HLA-Cw\*6, HCR\* WWCC, CDSN\*5) allelleri ile palmoplantar püstüloz arasında ilişki olmadığı belirlenmiştir.<sup>23</sup>

ii. Benzer şekilde palmoplantar püstülozlu hastalarda psoriasis vulgaris ve psoriyatik artritinin aksine tümör nekroz edici faktör (TNF)- $\alpha$  238 ve TNF- $\alpha$  308 promotor polimorfizmlerinin bulunmadığı gösterilmiştir.<sup>24</sup>

iii. Generalize püstüler psoriasisli hastalarda IL-36 reseptör antagonistini (IL-36Ra) kodlayan *IL-36RN* geninde mutasyon saptanmıştır.<sup>4,7</sup> Aynı mutasyonlar palmoplantar püstülozlu ve AK'li bazı olgularda da belirlenmiştir.<sup>4,7,25,26</sup> Bu sonuçlar püstüler psoriasis hastalarında IL-1 antagonistlerinin kullanımının önünü açmış olmakla birlikte bu grup ilaçlara da dirençli hastalar bulunması palmoplantar püstüloz ve AK'nin immünolojik profilinin generalize püstüler psoriasisden de farklı olabileceğine işaret etmektedir.<sup>4,7,9,18,25,26,28</sup>

Palmoplantar püstülozun sigara ile ilişkisi çok uzun süredir bilinmektedir. Çalışmalarda hastaların %95'i ya hastalık sırasında ya da hastalık başlamadan önce sigara içen bireylerdir. Palmoplantar püstülozlu erkeklerin %74,7'sinin, kadınların ise %32,9'unun günde 20'den fazla sigara içtiği belirlenmiştir.<sup>1,4-6,9</sup> Bir araştırmada aynı yaş grubundaki hastalarda palmoplantar püstüloz gelişme riski sigara içenlerde içmeyenlere göre 74 kat artmıştır.<sup>29</sup> Sigarayı bırakmanın hastalık seyrine olumlu etkisi ise gösterilememiştir.<sup>4,26</sup> Palmoplantar püstülozlu hastaların %42'sinde serumda nikotinik asetil kolin reseptörlerine karşı antikolarlar yüksek düzeyde bulunmuş, hastaların %47'sinde, nikotinik asetil kolin reseptör antikoru bulunanların ise %68'inde hastaların kendi serumlarıyla inkübe edilen deri örneklerinde, papiller dermis endotel hücrelerinde de pozitif boyanma saptanmıştır.<sup>30,31</sup> Bu çalışma, palmoplantar püstülozlu hastaların akrosiringiyum ve papiller endoteldeki yapılar karşı otoimmün reaktivite gösterdiğine işaret etmektedir.<sup>30,31</sup> Bir başka görüşe göre ekrin bezlerden sekrete edilen nikotin inflamasyona neden olmakta ve infeksiyonlara lokal yanıtı değiştirmektedir.<sup>5,7</sup>

İlk olarak Andrews<sup>14,15</sup>, daha sonra da pek çok araştırmacı, palmoplantar püstülozun tonsillit veya diş infeksiyonu gibi fokal infeksiyonlarla tetiklendiğini veya şiddetlendiğini ileri sürmüşlerdir.<sup>1,4-7,32</sup> Palmoplantar püstülozlu hastalar, deri içine verilen streptokoksik veya stafilokoksik antijenlere karşı abartılı bir reaksiyon gösterirler. Moleküler çalışmalar, bu hastalarda tonsiller ve periferik kan CD4+ T-hücrelerinin streptokokal antijenleri tanıdığını ve  $\beta$ 1 integrin ve CCR6 gibi immün belirteçlerin ekspresyonunu uyardığını göstermektedir.<sup>1,4-6,32</sup> Tonsillektomi sonrası, periferik kanda CCR6+ T-hücrelerinin sayısı azalmıştır. Bu ve benzeri çalışmalar ve tonsillektomi sonrası gerileyen palmoplantar püstüloz olgularının da tanımlanması olası bir tonsil-palmoplantar deri aksını desteklemektedir ve tonsillektominin olası yararı için biyolojik olarak uygun bir model sağlamaktadır. Palmoplantar püstülozlu 280'den fazla olguda tonsillektomi yapılmış ve sonuçlar %80'den fazlasında yarar sağladığını göstermektedir. Bununla birlikte yararlı sonuçlar öncelikle Japon popülasyonunda bildirildiğinden diğer etnik topluluklarda ek çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>1,4-6,32</sup>



Palmoplantar püstülozlu olgularda en çok sternokostoklaviküler eklemlerde, daha az oranda da diz, ayak bilekleri ve omurgayı etkileyen kronik, tekrarlayıcı ve enfeksiyöz olmayan osteomyelit ve hiperostozla rastlanabilir. Sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz, osteit (SAPHO) sendromu olarak da bilinen bu tablo psoriasis vulgaristen farklı olarak bu grupta gözlenmektedir.<sup>1,4-6,9</sup>

Palmoplantar püstülozlu hastalarda otoimmün tiroid hastalıkları, tip 2 diyabet ve çölyak hastalığı benzeri otoimmün hastalıkların sıklığında artış vardır. Çölyak hastalığı bu hastaların %6'sında saptanmaktadır. Bazı hastalarda gliadine karşı immünooglobulin A tipi antikorlar belirlenmiştir. Anti-gliadin antikor belirlenen olgularda diyetle tablonun tamamen gerilediği de bildirilmiştir.<sup>1,4-6,9</sup>

Palmoplantar püstüloz deri lezyonlarında mast hücre sayısının yüksek, mast hücre-sinir hücreleri arasındaki temasın sıklığının yüksek bulunması, buna karşın ter bezi innervasyonunun azalması, püstüller içindeki ve papiller dermiste nötrofillerde substans P saptanması nöropeptidlerin ya da nöromediatörlerin inflamasyonu tetikleyebileceğine işaret etmektedir.<sup>1,4-6,9</sup>

Hastalığın atopik bireylerde daha fazla görüldüğü bildirilmiş olsa da, bu konuda çelişkili yayınlar vardır.<sup>1,4-6,9</sup>

Nikel, kobalt alerjilerinin yine bu hasta popülasyonunda normalden daha sık olduğunu belirten yama test sonuçları yayımlanmıştır. Metal alerjisi olan palmoplantar püstülozlu hastalara bu alerjenlerin yerel olarak uygulanması test yerlerinde püstüllerin gelişmesine yol açabilir. Metaller kullanılarak yapılan yama testleriyle lezyonları alevlenen hastalarda, plazma ve bül sıvısında lökotrien B4 düzeylerinin test öncesine göre artmış olduğu gözlenmiştir.<sup>1,4-6,9</sup>

Generalize püstüler psoriasisde olduğu gibi, palmoplantar püstülozda da lityum ve hidrosiklorokin gibi ilaçların, güneş ışığının, katran gibi irritasyona yol açabilen tedavilerin ve gebeliğin hastalığı başlatabileceği ileri sürülmektedir.<sup>1,4-6,9</sup>

Palmoplantar püstülozlu hastalar sıklıkla lezyonlarının stresle arttığını belirtirler. Bu hastalarda anksiyetenin kontrollerden daha sık görüldüğü bildirilmiştir.<sup>33</sup>

Paradoksal olarak, TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin palmoplantar püstülozu tetiklediği bilinmektedir. Psoriasis gelişim sürecinde deride plazmasitoid dendritik hücrelerin belirlenmesi ve interferon (IFN)- $\alpha$ 'nın saptanması hastalığın erken döneminde gözlenmektedir. Bu nedenle, TNF-inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda TNF- $\alpha$ 'nın inhibisyonu, deride IFN- $\alpha$ 'nın artmasına neden olarak psoriasisform bir dermatiti tetikleyebilir.<sup>1,4-6,9,34</sup> Buna karşın aynı ilacın plak lezyonlarını iyileştirirken bir yandan palmoplantar püstülozu tetiklemesi immünoopatogenezin aydınlatılması konusunda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

## Klinik

Palmoplantar plak psoriasisli hastalarda lezyonlar sıklıkla el içi ve ayak tabanında eritemli keskin sınırlı plaklar şeklindedir. Eritem diğer psoriasis kliniklerine göre daha az belirgin, buna karşın hiperkeratoz daha belirgindir. Lezyonlara sıklıkla ağrılı fissürler de eşlik eder (Resim 1).



Resim 1. Palmoplantar psoriasis

Bu hastalarda tırnak ve saçlı deri tutulumuna diğer vücut alanlarının psoriasis de eşlik edebilir. Hastalık stress ve kronik travma gibi faktörlerden olumsuz etkilenir. Tek başına palmoplantar psoriasis, vücut yüzey alanının %5'inden daha azını etkilemesine rağmen avuç içi ve ayak tabanında sıklıkla yoğun olan hiperkeratoz ve fissürler hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Ağır günlük aktiviteleri zorlaştırmaktadır. Plak tipi psoriasis tersine, palmoplantar psoriasisde vücut yüzey alanı tutulumu ile hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisi arasında belirgin bir uyumsuzluk vardır.<sup>2,7,9,10,35,36</sup> Bunu destekler şekilde palmoplantar psoriasisli hastalarda yaşam kalitesinin, orta ve şiddetli plak tip psoriasis vulgaris kadar etkilendiği ortaya konmuştur.<sup>17</sup> Ek olarak etkilediği alan küçük olmasına karşın hastalık sıklıkla geleneksel yerel tedavi seçeneklerinden faydalanmaz ve sistemik tedavi gerekebilir.<sup>36</sup> Bugün biyolojik ajan kılavuzlarında palmoplantar tutulum şiddetli ve biyolojik tedavi kullanılabilecek psoriasis kliniklerinden birisi olarak kabul edilmektedir.<sup>37</sup>

Püstüler psoriasis fenotipleri için iki alt tip tanımlanmıştır: Palmoplantar püstüloz ve AK. Her iki alt tip tanımlanırken hastanın psoriasis vulgarisi olsun olmasın üç aydan uzun süreli makroskopik steril püstüllerin bulunması şartı aranmakta ve püstüller el içi ayak tabanına yerleşmişlerse palmoplantar püstüloz, tırnağı etkilemişlerse AK ismi tercih edilmektedir.<sup>2,3,7</sup>



**Resim 2.** Palmoplantar püstülozis

Palmoplantar püstüloz el içi ayak tabanının eşit oranda genellikle simetrik olarak tutulduğu, 2-4 mm çapındaki steril püstüllerle karakterizedir (**Resim 2**). Kaşıntı sıklıkla eşlik eder. Lezyonlar bazen el ve ayakların yan kısımlarına da ilerler. Lezyonlar genellikle ağrılıdır ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Palmoplantar püstülozlu hastaların yaklaşık üçte birinde psoriasis vulgaris lezyonları da

vardır. Olguların üçte birinde psoriyatik tırnak değişiklikleri de saptanmaktadır. Hastalık genellikle kronik ve tedaviye dirençli olup ataklarla seyredir. Palmoplantar psoriasis plak formuna göre püstüler formu daha dirençli hastalığa işaret eder.<sup>36</sup>

AK, ilk olarak 1890'da Francois Henri Hallopeau tarafından tanımlanan akral püstüler dermatozdur. El parmaklarının distalinde ve ayak parmaklarında eritemli zeminde 1-3 mm'lik steril püstüller ile karakterize sıradışı bir psoriasis şeklidir. Orta yaş kadınlarda daha sık görülür, genellikle tek bir parmakta lokalize travma veya infeksiyondan sonra sıklıkla da periungual alanda başlar. El parmakları daha çok etkilenir. Bir veya iki parmağın distal kısmını içeren eritem ve püstüller gelişir ve proksimale doğru ilerler. Skuamlar ve püstüller kaybolunca yerlerinde parlak kırmızı, bazen nemli, duyarlı ve ağrılı bir zemin kalır. Bu eritemli zemin üzerinde yeni püstüller ortaya çıkar, tablo bu şekilde sürekli yenilenir. Erken dönemde etkilenen parmakta tırnak yatağı ve komşuluğunda küçük püstüller ve şiddetli inflamatuvar değişiklikler, kronik dönemde eritem ve skuam hakim olur. İlerleyen süreçte falanksın distal bölümündeki deride atrofi gelişir. Püstüller tırnak yatağını ve tırnak matrisini etkilediğinde tırnak distrofisine ve tırnak plağının kısmi veya tam kaybına neden olabilir (**Resim 3**). Falanks kemiğinde osteoliz gelişebilir. AK, ataklarla giden kronik bir seyir izlemektedir. Hastalık bazen yıllar sonra proksimale doğru ilerleyerek ele, ön kola dirseğe yayılabilir, nadiren ise generalize olur veya generalize püstüler psoriasis benzer şiddetli bir tablo gelişebilir.<sup>1,3-5,7,9,18,26,35</sup>



Resim 3. Akrodermatitis continua

### Ayırıcı Tanı

Palmoplantar plak psoriasisin ayırıcı tanısında kronik egzama, pitriyazis rubra pilaris, akkiz keratoderma ve tinea pedis et manum bulunur. Hem kronik egzama, hem keratoderma hem de psoriasisde skuamalar ve fissürler vardır. Predileksiyon bölgelerinde psoriasis olması, psoriasis öyküsü, lezyonların daha keskin sınırlı olması psoriasis lehine bulgular olarak değerlendirilse de egzamalar ile psoriasisini klinik olarak ayırmak her zaman mümkün olmayabilir. Palmoplantar psoriasis lezyonlarının histopatolojisi baskın olarak spongiyoz gösterdiğinden histopatolojik ayırım da zor olabilmektedir. Genellikle tek taraflı ve asimetrik olan dermatofit infeksiyonlarının psoriasisden ayırımında nativ preparat yardımcı olur.<sup>2,7,9,10</sup>

Palmoplantar püstülozun ayırıcı tanısı, temel olarak dermatofit infeksiyonları ve dishidrotik egzamayı içerir. Püstüllerden daha çok veziküllerin varlığı dishidrozun göstergesidir. Dermatofit infeksiyonlarının dışlanması için nativ preparat incelemesi yapılmalıdır.<sup>1,3-5,9</sup>

Kronik pürülan akıntı nedeniyle, AK'ye yanlılıkla bakteriyel, viral veya fungal paronşi tanısı konulabilir. Bunların yanı sıra kontakt dermatit, kronik olgularda ise mukokutanöz kandidiyaz ve akrodermatitis enteropatika ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken diğer hastalıklardır.<sup>1,3-5,7,9,18</sup>

### Kaynaklar

1. Misiak-Galazka M, Wolska H, Rudnicka L. What do we know about palmoplantar pustulosis? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31:38-44.
2. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. Br J Dermatol. 2007;156:258-62.
3. Navarini AA, Burden AD, Capon F, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31:1792-9.
4. Mrowietz U, van de Kerkhof PC. Management of palmoplantar pustulosis: do we need to change? Br J Dermatol. 2011;164:942-6.

5. Olazagasti JM, Ma JE, Wetter DA. Clinical Features, Etiologic Factors, Associated Disorders, and Treatment of Palmoplantar Pustulosis: The Mayo Clinic Experience, 1996–2013. *Mayo Clin Proc.* 2017;92:1351–8.
6. Ammoury A, El Sayed F, Dhaybi R, Bazex J. Palmoplantar pustulosis should not be considered as a variant of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:392–3.
7. Brunasso AM, Puntoni M, Aberer W, Delfino C, Fancelli L, Massone C. Clinical and epidemiological comparison of patients affected by palmoplantar plaque psoriasis and palmoplantar pustulosis: a case series study. *Br J Dermatol.* 2013;168:1243–51.
8. Brunasso AMG, Massone C. Psoriasis and palmoplantar pustulosis: an endless debate? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:335–7.
9. Miceli A, Schmieder GJ. Palmoplantar Psoriasis. 2019 Jan 5. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448142/>
10. Raposo I, Torres T. Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: Current Treatment and Future Prospects. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17:349–58.
11. Wilsmann-Theis D, Jacobi A, Frambach Y, et al. Palmoplantar pustulosis - a cross-sectional analysis in Germany. *Dermatol Online J.* 2017:23.
12. Barber HW. Acrodermatitis continua perstans (dermatitis repens) and psoriasis pustulosa. *Br J Dermatol.* 1930;42:500–18.
13. Ingram J. Acrodermatitis perstans and its relation to psoriasis. *Br J Dermatol.* 1930;42:489–99.
14. Andrews G. Recalcitrant pustular eruptions of the palms and soles. *Arch Dermatol.* 1934;29:548.
15. Andrews G. Pustular bacterids of the hands and feet. *Arch Dermatol.* 1935;56:766.
16. Sachs WMG, Rothstein MJ. Acrodermatitis pustulosa perstans (so-called pustular psoriasis). *Arch Dermatol.* 1947;32:766–70.
17. Chung J, Callis Duffin K, Takeshita J, et al. Palmoplantar psoriasis is associated with greater impairment of health-related quality of life compared to moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:623–32.
18. Piraccini BM, Fanti PA, Morelli R, Tosti A. Hallopeau's acrodermatitis continua of the nail apparatus: a clinical and pathological study of 20 patients. *Acta Derm Venereol.* 1994;74:65–7.
19. Lee E, Zarei M, LaSenna C, Villada G, Romanelli P. Psoriasis targeted therapy: characterization of interleukin 17A expression in subtypes of psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2015;14:1133–6.
20. Bissonnette R, Nigen S, Langley RG, et al. Increased expression of IL-17A and limited involvement of IL-23 in patients with palmo-plantar (PP) pustular psoriasis or PP pustulosis; results from a randomised controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:1298–305.
21. Murakami M, Hagforsen E, Morhenn V, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Patients with palmoplantar pustulosis have increased IL-17 and IL-22 levels both in the lesion and serum. *Exp Dermatol.* 2011;20:845–7.
22. Bissonnette R, Suárez-Fariñas M, Li X, et al. Based on Molecular Profiling of Gene Expression, Palmoplantar Pustulosis and Palmoplantar Pustular Psoriasis Are Highly Related Diseases that Appear to Be Distinct from Psoriasis Vulgaris. *PLoS One.* 2016;11:e0155215.
23. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol.* 2003;120:627–32.
24. Mössner R, Kingo K, Kleinsang A, et al. Association of TNF -238 and -308 promoter polymorphisms with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis but not with pustulosis palmoplantaris. *J Invest Dermatol.* 2005;124:282–4.
25. Sanchez IM, Sorenson E, Levin E, Liao W. The Efficacy of Biologic Therapy for the Management of Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7:425–46.

26. Twelves S, Mostafa A, Dand N, et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:1021-6.
27. Bissonnette R, Fuentes-Duculan J, Mashiko S, et al. Palmoplantar pustular psoriasis (PPPP) is characterized by activation of the IL-17A pathway. *J Dermatol Sci.* 2017;85:20-6.
28. Tauber M, Viguier M, Alimova E, et al. Partial clinical response to anakinra in severe palmoplantar pustular psoriasis. *Br J Dermatol.* 2014;171:646-9.
29. Akiyama T, Seishima M, Watanabe H, Nakatani A, Mori S, Kitajima Y. The relationships of onset and exacerbation of pustulosis palmaris et plantaris to smoking and focal infections. *J Dermatol.* 1995;22:930-4.
30. Hagforsen E, Awder M, Lefvert AK, Nordlind K, Michaëlsson G. Palmoplantar pustulosis: an autoimmune disease precipitated by smoking? *Acta Derm Venereol.* 2002;82:341-6.
31. Hagforsen E, Hedstrand H, Rönnelid J, Nilsson B, Michaëlsson G. Sera from patients with palmoplantar pustulosis show immunoreactivity against endothelial cells. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:261-3.
32. Wu W, Debbaneh M, Moslehi H, Koo J, Liao W. Tonsillectomy as a Treatment for Psoriasis: A Review. *J Dermatolog Treat.* 2014;25:482-6.
33. Sáez-Rodríguez M, Noda-Cabrera A, Alvarez-Tejera S, et al. The role of psychological factors in palmoplantar pustulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16:325-7.
34. Mössner R, Thaci D, Mohr J, et al. Manifestation of palmoplantar pustulosis during or after infliximab therapy for plaque-type psoriasis: report on five cases. *Arch Dermatol Res.* 2008;300:101-5.
35. Bhushan M, Burden AD, McElhone K, James R, Vanhoutte FP, Griffiths CE. Oral liarozole in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* 2001;145:546-53.
36. Farley E, Masrouf S, McKey J, Menter A. Palmoplantar psoriasis: a phenotypical and clinical review with introduction of a new quality-of-life assessment tool. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:1024-31.
37. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, et al. Recategorization of Psoriasis Severity: Delphi Consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:117-22.

## KLİNİK (TANIM, KLİNİK ÖZELLİKLER, AYIRICI TANI)

### B. YAYGIN PÜSTÜLER PSORİASİS

ERKAN ALPSOY

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

#### Tanım

İlk kez Von Zumbusch<sup>1</sup> tarafından 1910 yılında tanımlanan yaygın püstüler psoriasis (YPP), ani gelişen ateşle birlikte eritemli zeminde ortaya çıkan 2-3 mm çapında, steril püstüllerle ayırt edilir. Hastalık özellikle gövde ve ekstremitelerin proksimalinde daha yoğun olmak üzere vücutta yaygın bir yerleşimle kendisini gösterir. Uçlara ve yüze yerleşim genellikle görülmez. Psoriasis vulgaris ile birliktelik gösterebilir, plak psoriasisde akut alevlenmelerin kliniği olabilir. Bazı yazarlar bu klinik tabloyu psoriasisden ayrı bir hastalık olarak değerlendirme eğilimindedir. YPP'nin klinik özellikleri ve klinik seyri olağan psoriasisden farklıdır. Yine olağan psoriasisde görülen HLA dağılımına YPP'de rastlanmaz.<sup>2</sup> Son yıllarda psoriasis vulgarisin eşlik etmediği YPP hastalarında interlökin (IL)-36RN gen mutasyonunun saptanması, buna karşın psoriasis vulgariste bu mutasyonun gözlenmemesi bir diğer önemli farklılıktır.<sup>2</sup>

#### Epidemiyoloji

Psoriasisin daha az sıklıkta görülen bu klinik formu yetişkinlerin hastalığıdır. Sıklıkla 40-50 yaşları arasında görülür.<sup>3,4</sup> Ailede psoriasis öyküsü bulunduğu veya IL-36RN homozigot mutasyonu olanlarda daha erken yaşta ortaya çıkabilmektedir.<sup>4</sup>

Hastalığın sıklığı Asyalılarda Kafkas kökenlilere göre daha sıktır. Japonya'da yapılan çalışmada hastalığın prevalansı 7,46/milyon, Fransa'da yapılan çalışmada ise 1,76/milyon olarak bildirilmiştir.<sup>5,6</sup>

Japonya'da yapılan 11.631 hastalık çalışmada YPP'nin psoriasis yelpazesi içinde %1,3'lük bir orana sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>7</sup> Türkiye'de yapılan ve grubumuzunda yer aldığı 1.485 hastalık çok merkezli çalışmada bu oran %1,2 olarak bulunmuştur.<sup>8</sup>

Çocuklarda YPP son derece nadirdir; Morris ve ark.<sup>9</sup> 1.262 psoriasisli çocukta YPP sıklığını %0,62 oranında bildirmişlerdir. Çocukluk döneminde ailesel olgular daha sık gözlenir. Bu da genetik ilişkiye işaret eder.<sup>4</sup>

Hastalık kadınlarda daha sık bildirilmektedir. Çok merkezli çalışmamızda da hastalık kadınlarda daha sık saptanmıştır (K/E=1,33).<sup>8</sup>

## **Etiyoloji ve Patogenez**

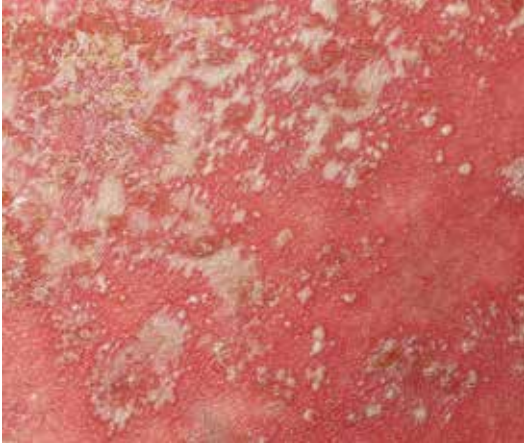
Tam olarak bilinmez. Hastalığın gelişiminden farklı ilaçlar (terbinafin, rituksimab, amoksisilin, yerel kalsipotriol ve kortikosteroid kombinasyonu, katran içeren uygulamalar, lityum, hidroklorokin, steroid olmayan antiinflamatuvarlar, aspirin, sulfonamidler, vb.) sorumlu tutulmuştur.<sup>4</sup> Tümör nekroz edici faktör (TNF) inhibitörleri ile püstüller psoriasis atakları son yıllarda artan sıklıkta bildirilmektedir. TNF inhibisyonunun vücudun sitokin dengesini değiştirerek genetik olarak yatkın bireylerde plazmasitoid dendritik hücreler tarafından interferon-alfa üretiminde artışa neden olduğu ve bunun da psoriasis atakları ile sonuçlandığı ileri sürülmektedir.<sup>10</sup> Psoriasis nedeniyle kullanılan sistemik veya güçlü yerel kortikosteroidlerin, bazen de diğer sistemik tedavilerin (siklosporin) aniden kesilmesi ya da dozunun azaltılması YPP ataklarına yol açabilmektedir. Ayrıca literatürde infeksiyon (bakteriyel, özellikle streptokok suşları, viral ve fungal infeksiyonlar), hamilelik, hipokalsemi, hipoparatiroidi, ultraviyole ve güneş yanıkları, kök hücre transplantasyonu, stres, aşı ve menstrüasyon ile ilişkilendirilen YPP olguları bulunmaktadır.<sup>4,11,12</sup> Çocukluk çağı YPP ataklarını tetikleyen faktörler olarak bakteriyel infeksiyonlar, özellikle de streptokokkal farenjit bildirilmiştir.<sup>13</sup> Ek olarak psoriasis vulgaris öyküsü olmayan hastalarda püstüller ataklar daha erken yaşta gelişir. İnfeksiyon psoriasis vulgaris öyküsü olmayan hastalarda, yakın tarihli kortikosteroid tedavisi kullanımı ise psoriasis vulgaris öyküsü olanlarda daha sık bildirilen tetikleyici faktörlerdir.<sup>4</sup>

Son yıllarda hastalığın etiopatogenezini anlamamızı kolaylaştıran en önemli gelişme psoriasis vulgarisin eşlik etmediği YPP hastalarında *IL-36RN* gen mutasyonunun saptanmasıdır.<sup>2,4</sup> IL-1 ailesinden bir gen olan *IL-36RN* geni, IL-36 reseptör antagonistini kodlar. *IL-36RN* geninde fonksiyon bozukluğuna yol açan homozigot veya heterozigot mutasyon sonucunda nükleer faktör kappa B sinyal yolağı aktifleşir ve sonuç olarak da çok sayıda proinflamatuvar sitokin (CXCL8/IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-23) üretimi artar. Bu mutasyonun sıklığı toplumlar arasında farklılıklar gösterir ve %5-70 arasında değişir.<sup>2</sup>

## **Klinik**

Eritemli yamalar üzerinde, 2-3 mm çapında, steril püstüller tipiktir. Püstüller yüzeysel yerleşimli olup bir araya gelerek püstül gölcüklerine neden olabilir. Hızla gerileyerek yerlerinde halka şeklinde skuam bırakırlar. Püstüller eritemli yama ve plakların üzerinde veya çevreye genişleyen yama ve plakların kenarında ortaya çıkar (**Resim 1**). Bireysel lezyonlarda ağrı, yanma, batma ve kaşıntı gibi şikayetler olabilir. Ateşin de eşlik ettiği tablo ataklarla tekrarlar. Hasta sıklıkla baş ağrısı, üşüme, halsizlik ve bitkinlik gibi yakınmalara sahiptir. Taşikardi, takipne ve yüksek ateş saptanabilir. Tırnakta kalınlaşma





**Resim 1.** Eritemli yamalar üzerinde, 2-3 mm çapında, yüzeysel yerleşimli steril püstüller ve püstül gölcükleri



**Resim 2.** Coğrafi dil

ve tırnak yatağında püstüller görülebilir. Hastaların yaklaşık %30 kadarında tipik psoriasis plakları bulunur.<sup>14</sup> Mukozal lezyonlar özellikle dile sınırlıdır. Coğrafi dil, yarık dil görülebilir (**Resim 2**). Dudaklarda eritem, skuam ve yüzeysel ülserler gelişebilir. Artralji, göz yakınmaları (konjunktivit, irit, üveit) ortaya çıkabilir. Yakın tarihli çalışmalarda özellikle ataklar sırasında artmış sıklıkta kolestaz ve sitolizi de içerebilen karaciğer fonksiyon testlerinde düzensizlikler saptanmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme yöntemi ile bazı hastalarda safra yollarında yapışikliklar ve genişlemelerle giden kolanjit tablosu gözlenmiş, histopatolojik inceleme ile nötrofil infiltrasyonu gösterilmiştir. Karaciğer ve safra yollarında gözlenebilen bu değişiklikler nötrofilik kolanjit olarak adlandırılmaktadır.<sup>2</sup> Ayrıca artralji, artrit, otit, interstisyel pnömoni, akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir. Daha nadir olarak, inflamatuvar sitokinlerin yüksek miktarda salgılanmasına bağlı kardiyovasküler yetmezlik ve aseptik şok görülebilir.<sup>4,14,15</sup>

Baker ve Ryan<sup>14</sup> klinik özelliklerine göre dört farklı YPP bildirmişlerdir;

**1-von Zumbusch tipi:** Aniden gelişen eritem ve püstül atakları ile ayırt edilen yaygın tutulumlu klinikidir. Püstüller, tırnak yatakları, palmoplantar alanda dahil olmak üzere gövde ve ekstremitelerde yerleşim gösterir (**Resim 3**). Deri ağrılıdır, hastada yüksek ateş ve bitkinlik vardır. Günler içinde püstüller yerlerinde yaygın skuamlanma ile sonlanır. Uzun süreli hastalık ile, parmak uçlarında atrofi gelişebilir. Püstülleri çevreleyen eritem



**Resim 3. von Zumbusch tipi;** gövdede aniden gelişen yaygın eritemli yamalar ve püstüller



**Resim 4. Annüler tip;** çevreye doğru genişleyen lezyonun aktif kenarında eritem, püstül ve skuamlanmanın daha belirgin olduğu annüler plak

ortaya çıkan yaygın püstüller ile ayırt edilir. Yaygın plak psoriasis genellikle eşlik eder. Zumbusch tipi YPP'den farklı olarak sistemik belirtilere rastlanmaz ve tekrarlama eğilimi göstermez. YPP'nin bu tipi ile akut genelize ekzantematöz püstülöz (AGEP) arasında geçiş olguları bulunur.

**4-Lokalize tip:** Püstüller psoriasis plaklarının üzerinde veya kenarında gelişir. Daha çok aktif psoriasis plaklarında ve sıklıkla katran gibi iritanların kullanımını izleyerek ortaya çıkar (**Resim 6**).

**Hamileliğin yaygın püstüler psoriasis (impetigo herpetiformis)** son derece nadir görülür. YPP'nin hamilelik ile tetiklenmesi olarak değerlendirilir. Klinik, histopatolojik ve laboratuvar olarak YPP ile genel bir uyumluluk gözlenir. Buna karşın, çoğu hastada bireysel veya ailesel psoriasis öyküsü bulunmaz. Genellikle hamileliğin son üç ayında gelişir (**Resim 7**). Sonraki hamileliklerde de yenilemeye eğilimlidir. Bazen

yaygınlaşarak eritrodermiye neden olabilir. Bu klinikte sistemik bulgular daha belirgindir. Hipokalsemi, bakteriyel süperinfeksiyon, sepsis ve dehidratasyon gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir. İnfeksiyon, iritan yerel tedaviler (Koebner fenomeni) ve oral kortikosteroidlerin aniden kesilmesi von Zumbusch tipi YPP'nin gelişiminde rol oynayabilir.

**2-Annüler tip:** Daha nadir görülen bir klinikte. Saatler, günler içinde genişleyen lezyonların merkezi iyileşir. Böylece çevreye doğru genişleyen lezyonun aktif kenarında eritem, püstül ve skuamlanmanın daha belirgin olduğu annüler bir görünüm ortaya çıkar (**Resim 4**). Genel bir halsizlik, yerel hassasiyet ve ateş görülebilir.

**3-Ekzantematik tip:** Aniden gelişen ve birkaç günde sonlanan akut püstüller döküntüdür (**Resim 5**). Sıklıkla viral bir infeksiyonu ya da lityum gibi bir ilaç alımını izleyerek



**Resim 5. Ekzantematik tip;** gövdede viral üst solunum yolu infeksiyonunu izleyerek gelişen akut püstüler döküntü



**Resim 6. Lokalize tip;** iritan yerel tedaviyi izleyerek psoriasis plağı üzerinde gelişen püstüler döküntü



**Resim 7. Hamileliğin yaygın püstüler psoriasis (impetigo herpetiformis);** hamileliğin son üç ayında gelişen yaygın püstüler psoriasis

doğum sonrası dönemde de ortaya çıkabilmektedir. Hamileliğin YPP'sini tetikleyen faktörler olarak hipokalsemi, hipoparatiroidi, oral kondraseptifler ve bakteriyel infeksiyonlar bildirilmiştir. Bu hastalarda hipoparatiroidi belirtileri saptanabilir. Hipokalsemili hastalarda Chvostek ve Trousseau belirtileri ve tetani gözlenebilmektedir. Hem anne hem de bebek için belirgin risk söz konusudur. Hipokalsemi, hipertermi, kardiyak ve renal yetmezlik annede ölüm nedeni olabilmektedir. Ölü doğum, düşük ve düşük kilolu doğumlar görülebilmektedir.<sup>4,16</sup>

## Prognoz ve Seyir

Hastalık ataklarla uzun süreli bir seyir izler. Şiddetli klinikleri hayatı tehdit edebilir. Hastalarda infeksiyona eğilim artmıştır. Yanı sıra hipoproteinemi, hipoalbuminemi ve/veya hipokalsemi, renal tübüler nekroz, karaciğer hasarı, kardiyovasküler yetmezlik ve aseptik şok hastanın yaşamını tehdit eder. Hastalığın mortalitesi %2-7 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.<sup>5,17,18</sup> Nötrofil sayısı artmış olsa da bakterilere karşı etkisizdirler.

## Laboratuvar

Hastalarda nötrofilik lökositoz sıktır. Laboratuvar incelemesinde lökositoz, sedimentasyon, C-reaktif protein ve ASO yüksekliği, hipoalbüminemi, hipokalsemi, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, alkalin fosfat ve bilirubin yükseklikleri ile renal fonksiyon testlerinde yükselmeler gözlenebilir.<sup>15,17</sup>

## Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tanı için üzerinde tam olarak uzlaşmış kriterler bulunmaz. Japonya'da yayınlanan yakın tarihli rehberde Fujita ve ark.<sup>19</sup> tarafından tanı için hemen aşağıdaki dört kriterin varlığı önerilmiştir;

1. Ateş, halsizlik gibi sistemik belirtiler,
2. Yaygın eritemle birlikte çok sayıda, steril püstüller ve bunların birleşmesi ile gelişebilen püstül gölcükleri,
3. Histopatolojide Kogoj'un spongioform püstülleri (nötrofilik subkorneal püstüller),
4. Bu klinik ve histopatolojik belirteçlerinin tekrarlaması.

Fujita ve ark.<sup>19</sup> kesin tanıya yukarıdaki dört kriterin varlığında ulaşılabileceğini, iki veya üç kriterin varlığı durumunda hastaların YPP olarak kabul edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Navarini ve ark.<sup>20</sup> yakın tarihli çalışması ise ağırlıklı olarak Avrupalıların YPP tanısına bakışını yansıtmaktadır. 2017 yılında yayınlanan püstül psoriasis tipleri uzlaşma raporuna göre, YPP için ayırt edici özellikler;

1. Steril ve gözle görülebilir püstüllerin akral alanları tutmaması,
2. Psoriasis plakları üzerinde gelişmemesi,
3. En az bir kez tekrarlaması veya üç ay devamlılık göstermesi ve,
4. AGEP gibi ilaç reaksiyonlarından ayırt edilmesi olarak belirlenmiştir.

Ayrıca, YPP'ye psoriasis vulgaris eşlik edebileceği gibi tek başına da bulunabilir. Yine YPP sistemik inflamasyon ile birlikte veya sistemik inflamasyon olmaksızın ortaya çıkabilir.<sup>20</sup>

Ayırıcı tanıda en sık karıştığı hastalık AGEP'dir. Bu tabloda klinik seyir daha kısadır. AGEP genellikle 15 gün içinde düzelir. İlaç, özellikle antibiyotik öyküsü sıktır. İlaç öyküsü hastaların en az %90'ında bulunur. JPP'de tabloya artrit eşlik edebilir. Histopatolojide psoriasis özü akantoz ve papillomatöz gibi değişiklikler AGEP'de görülmez. Subkorneal püstüller dermatozda subakut seyir ve seviye gösteren sirsine özellikteki püstüller ayırt edicidir. Psoriasis cum pustulatione, psoriasis hastalarında sistemik tedavi (kortikosteroid vb.) kesildiğinde veya katran gibi yerel iritan

tedaviler sonrasında görülen püstüler döküntüdür. Bu hastalarda tipik psoriasis plaklarının yanı sıra püstüllere rastlanır. Bu hastalar izlendiğinde püstüler psoriasis kliniğinin devam etmediği ve hastaların sabit bir şekilde plak tipi psoriasis atakları geliştirdiği gözlenir. Ayrıca püstüler miliyarya, immüoglobulin A pemfigusu, pemfigus folyaseus, püstüler ilaç reaksiyonları ayırıcı tanıda karışabileceği diğer hastalıklardır.<sup>4,11,21</sup>

## Kaynaklar

1. von Zumbusch LR. Psoriasis and pustuloses exanthem. Arch F Dermat. 1910;99:335-46.
2. Bachelez H. Pustular psoriasis and related pustular skin diseases. Br J Dermatol. 2018;178:614-8.
3. Jin H, Cho HH, Kim WJ, et al. Clinical features and course of generalized pustular psoriasis in Korea. J Dermatol. 2015;42:674-8.
4. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32:1645-51.
5. Augey F, Renaudier P, Nicolas JF. Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): A French epidemiological survey. Eur J Dermatol. 2006;16:669-73.
6. Ohkawara A, Yasuda H, Kobayashi H, et al. Generalized pustular psoriasis in Japan: two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background. Acta Derm Venereol. 1996;76:68-71.
7. Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H; Japanese Society For Psoriasis Research. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. J Dermatol. 2011;38:1125-29.
8. Alpsoy E, Polat M, Fettahlioglu-Karaman B, et al. Internalized stigma in psoriasis: A multicenter study. J Dermatol. 2017;44:885-91.
9. Morris A, Rogers M, Fischer G, Williams K. Child hood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. Pediatr Dermatol 2001;18:188-98.
10. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. Semin Arthritis Rheum. 2010;40:233-40.
11. Owczarczyk-Saczonek A, Znajewska-Pander A, Owczarek W, Maciejewska-Radomska A, Placek W. Clinicopathologic retrospective analysis of annular pustular psoriasis. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2018;27:215-9.
12. Ly K, Beck KM, Smith MP, Thibodeaux Q, Bhutani T. Diagnosis and screening of patients with generalized pustular psoriasis. Psoriasis (Auckl). 2019;9:37-42.
13. de Oliveira ST, Maragno L, Arnone M, Fonseca Takahashi MD, Romiti R. Generalized pustular psoriasis in childhood. Pediatr Dermatol. 2010;27:349-54.
14. Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. Br J Dermatol. 1968;80:771-93.
15. Benomar S, Belgnaoui F, Meziane M, Senouci K, Hassam B. Extra-cutaneous systemic manifestations in generalized pustular psoriasis. Rev Med Interne. 2010;31:16-8.
16. Bachelez H. Generalized pustular psoriasis. In: Menter MA, Ryan C. Psoriasis. 2nd ed. London: CRC Press Taylor & Francis Group; 2017. p.71-74.
17. Gooderham MJ, Van Voorhees AS, Lebwohl MG. An update on generalized pustular psoriasis. Expert Rev Clin Immunol. 2019;15:907-19.
18. Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases. Arch Dermatol. 1991;127:1339-45.

19. Fujita H, Terui T, Hayama K, et al. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: the new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol*. 2018;45:1235-70.
20. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1792-9.
21. Sztatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): a review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:843-8.

## KLİNİK (TANIM, KLİNİK ÖZELLİKLER, AYIRICI TANI)

### C. İNVERS VE GENİTAL PSORİASİS

#### TÜLİN ERGUN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Psoriasisın, daha sık yerleştiği diz, dirsek, sakral bölge gibi ekstansör bölgeleri değil, fleksuraları tutmasıyla giden hastalık formu, fleksural/invers/ters psoriasis (İP) olarak bilinmektedir. Bu formda, koltuk altı, kasık, meme altı, göbük, göbük altı kıvrımı, retroauriküler, intergluteal bölgeler tutulabilir. Bazı olgularda İP ve genital psoriasis (GP) eş zamanlı görülebilir.<sup>1,2</sup> Hastalık kimi kez sadece kasık gibi tek bir alanı, kimi kez de birden çok fleksural bölgeyi etkileyebilir. Her iki cinste ve tüm yaş gruplarında görülmesine karşın, bu form, erişkinlerde daha sıktır. Ayrıca obez hastalarda daha sık görülmektedir. Psoriasis hastalarının %3-7'sinin invers psoriasis fenotipine sahip olduğu bildirilmiştir. Amerika kökenli, sağlık çalışanlarını kapsayan bir çalışmada ise psoriasisli olguların %24'ünde İP saptandığı bildirilmiştir.<sup>3</sup>

İP'nin tuttuğu bölgelerin ortak özellikleri, nemli, mikrobiyal kolonizasyonun yoğun olduğu, sürtünme ve maserasyona açık bölgeler olmalarıdır. Bu nedenle kalın skuamli plaklar değil, parlak eritemli, keskin sınırlı, skuamlanmanın az olduğu lezyonlar görülür. Hastalarda sıklıkla diğer bölgelerde plak lezyonlar mevcuttur. Klinik bulgular ve öykü ile tanı sıklıkla konabilir. Ayırıcı tanıda kandidal intertrigo, eritrazma, tinea infeksiyonu, irritan veya alerjik kontakt dermatit düşünölmelidir.

Tedavi planlanırken öncelikle terleme, nem, sürtünme ve mikrobiyal kolonizasyonun azaltılmasına yönelik önlemler alınmalıdır. Günlük duş alınması, temizlik için iritasyon potansiyeli düşük dermokozmetik ürünlerin seçimi, pamuklu giysilerin kullanımı önerilmelidir. Botulinum toksin uygulamalarıyla, terlemenin azaltılmasının tedavide etkili olabileceğini gösteren olgu bildirimleri mevcuttur.<sup>4</sup> Psoriasis tedavisi için kullanılan tüm ürünler İP tedavisinde de kullanılabilir.<sup>5</sup> Birinci basamak tedavide sıklıkla hafif/orta güçlü topikal steroidler veya kalsipotriol/betametazon kombinasyonu seçilmektedir. Topikal steroidler kullanılacaksa, perkütan emilimin artmış olması nedeniyle ultrapotent steroidlerden kaçınılması ve tedavi süresinin 2-4 hafta ile sınırlandırılması önerilir. Steroid antifungal kombinasyonu ajanlar da seçilmiş hastalarda indüksiyon tedavisinde kullanılabilir.<sup>5,6</sup> Birinci basamak tedavide seçilebilecek bir diğer seçenek, kalsipotriol/betametazon kombinasyonudur. Ancak olguların %20'sinde

kalsipotriole bağlı irritasyonun gelişebileceği göz önünde bulundurulmalı ve hasta bu konuda bilgilendirilmelidir. İyileşme sonrasında, sık nüks eden hastalarda, nüksün engellenmesi için idame tedavisi gerekmektedir. Kalsipotriol, kalsinörin inhibitörleri ve katran preparatları bu amaçla kullanılabilir tedavi seçenekleri arasındadır.<sup>7,8</sup> Nemlendiriciler ve topikal antimikrobiyaller yardımcı tedavi olarak önerilmelidir. Lokal olarak botulinum toksin ve ekzimer lazer/ışık tedavileri uygun hastalarda seçilebilir. Bu yöntemlerle kontrol altına alınamayan olgularda, plak psoriasisinde olduğu gibi geleneksel ve biyolojik tedaviler uygulanabilir.<sup>4,9,10</sup>

## Genital Psoriasis

Psoriasis olgularının %63'ünde, hastalık süresince genital bölge tutulabilir. İP varlığında ise bu oran %79'a çıkmaktadır.<sup>11</sup> Nadiren hastalık diğer vücut bölgelerini tutmaksızın, sadece genital bölgede sınırlı kalabilir. Her yaş grubunda görülebilen GP bebeklerde görülen ve bez bölgesini tutan formu, arabezi psoriasis olarak bilinir.<sup>1</sup> GP, diğer anatomik bölgelere göre çok daha önemli psikososyal ve seksüel sorunlara, yaşam kalitesinde olumsuz etkilenme ve öz damgalanmaya yol açar.<sup>12-15</sup> Hastaların yarısından çoğunun, utanma nedeniyle bu durumu hekimlerinden bile sakladıkları saptanmıştır. Kadınlarda vulva ve erkeklerde penis ön planda tutulan bölgelerdir. Parlak ve keskin sınırlı eritem ve ince deskuamasyon önde gelen bulgulardır. Maserasyon, ragad ve fissürler görülebilir. Lezyonlar sıklıkla semptomatiktir; kaşıntı %86-100, acı/ağrı %44, yanma %49, dispareni %45 oranlarında görülür. Hastaların %34'ünde semptomların cinsel ilişki sonrasında kötüleştiği ve %80'e varan oranda hastanın cinsel ilişkiden kaçındığı saptanmıştır.<sup>16</sup> GP tedavisine ilişkin bilgilerimizin kanıt düzeyi oldukça düşüktür. Ayrıca kullanılan ürünler, konsantrasyonları, tedavi süreleri farklı ve hasta sayıları düşük olduğu için karşılaştırma yapabilmek olanaksızdır. Kullanımına ilişkin en çok verinin olduğu ajanlar, topikal steroidlerdir. En sık, hafif ya da orta güçlü steroidler kullanılmaktadır. Atrofi oluşturma riskleri nedeniyle güçlü steroidler, çok gerekli olduğu durumlar dışında, kullanılmamalıdır. Antifungal ürünler tek başına ya da steroid karışımı ürünler olarak kullanılabilir. Katran dikkatli biçimde, düşük konsantrasyondan başlanıp, artırılarak ve kısa temas şeklinde başarıyla kullanılabilir. Topikal takrolimus %0,1 merheminin etkinliği, birçok açık uçlu çalışmada gösterilmiştir. Yanma/batmaya neden olabileceği konusunda bilgilendirme gereklidir.<sup>17</sup> Yol açabildiği psikoseksüel sorunlar ve hemen her zaman semptomatik olması nedeniyle GP itina ile tedavi edilmeli ve topikal ajanlara yanıt vermeyen olgularda, plak psoriasisinin tedavisi bölümünde açıklanan geleneksel ve biyolojik tedaviler uygulanmalıdır.<sup>17,18</sup>

## Sonuç

İnvers ve GP, tedavisi zor, semptomların çok sık ve şiddetli olduğu, her yaş grubundan hastayı etkileyebilen formlardır. Tedavi planlanırken tutulan bölgelerin anatomik



özellikleri gözetilmeli, tetikleyiciler ortadan kaldırılmalı ve hastalığın diğer formlarında da kullanılan topikal ve sistemik tedavi seçeneklerinin akılcı kullanımıyla yönetilmelidir.

## Kaynaklar

1. Ladizinski B, Lee KC, Wilmer E, Alavi A, Mistry N, Sibbald RG. A review of the clinical variants and the management of psoriasis. *Adv Skin Wound Care*. 2013;26:271-84.
2. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;16082.
3. Syed ZU, Khachemoune A. Inverse psoriasis: case presentation and review. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12:143-6.
4. Saber M, Brassard D, Benohanian A. Inverse psoriasis and hyperhidrosis of the axillae responding to botulinum toxin type A. *Arch Dermatol*. 2011;147:629-30.
5. Kalb RE, Bagel J, Korman NJ, et al. Treatment of intertriginous psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:120-4.
6. Reynolds KA, Pithadia DJ, Lee EB, Wu JJ. Treatments for inverse psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2019;31:1-8.
7. Brune A, Miller DW, Lin P, Cotrim-Russi D, Paller AS. Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol*. 2007;24:76-80.
8. Steele JA, Choi C, Kwong PC. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:713-6.
9. Carrascosa JM, Soria X, Domingo H, Ferrándiz C. Treatment of inverse psoriasis with excimer therapy and tacrolimus ointment. *Dermatol Surg*. 2007;33:361-3.
10. Armstrong AW, Siegel MP, Bagel J, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Treatment targets for plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:290-8.
11. Meeuwis KAP, Potts Bleakman A, van de Kerkhof PCM, et al. Prevalence of genital psoriasis in patients with psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2018;29:754-60.
12. Meeuwis KA, de Hullu JA, van de Nieuwenhof HP, et al. Quality of life and sexual health in patients with genital psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011;164:1247-55.
13. Cather JC, Ryan C, Meeuwis K, et al. Patients' perspectives on the impact of genital psoriasis: a qualitative study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7:447-61.
14. Ryan C, Sadlier M, de Vol E, et al. Genital psoriasis is associated with significant impairment in quality of life and sexual functioning. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:978-83.
15. Alpsy E, Polat M, Fettahlioglu-Karaman B, et al. Internalized stigma in psoriasis: a multicenter study. *J Dermatol*. 2017;44:885-91.
16. Zamirska A, Reich A, Beryny-Moreno J, Salomon J, Szepietowski JC. Vulvar pruritus and burning sensation in women with psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2008;88:132-5.
17. Beck KM, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W. Treatment of Genital Psoriasis: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018;8:509-25.
18. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1029-72.

## KLİNİK (TANIM, KLİNİK ÖZELLİKLER, AYIRICI TANI)

## D. TIRNAK PSORİASİSİ

TUBANUR ÇETİNARSLAN<sup>1</sup>, AYLİN TÜREL ERMERTCAN<sup>2</sup><sup>1</sup>Manisa Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Manisa, Türkiye<sup>2</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye**Tanım**

Psoriasis, güçlü bir genetik zemine sahip olmakla birlikte çevresel faktörlerden önemli ölçüde etkilenen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Prevalansı, bölgelere ve deri tipine göre değişkenlik göstermekle birlikte dünya nüfusunun yaklaşık %1-2'sini etkiler.<sup>1</sup> Psoriasis vulgaris olarak da bilinen plak tipi psoriasis hastalığının en sık görülen kliniği olup keskin sınırlı, eritemli plakların üzerini kaplayan ve hastalığa ismini veren sedef (gümüş) rengine skuamlarla ayırt edilir. Tırnağın epidermis kökenli bir deri eki olması nedeniyle, psoriasis hastalarında tırnak tutulumunun yaygın olması beklenen bir durumdur.<sup>2</sup>

**Epidemiyoloji**

Psoriasisde tırnak tutulumu sık olmasına rağmen, genellikle göz ardı edilir, çünkü tırnaklar hastalığın erken evrelerinde büyük ölçüde asemptomatiktir. Tırnak tutulumu deri tutulumu olan hastaların %40-45'inde görülmektedir. Aksine hastaların %5'inde ise deri bulguları olmadan izole tırnak psoriasis bulunmaktadır.<sup>3</sup> Üç bin beş yüz otuz bir psoriasis hastası ile yapılan bir çalışmada erkeklerde tırnak tutulumunun daha sık olduğu bulunmuştur.<sup>4</sup> Tırnak tutulumu prevalansı psoriyatik artritli hastalarda %87'ye yükselir ve tırnak hastalığı, daha şiddetli artrit bir belirtisi olan distal interfalangeal (DİF) eklem tutulumu ile yakından ilişkilidir.<sup>5</sup> Psoriyatik artrit hastalarında yaşam boyu tırnak psoriasis insidansının %80 ile %90 arasında olduğu tahmin edilmektedir.<sup>6</sup> Bu nedenle, dermatolog olarak, ilerleyici eklem hasarını önlemek için tırnak psoriasis olan bir hastada psoriyatik artrit erken belirti ve semptomlarını aramak gerekir. Tırnak psoriasis olan bir hastanın rutin değerlendirmesinde, inflamatuvar eklem ağrısı semptomları mutlaka sorgulanmalıdır. Aksiyal tutulum, DİF eklem sinoviti, entezit ve daktilit gibi psoriyatik artrit bulgularının varlığı aranmalıdır.<sup>7</sup>

## Etiyoloji ve Patogenez

Psoriasis altta yatan mekanizması kesin olarak bilinmeyen, çevresel faktörler, genetik duyarlılık, keratinositlerin fonksiyon bozukluğu, doğal ve edinilmiş immün sistem düzensizliğinin sorumlu tutulduğu çok faktörlü bir hastalıktır.<sup>8</sup> Bakteriyel ve fungal infeksiyonların, özellikle *Candida albicans* gibi bazı patojenlerin, hastalığın alevlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>9,10</sup> *Candida*, süperantijenlerin üretimini tetikleyerek spesifik olmayan T-hücre aktivasyonunu ve psoriyatik süreci başlatabilen sitokinlerin salgılanmasını uyarabilir.<sup>11,12</sup> *Candida*, özellikle psoriyatik tırnakta olmak üzere aynı cathelicidin (LL-37) yolu ile deri ve tırnak psoriasisinin alevlenmelerinde tetikleyici olarak hareket edebilir. Epitelial tırnak yatağı hücreleri tarafından üretilen antimikrobiyal peptit LL-37'yi aktive edebilir. LL-37 makrofaj ve dendritik hücrelerden interlökin (IL)-23 salınımını uyarır ve böylece Th17 aktive olmuş olur. Bu durum da tırnak psoriasisini alevlenmesini tetiklemektedir.<sup>11-13</sup>

Önceki bulgular, psoriasisden etkilenen tırnaklarda, psoriyatik deride yapılan bir çalışmanın bulgularıyla tutarlı bir şekilde tümör nekroz edici faktörü, nükleer faktör-kappa B, IL-6 ve IL-8 ekspresyonunun arttığını göstermiştir.<sup>14</sup> IL-10, immün yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynayan, antiinflamatuvar ve immünoşüpresif etkili bir sitokindir. Çeşitli çalışmalar psoriyatik deri lezyonlarında IL-10'un azaldığını göstermiştir.<sup>15</sup> Aksine, Saulite ve ark.<sup>16</sup> etkilenen tırnak yatağında IL-10 ekspresyonunun arttığını belirlemiş, tırnak psoriasisinin ve tırnakların immün ayrıcalıklı bir bölge olarak benzersiz olduğunu öne sürmüşlerdir.

İnsan lökosit antijeni (HLA) çalışmaları, genellikle deri tutulumu gösteren tip 1 psoriasisinin HLA-Cw6 ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>2</sup> Bu hastalar erken başlangıç yaşı ile birlikte daha yaygın ve daha şiddetli kliniğe sahiptir. Daha çok tırnak ve eklem tutulumu ile giden tip 2 psoriasisine ise farklı bir immünoopatolojik mekanizmaya sahip olduğu ve HLA-Cw6 ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir.<sup>17</sup>

Tırnak psoriasisinde cinsiyet ve ırk ayrımı olmadığı bilinmektedir. HLA C0602'nin tırnak ve eklem tutulumu ile ilişkisi saptanmamıştır. Ancak, tırnak psoriasisini tendon ve ligamentlerin bağlantı noktalarında entezite neden olan inflamasyon ile genellikle ilişkilidir. Tırnak ve eklem hastalığı, anormal doğal immün sistem aktivasyonuna yol açan, doku biyomekanik stresi ve mikrotravma dahil olmak üzere dokuya özgü faktörlerle bağlantılı olabilir.<sup>18</sup> Bununla birlikte, literatürde allojenik kemik iliği nakli sonrası tamamen düzelen deri ve tırnak psoriasisini olgusu bulunmaktadır. Bu, olayda daha çok immünojenetik faktörlerin rol aldığını düşündürmektedir.<sup>19</sup>

## Tırnak Psoriasisinin Yaşam Kalitesine Etkisi

Tırnak psoriasisini hem fiziksel hem de psikolojik problemlere neden olmakta ve yaşam kalitesinde önemli olumsuz etkilere yol açmaktadır. Tırnak psoriasisinde kozmetik

bozukluk bazen o kadar fazladır ki, hastalar ellerini ve/veya ayaklarını gizlerler ya da sosyal hayat ve iş hayatından uzak durmaya çalışırlar. de Jong ve ark.<sup>20</sup> 1728 hasta ile yaptıkları çalışmada, tırnak psoriasisinin hastaların %93'ünde önemli bir kozmetik bozukluğa neden olduğunu, %60'ında günlük temizlik ve mesleki faaliyetlerin kısıtlandığını ve %52'sinin ağrı semptomu tanımladığını göstermiştir. Daha önce de belirtildiği gibi, psoriyatik artrit, sıklıkla şiddetli tırnak tutulumu ve psoriyatik paronişi, total tırnak destrüksiyonu ve DİF eklem şişliği ile ilişkilidir. Bu durum yaşam kalitesini oldukça olumsuz etkilemektedir.<sup>21</sup>

## Klinik

Tırnak, tırnak plağı, canlı doku içermeyen keratin yapısı ve dört farklı epitelyal dokudan oluşur: Tırnak matriksi, tırnak yatağı, hiponişyum ve perimisiyum.<sup>22</sup> Psoriasis hem spesifik hem de spesifik olmayan tırnak lezyonlarına neden olmaktadır. El tırnakları muhtemelen daha hızlı büyümeleri nedeniyle ayak tırnaklarından daha sık etkilenmektedir. Tırnak psoriasisinin klinik özellikleri büyük ölçüde etkilenen tırnak dokusuna bağlıdır. Psoriasisin tırnak matriksi üzerindeki etkileri toplu iğne başı büyüklüğünde çukurcuklar (pitting), lökonişi, lunulada kırmızı noktalar, transvers oluklanmalar ve ufalanma gibi tırnak plağındaki değişiklikleri içerir. Tırnak yatağı üzerindeki etkileri ise onikoliz, yağ damlası veya salmon lekesi, splinter hemoraji ve tırnak yatağı hiperkeratozudur (Tablo 1).<sup>23,24</sup>

**Tablo 1. Tırnak psoriasisinin klinik bulguları<sup>24</sup>**

Tırnak yatağı psoriasis	Tırnak matriksi psoriasis
Onikoliz	Pitting
Splinter hemoraji	Transvers oluklanmalar
Yağ damlası (Salmon yamaları)	Trakionişi
Tırnak yatağı hiperkeratozu (Subungual hiperkeratoz)	Lökonişi
	Lunulada kırmızı noktalar
	Tırnak plağı kalınlaşması ve ufalanması

Pitting en karakteristik ve en sık görülen bulgu olup, hastaların neredeyse %70'inde vardır ve tırnak yüzeyinde küçük, keskin bir şekilde sınırlanmış çukurcuklar olarak görülür.<sup>25</sup> Psoriasis proksimal tırnak matriksini etkileyerek, stratum korneumun keratinizasyonunu bozar ve parakeratotik hücre oluşumuna neden olur.<sup>24</sup> Bir tırnakta 10 pitting veya tüm tırnaklarda 50'den fazla pitting olması, psoriasisin kanıtı olarak kabul edilir.<sup>26</sup> Pitting, enine veya boyuna sıralar halinde dizilebilir veya düzensiz olabilir.<sup>27</sup>

Bazı yazarlara göre pitting tırnak psoriasisinin en sık bulgusu olarak kabul edilse de,<sup>22</sup> bazı araştırmaların sonuçları bu bulguyla çelişmektedir. 2012 yılında yayınlanan bir çalışmada 178 hasta arasında en sık görülen tırnak bulgusu onikoliz olarak bildirilmiştir.<sup>28</sup> Onikoliz tırnak plağının tırnak yatağından ayrılmasıdır. Sınırları eritemli olan distal onikoliz, tırnak psoriasis için eritemin eşlik etmediği onikolizden daha spesifiktir. **Resim 1**'de sınırları eritemli onikoliz ve splinter hemoraji klinik ve dermoskopik görünümü izlenmektedir.



**Resim 1.** Sınırları eritemli onikoliz, yağ lekesi ve splinter hemoraji, klinik ve dermoskopik görünüm



**Resim 2.** Pitting ve distal onikoliz

Psoriasisın tırnak yatağından hiponüsiyuma yayılması ve ardından parakeratotik hücrelerin stratum korneumdan dökülmesi onikolize neden olur. Bazı durumlarda bu bulgu, tırnak yatağı ile tırnak plağı arasında bir boşluk oluşması nedeniyle beyazımsı bir renk değişikliği olarak görülebilir. Onikoliz, patojenlerin tırnağa girebilmesi için bir pencere oluşturduğu için infeksiyon riskini artırır.<sup>29</sup> **Resim 2**'de distal onikoliz ve pitting görülmektedir.

Öte yandan, Salomon ve ark.<sup>30</sup> tarafından 106 hasta ile yapılan bir çalışmada tırnak hiperkeratozu tırnak

psoriasisinin en sık görülen bulgusu olarak raporlanmıştır. Keratinositlerin stratum korneumdan dökülememesi ve bu hücrelerin tırnak yatağında birikmesi subungual hiperkeratoza neden olur. Tırnak kalınlığı psoriyatik aktivite derecesi ile orantılı olarak artar. Tipik olarak, subungual hiperkeratoz distalde en belirgindir ve proksimale doğru uzanır. Tırnak yatağı hiperkeratozu gelişen psoriasisli hastalar genellikle sarı ve yağlı tırnak görünümüne sahip olsa da, beyazdan griye kadar değişen renk değişikliği de bildirilmiştir.<sup>24</sup>



**Resim 3.** Transvers ve longitudinal oluklanmalar ve distal onikoliz

Proksimal tırnak matriksinin tutulumu tırnak plağı yüzeyinde transvers çizgilenmeler ve boyuna oluklanmalara neden olur. **Resim 3**'te transvers ve longitudinal oluklanmalar ve distal onikoliz görülmektedir. Akut eritrodermik psoriasis sonrasında Beau çizgileri sıklıkla görülür. Total matriks tutulumu, tırnak plağında ufalanma sonucu tüm tırnakta yıkıma neden olur, orta ve distal matriks etkilendiğinde ise lökonishi

görülür. Parakeratotik hücreler tırnak plağına dahil olur ve mat görünüme neden olur. Birçok olguda psoriyatik lökonishi sınırları belirgin olmayan beyaz transvers bant şeklindedir.<sup>31</sup>

Splinter hemoraji çok dar, birkaç milimetre uzunluğunda kırmızımsı-koyu kahverengisiyah çizgiler şeklindedir. Derideki Auspitz's fenomeninin analogudur ya da tırnak yatağındaki dilate kapiller damarlardaki kanamalardan kaynaklanmaktadır. Psoriasisde genelde tırnak distalinde gelişir.<sup>32</sup> **Resim 1** ve **4**'te distal yerleşimli splinter hemorajiler görülmektedir.

Lunuladaki kırmızı noktalar genellikle kapiller damarların dilatasyonu ve suprapapiller tabakanın incilmesi ile birliktedir ve oldukça aktif psoriasis lezyonunu gösterir.<sup>26</sup>

Salmon lekeleri veya yağ damlası çok sık görülür; distal matriks ve tırnak yatağındaki psoriyatik plakları temsil eder. Bu alan, üzerine bir damla yağın düştüğü kağıda benzetilir: kenarları kırmızı, sarımsı-kahverengi nokta şeklindedir ve tırnağın altında sıkışmış olan psoriyatik skuamaların serumu içine çekmesi (emmesi) nedeniyle tırnak plağının içinde parlak görünür. **Resim 4**'te yağ damlasının klinik ve dermoskopik görünümü verilmiştir. Bazı hastalarda subungual hiperkeratoz kalın olabilir ve bu durumda yağ damlası fenomeni görülmez. Proksimal tırnak kıvrımının ventral yüzeyinin yanı sıra dorsalinin



**Resim 4.** Distal onikoliz, yağ lekeli, splinter hemoraji, klinik ve dermoskopik görünüm

de tutulması durumunda kronik paronişi gelişir ve kendiliğinden kütikül kaybına neden olur.<sup>21</sup>

Akropüstüloz, Hallopeau'nun akrodermatitinin veya generalize (yaygın) püstüler psoriasisin neden olduğu subungual ve periungual püstüller ile karakterizedir.<sup>33</sup> Hallopeau'nun akrodermatitinde püstüller ilk olarak falanksların distal uçlarında görülür ve el baş parmağında daha siktir. Bu durumu tırnak yatağı tutulumu takip edebilir ve distal falanksta tırnak distrofisi, tırnak kaybı (anonişi) veya osteoliz ile sonuçlanabilir.<sup>34,35</sup> Paronişinin aksine, genellikle kültür negatiftir. Ayırıcı tanı yaparken bu durum dikkate alınmalıdır.<sup>35</sup> Sarı subungual noktalar, büyük Munro apselerini gösterir. Subungual apseler von Zumbusch'un yaygın püstüler psoriasis tipinde sık görülür. Hallopeau'nun akrodermatiti, püstüler psoriasis tırnak tutulumunun en bilinen şeklidir. Genellikle tek bir parmak tutulumuyla başlar, distal falanksın derisi kırmızıya döner ve tırnak altına göç eden ve tırnak distrofisine neden olan püstüller gelişir. Zamanla tırnak ünitesinin tamamı kırmızı, düz bir uç bırakarak kaybolabilir. Daha az sıklıkla, başlangıçta birden fazla el ve ayak parmağını tutabilir ve hızlı ve şiddetli bir seyir izleyebilir.<sup>36,37</sup> **Resim 5'**te bir Hallopeau'nun akrodermatiti bulunan olgu görülmektedir.

Tüm hastalardan sözlü onam alınmıştır.

### Tırnak Hastalığının Şiddetinin Değerlendirilmesi

Tırnak psoriasisine üzerine yapılan en son çalışmalarda Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi (NAPŞİ), hedef NAPŞİ veya NAPŞİ varyasyonları tırnağın iyileşmesini değerlendirmede kullanılmaktadır.<sup>23</sup> NAPŞİ'yi hesaplamak için, her tırnak dört kadrana bölünür, her bir kadrana tırnak matriksi tutulumu bulguları (pitting, lökonisi, lunulada kırmızı lekeler,



**Resim 5.** Hallopeu akrodermatiti

tırnak plağı ufalanması) ve tırnak yatağı tutulumu bulguları (yağ damlası, onikoliz, hiperkeratoz, splinter hemoraji) varlığı açısından değerlendirilir. Dört kadranda da herhangi bir bulgu varsa 4 puan, herhangi bir kadranda herhangi bir belirti yoksa tırnağa 0 puan verilir. Her tırnağa 0-4 arası ayrı ayrı tırnak matriksi ve tırnak yatağı puanı verilir ve her tırnak için toplam 0-8 puan olacak şekilde hesaplanır. Tüm tırnaklar değerlendirilebilir, toplam NAPŞİ skoru, sadece el parmakları (10 tırnak) göz önüne alındığında 80, ayak parmakları da dahil edilirse (20 tırnak) 160'a kadardır. Klinik çalışmalarda, ilaç tedavisinin etkilerini değerlendirmek için çoğu zaman yalnızca en ciddi tutulan tırnak hedeflenir (hedef NAPŞİ). Bazı araştırmalar, (hedef) NAPŞİ-50, NAPŞİ-75 ve NAPŞİ-90'ı, sırasıyla en az %50, %75

veya % 90'lık bir (hedef) NAPŞİ iyileşmesi gerçekleşen hastaların yüzdesini göstermek için kullanır. Tırnak psoriasis çalışmalarındaki popülerliğine rağmen, NAPŞİ'nin bazı dezavantajları vardır. Geçerlik ve güvenilirliği zayıftır ve önemli bir tırnak psoriasis bulgusu olan subungual hiperkeratozu içermez. Ayrıca NAPŞİ puanlarının tırnak psoriasisinin klinik şiddeti ile uyuşmaması bu puanlama sisteminin önemli dezavantajlarıdır.<sup>38</sup>

## Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tırnak psoriasisinin klinik özelliklerinin çoğunun hastalığa özgü olmaması nedeniyle, başlıca onikomikoz ve diğer bazı hastalıklar ile karışabilmektedir. Ek deri bulguları ve eklem tutulumunun olması bazı hastalarda tanıyı kolaylaştırmaktadır.<sup>39</sup> Özellikle izole tırnak psoriasisinin mevcut olduğu olgularda klinik ayırıcı tanı zor olabilmektedir. Bazı tanı yöntemleri bu gibi durumlarda tanıya yardımcı olabilmektedir. Genellikle bağ doku hastalığı tanısı olan hastaların mikro dolaşımını incelemek için kullanılan bir yöntem olan periungual kapilleroskopi, aynı zamanda ön tanıda psoriasis düşünülen hastaları değerlendirmek için de kullanılmıştır. 2012 yılında yayınlanan bir çalışmada, avasküler alanların özellikle tırnak psoriasisinde yaygın olduğu bulunmuştur.<sup>40</sup> Bu nedenle kapilleroskopi tırnak psoriasis tanısında yardımcı bir yöntem olabilir. Psoriasis hastalarında görülen tırnak sararması ve beyazlaşması, hiperkeratoz, onikoreksis, tırnak



plağı kalınlaşması ve total tırnak distrofisi, mantar infeksiyonu olan hastalarda gözlenen belirtiler ile sıklıkla benzerdir. Ayrıca, psoriasis hastalarında yüksek onikomikoz prevalansı göz önüne alındığında, direkt mikolojik bakı, mikolojik kültür ve histopatolojik inceleme de yapılması gerekmektedir.<sup>41</sup>

Kesin tanı konulamayan hastalarda, invaziv olmayan, düşük maliyetli ve kullanımı kolay bir yöntem olan dermatoskopi kullanılması önerilmektedir. Örneğin, onikoliz mevcut olduğunda, dermoskopi ile tırnak psoriasisine özgü olan ve genellikle çıplak gözle görülemeyen eritematöz sınıırın tanımlanması kolaylaşabilmektedir.<sup>42</sup>

Pitting, atopik dermatit, liken planus ve alopesi areata gibi diğer dermatozlarda da görülebilir. Derin çukurcuklar genellikle tırnak psoriasisinde görülür ve bu da orta ve ventral tırnak matriksinin tutulumunu gösterir. Liken planus tırnak tutulumu, fissürler ve dorsal pterijumun varlığı ile ayırt edilebilir. Alopesi areata olgularındaki pitting genellikle ince ve düzenlidir. Alopesinin varlığı tanıyı doğrular.<sup>24</sup>

Pityriasis rubra pilaris (PRP), bazen kalın ve renk düzensizliği olan tırnaklarla ortaya çıkar. Parmakların dorsal yüzeylerinde foliküler papüllerin varlığı ve palmoplantar keratoderma, PRP tanısını desteklemektedir. Darier hastalığında, karakteristik tırnak değişiklikleri, değişken genişlikte kırmızı veya beyaz uzunlamasına bantlardır. Bu bantlar genellikle tırnağın serbest kenarında çentikle sona erer ve bu bulgu patognomonik olarak kabul edilir.<sup>43</sup> Ayrıca, tırnak psoriasis; yaşlılarda, periferik arter hastalığı, kronik venöz yetmezlik, bacağa travma sonrası, periferik nöropati ve egzama gibi bazı dermatozlarda, tırnak liken planusu, Darier hastalığı, Hailey-Hailey hastalığı, alopesi areata ve ilaç kullanımına bağlı oluşabilen, özellikle ayak baş parmak tırnağında yerleşen, spesifik olmayan tırnak distrofisi ile de karışabilir.<sup>1,24</sup>

İnfeksiyöz endokardit, vaskülit, egzama ve antifosfolipid antikor sendromunda da splinter hemorajiler görülebilir.<sup>32,44</sup>

Subungual hiperkeratozun diğer olası nedenleri ise tırnak travması, konjenital iktiyoz ve onikomikozdur.<sup>31</sup>

Lezyonun histolojik özelliklerinin daha iyi incelenmesine olanak sağlayabilecek matriks veya tırnak yatağı biyopsileri invaziv olması nedeniyle genellikle tercih edilmemektedir.<sup>33</sup> Bu nedenle de tırnak psoriasisinde biyopsi başka yöntemlerle tanı konulamadığında kullanılmaktadır.<sup>45</sup> Hanno ve ark.<sup>46</sup>, histopatolojik tanıda aşağıdaki kriterlerin kullanılmasını önermişlerdir: tırnak yatağı epitelinde nötrofillerin varlığı (majör kriter), parakeratozun eşlik ettiği hiperkeratoz, korneal epitelde eksüda varlığı, fokal hipogranüloz ve tırnak yatağının psoriaziform hiperplazisi (minör kriterler). Bu kriterlere ek olarak, Grover ve ark.<sup>45</sup>, psoriasis ile onikomikoz arasındaki ayırıcıda negatif periyodik asit-schiff boyamasının öneminin de altını çizmektedir.

## Seyir ve Prognoz

Tırnak psoriasis kroniktir, ancak çoğunlukla bilinmeyen nedenlerden ötürü gelişir ve şiddetlenir. Travma, tırnak psoriasisinin alevlenmesinde önemli bir rol oynayabilir. Hastalık süresince herhangi bir tırnak değişikliğinin olmadığı dönemler de olabilmektedir.<sup>1,24,47</sup>

Klinisyenlerin, psoriasisin sadece deri semptomları ile sınırlı olmayan bir hastalık olduğu konusundaki farkındalığı artmaktadır. Deri belirtileri ile tırnak tutulumu ve eklem semptomları arasındaki bağlantı açıktır.

## Sonuç

Psoriasis tanılı bir hastada eklem veya tırnak tutulumu varlığı hastalığın daha şiddetli bir seyir izleyeceğini gösterebilir ve ağrı, fonksiyonel bozukluk ve tedavi sırasında ortaya çıkabilecek duygusal stresi azaltmak için seçilecek tedavi açısından bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Dermatologlar, tırnak tutulumunu etkin bir şekilde yöneterek, altta yatan inflamatuvar süreci etkili bir şekilde durdurabilir ve hastalığın ilerlemesini sınırlayabilir.<sup>48</sup>

## Kaynaklar

1. Haneke E. Nail disorders. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 9th ed. New York: McGraw-Hill; In press; 2009.
2. McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. The biomechanical link between skin and joint disease in psoriasis and psoriatic arthritis: what every dermatologist needs to know. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1-4.
3. Gladman DD, Anhorn KB, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1986;13:586-92.
4. Augustin M, Reich K, Blome C, Schäfer I, Laass A, Radtke MA. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br J Dermatol*. 2010;163:580-5.
5. Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO. Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1999;26:1752-6.
6. Van Laborde S, Scher RK. Developments in the treatment of nail psoriasis, melanonychia striata, and onychomycosis: a review of the literature. *Dermatol Clin*. 2000;18:37-46.
7. Myers WA, Gottlieb AB, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol*. 2006;24:438-47.
8. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361:496-509.
9. Huppler AR, Conti HR, Hernández-Santos N, Darville T, Biswas PS, Gaffen SL. Role of neutrophils in IL-17-dependent immunity to mucosal candidiasis. *J Immunol*. 2014;192:1745-52.
10. Kagami S, Rizzo HL, Kurtz SE, Miller LS, Blauvelt A. IL-23 and IL-17A, but not IL-12 and IL-22, are required for optimal skin host defense against *Candida albicans*. *J Immunol*. 2010;185:5453-62.
11. Waldman A, Gilhar A, Duek L, Berdicevsky I. Incidence of *Candida* in psoriasis -- a study on the fungal flora of psoriatic patients. *Mycoses*. 2001;44:77-81.
12. Taheri Sarvtin M, Shokohi T, Hajheydari Z, Yazdani J, Hedayati MT. Evaluation of candidal colonization and specific humoral responses against *Candida albicans* in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2014;53:555-60.

13. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medi-cations. *Clin Dermatol.* 2007;25:606-15.
14. Goldminz AM, Au SC, Kim N, Gottlieb AB, Lizzul PF. NF- $\kappa$ B: an essential transcription factor in psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2013;69:89-94.
15. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol.* 2012;32:23-63.
16. Saulite I, Pilmane M, Kisis J. Expression of antimicrobial peptides in nail psoriasis and normal nails. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:644-5.
17. Ho PY, Barton A, Worthington J, Thomson W, Silman AJ, Bruce IN. HLA-Cw6 and HLA-DRB1\*07 together are associated with less severe joint disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:807-11.
18. McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. The nail as a musculoskeletal appendage-implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. *Dermatology.* 2009;218:97-102.
19. Yokota A, Hukazawa M, Nakaseko C, et al. Resolution of psoriasis vulgaris following allogeneic bone marrow transplantation for aplastic anemia. *Rinsho Ketsueki.* 1996;37:35-9.
20. de Jong EM, Seegers BA, Gulincx MK, Boezeman JB, van de Kerkhof PC. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: Results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology.* 1996;193:300-3.
21. Haneke E. Nail psoriasis: clinical features, pathogenesis, differential diagnoses, and management. *Psoriasis (Auckl).* 2017;7:51-63.
22. Fitzpatrick T, Arthur Z Eisen, Wolff K, et al. *Biologia e Funcao da Epiderme e dos Apendices.* In: Tosti A, Piraccini BM. *Fitzpatrick: Tratado de Dermatologia.* 5th ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p. 239-40.
23. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:206-12.
24. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: Anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:1-27.
25. Tham SN, Lim JJ, Tay SH, et al. Clinical observations on nail changes in psoriasis. *Ann Acad Med Singapore.* 1988;17:482-5.
26. Pena-Romero A, Toussaint-Caire S, Dominguez-Cherit J. Mottled lunulae in nail psoriasis: report of three cases. *Skin Appendage Disord.* 2016;2:70-1.
27. Zaias N. Psoriasis of the nail unit. *Dermatol Clin.* 1984;2:493-505.
28. Brazzelli V, Carugno A, Alborghetti A, et al. Prevalence, severity and clinical features of psoriasis in fingernails and toenails in adult patients: Italian experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:1354-9.
29. de Berker D. Management of nail psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:357-62.
30. Salomon J, Szepletowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg.* 2003;7:317-21.
31. Baran R, Nakamura R. Doenças ungueais inflamatórias. In: Baran R, Nakamura R. *Doenças da unha: do diagnóstico ao tratamento.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 51-3.
32. Saladi RN, Persaud AN, Rudikoff D, Cohen SR. Idiopathic splinter hemorrhages. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:289-92.
33. Sánchez-Regaña M, Umbert P. Diagnosis and management of nail psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:34-43.
34. Abbas O, Itani S, Ghosn S, et al. Acrodermatitis Continua of Hallopeau Is a Clinical Phenotype of DITRA: Evidence that It Is a Variant of Pustular Psoriasis. *Dermatology.* 2013;226:28-31.
35. Razera F, Olm GS, Bonamigo RR. Neutrophilic dermatoses: part II. *An Bras Dermatol.* 2011;86:195-209.
36. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med.* 2011;365:620-8.

37. Kelati A, Baybay H, Najdi A, Zinoune S, Mernissi FZ. Pediatric psoriasis: should we be concerned with comorbidities? A cross sectional study. *Pediatr Int*. 2017;59:923-8.
38. Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Bastiaens MT, Plusjé LG, Baran RL, Pasch MC. Scoring nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:1061-6.
39. Schons KRR, Knob CF, Murussi N, Beber AA, Neumaier W, Monticielo OA. Nail psoriasis: a review of the literature. *An Bras Dermatol*. 2014;89:312-7.
40. Ribeiro CF, Siqueira EB, Holler AP, Fabrício L, Skare TL. Periungual capillaroscopy in psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2012;87:550-3.
41. Szepletowski JC, Salomon J. Do fungi play a role in psoriatic nails? *Mycoses*. 2007;50:437-42.
42. Farias DC, Tosti A, Chiacchio ND, Hirata SH. Dermoscopy in nail psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2010;85:101-3.
43. Zaias N, Rebell G, Escovar S. Asymmetric gait nail unit syndrome: the most common worldwide toenail abnormality and onychomycosis. *Skinmed*. 2014;12:217-23.
44. France's C, Piette JC, Saada V, et al. Multiple subungual splinter hemorrhages in the antiphospholipid syndrome: a report of five cases and review of the literature. *Lupus*. 1994;3:123-8.
45. Grover C, Reddy BS, Uma Chaturvedi K. Diagnosis of nail psoriasis: importance of biopsy and histopathology. *Br J Dermatol*. 2005;153:1153-8.
46. Hanno R, Mathes BM, Krull EA. Longitudinal nail biopsy in evaluation of acquired nail dystrophies. *J Am Acad Dermatol*. 1986;14:803-9.
47. Haneke E. Non infectious inflammatory disorders of the nail apparatus. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7:787-97.
48. Baran R. The Burden of Nail Psoriasis: An introduction. *Dermatology*. 2010;221:1-5.

## KLİNİK (TANIM, KLİNİK ÖZELLİKLER, AYIRICI TANI)

### E. EKLEM PSORİASİSİ (PSORİYATİK ARTRİT)

MEHMET PAMİR ATAGÜNDÜZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

#### Genel Bilgiler

Psoriyatik artrit (PsA), psoriasis (Ps) ile ilişkili bir inflamatuvar artritir. Sıklıkla genç erişkinler etkilenir. Başlangıç yaşı 30 ile 50'li yaşlar arasındadır.<sup>1</sup> İlerleyici ağır inflamasyon eklem hasarından ve olası ağır fonksiyonel kayıptan sorumludur.<sup>2</sup> Sistemik inflamasyonun uzun süre kontrolsüz (tedavisiz) kalması, erken ateroskleroz ve artmış kardiyovasküler morbiditen ve beklenen yaşam süresinin kılmasından sorumludur. Tipik deri ve periartiküler tutulumu (entezit) nedeni ile sıklıkla karıştığı romatoid artrit (RA) patogenezi, tedaviye cevap ve prognoz açısından ayırt edilmesi gereken bir inflamatuvar artritir.<sup>3</sup> PsA, erken artrit kliniğine yönlendirilen hastaların yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır.<sup>4</sup> Bu nedenle, erken tanı ve tedavinin sağlanmasında klinisyenler ve romatologlar tarafından PsA sınıflama kriterlerinin tanınması ve kullanılması büyük önem taşımaktadır. Erken tanı, ağır fonksiyonel kaybın önlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. Tanı sonrası, artrit, entezit, daktilit, deri/tırnak hastalığı ve aksiyel tutulum da dahil olmak üzere hastalığa ait tüm klinik özelliklerin dikkatle değerlendirilmesi, tedavi ve prognoz açısından önemlidir. Geleneksel hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD) ile tedavinin etkinliğine ait literatür desteği zayıf olmakla beraber günümüzde halen yaygın olarak tedavide kullanılmaktadır. Literatürde, hastalığın farklı sistemik tutulumlarının tedavisinde, tümör nekroz edici faktörü (TNF) inhibisyonu sağlayan biyolojik tedavilerin (TNF- $\alpha$  inhibitörleri) etkinliğini gösterir yeterli veri bulunmaktadır ve patogenezi anlaşıldıkça TNF- $\alpha$  inhibitörleri dışında biyolojik tedaviler de hızla tedavideki yerlerini almaktadır.

#### Patogenezi

Deneyisel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, PsA patogenezi interlökin-23 (IL)/IL-17 sitokin yolunun aktivasyonunun önemli rol oynadığını göstermektedir. Hastalığın erken döneminde ve tedavi almamış hastaların lenfoid B hücrelerinde IL-23/IL-17 sitokinlerinin artmış olduğu gözlenmiştir.<sup>5</sup> PsA patogenezi yer alan bir diğer

önemli anatomik yapının da tendonlara ait entezis bölgeleri olduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Bu bölgede yer alan Th17 hücre popülasyonunun, IL-17 ve IL-22 salınımından sorumlu oldukları, STAT3 bağımlı osteoblast aktivasyonu ile entezis bölgesinde görülen hastalığa özgü yeni kemik yapımından IL-23/IL-17 aksı üzerinden sorumlu olabilecekleri bildirilmiştir.<sup>6</sup> IL-22'nin sinovyal fibroblast- benzeri-hücreler ve makrofajlar tarafından üretildiği ve osteoartrit hastaları ile karşılaştırıldığında PsA hastalarının sinovyal sıvılarında yüksek düzeylerde bulunduğu bildirilmiştir.<sup>7</sup> *In vitro* çalışmalar, IL-22'nin, özellikle TNF- $\alpha$  varlığında, FLS hücrelerinin proliferasyonuna neden olduğunu göstermiştir.<sup>8</sup> IL-17/IL-22 salınımında bulunan CD4+T hücrelerde artış her ne kadar Ps ve PsA hastalarının ortak bir özelliği olsa da bu hücrelerin diğer immün hücrelere göre oransal varlığı dokudan dokuya farklılık göstermektedir. İlginç bir şekilde Ps hastalarında IL-22+ CD4+ hücre düzeyleri psoriyatik deri ve kan da yüksek bulunurken, sinovyal sıvı ve sinovyal dokuda seyrek olarak bulunmaktadır.<sup>9</sup> Bu veriler genel olarak Ps ve PsA'da Th17 ilişkili IL-23/IL-17 sitokinlerin kritik rollerini desteklemekle birlikte her iki hastalıkta farklı düzeylerde ve zamanlarda etkili olmaktadır. Özellikle psoriyatik deride ekspresyonları sürekli olduğu halde, eklemdeki ekspresyonları, eklemde hakim olan histolojik hücre kompozisyonuna ve immün infiltratın doğasına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Ekspresyon düzeylerindeki bu farklılıkların, IL-23/IL-17 aksını bloke eden ilaçların deri ve eklemdeki farklı etkinlik düzeylerinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

## Klinik Özellikler ve Sınıflama

### PsA'yı Tanımak Neden Önemlidir?

Her ne kadar literatürde PsA başlangıçta diğer inflamatuvar artritler ile karşılaştırıldığında göreceli olarak iyi huylu bir hastalık olarak yer almış olsa da, geniş kayıt kütüğü verileri hastalığın eroziv ve ilerleyici doğasını ortaya koymaktadır; RA'nın ağır klinik formlarında olduğu gibi yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasite üzerinde benzer yıkıcı bir etkiye sahiptir.<sup>10</sup> Saha tarama çalışmalarında oturmuş PsA hastalığı olmasına rağmen bu hastaların yaklaşık yarısının daha önce tanı almamış olduğu görülmektedir.<sup>11</sup> Tanıda 6 ve 12 ay gibi gecikme sürelerinin de artmış uzun dönem eklem hasarı ve fonksiyonel kayıp ile olan ilişkisi tekrarlayan çalışmalar ile gösterilmiştir.<sup>12,13</sup>

## Klinik Özellikler ve Sınıflama

PsA, artrit, entezit, daktilit ve aksiyel tutulum ile zengin kas-iskelet sistemi bulguları yanı sıra deri ve tırnak tutulumu yapan kompleks bir sistemik hastalıktır. PsA'nın klinik formlarındaki çeşitlilik, tanı sürecinde diğer inflamatuvar artritler ile karıştırılmasına neden olabilir. Özellikle poliartiküler formunda RA ve diğer mono-oligoartiküler klinik formlarında kristal artropatiler ayırıcı tanı içerisinde yer alabilir. Prevalansı daha yüksek

olan RA'dan ayırımı önemlidir ve bu ayırmada yararlanılabilecek bazı klinik ve laboratuvar özellikler **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Psoriyatik artrit ve romatoid artrit ayırımında kullanılabilecek klinik ve laboratuvar parametreler		
Parametre	Romatoid artrit	Psoriyatik artrit
Radyografik	Ağırlıklı eklem çevresi erozyonlar	Eklem çevresi yeni kemik oluşumu
Serolojik	RF ve anti-CCP sıklıkla pozitif	Nadiren RF ve anti-CCP pozitif
Deri/tırnak tutulumu	Özel tutulum tipi yok	Ps plakları ve tırnak tutulumu (~ %60)
Entezit	Tutulum yok	Tipik özelliğidir (%80'e ulaşan sıklıkta)
Daktilit	Tutulum yok	Tipik özelliğidir (%30)
Eklem tutulum tipi	Simetrik, poliartiküler, DIE korunur	Her eklem etkilenebilir, fark; DIE tutulumudur
Eklem tutulum sayısı	Genellikle poliartiküler	Yarıya yakını mono, oligoartiküler
Aksiyal tutulum	C1-C2 segmenti dışında tutulum yok	Aks-SpA tipinde tutulum nadir değildir

Aks-SpA: Aksiyal spondiloartrit, CCP: Siklik sitrüllemiş peptit, DIE: Distal interfalangeal eklem, RF: Romatoid faktör

İnflamatuvar artritler içerisinde PsA'nın sınıflandırılmasında, hastalığın birden fazla organ sistemine ait bulgulara sahip olmasından yararlanan 2006 Classification Criteria for Psoriatic Arthritis kriterleri kullanılmaktadır<sup>14</sup>. Geniş bir PsA hasta grubunda (n=588) yapılan bu orijinal çalışmada Taylor ve ark.<sup>14</sup> diğer inflamatuvar artrit tanılarından ayırım için duyarlılık ve özgünlük değerlerini %91,4 ve %98,7 olarak bildirmiştir (**Tablo 2**).

PsA hastalarının %10 ile 15'inde artrit Ps'den önce başlamaktadır. PsA sine Ps olarak adlandırılan bu durum, aile öyküsünün varlığı, distal interfalangeal eklem tutulumu gibi tipik PsA paterni bulunması ve otoantikörlerin negatif olduğu hastalarda dikkate alınmalıdır. Bazı hastalarda Ps saklı kalabilmektedir.

Özellikle saçlı deri, tırnaklar, fleksural alanlar ve natal kleft gibi bölgelerde yer alan lezyonlar gözden kaçabilmektedir. Bu lezyonların özellikle PsA ile ilişkili Ps klinik formları olabileceklerini gösteren kanıtlar bulunmaktadır.<sup>15</sup> Klinik olarak inflamatuvar artrit varlığının belirlenmesi tanı açısından çok önemlidir. Genel olarak laboratuvar testlerin tanıya olan katkısı düşüktür. C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı

**Tablo 2. Psoriyatik artrit sınıflamasında CASPAR kriterleri**

İnflamatuvar eklem hastalığı (eklem, omurga veya enteziste) ve aşağıdakilerden $\geq 3$ puan alınması ile;		
1. Psoriasis için kanıt	a. Sınıflama anında mevcut*	Romatolog veya dermatolog tarafından, deri veya saçlı deride saptanması
	b. Hastada psoriasis öyküsü	Hasta, aile hekimi, romatolog, dermatolog ya da herhangi bir doktorun dokümantasyon öyküsü ile
	c. Ailede psoriasis öyküsü	Hasta beyanı ile birinci veya ikinci derece akrabada psoriasis öyküsü
2. Tırnaklarda psoriyatik distrofi	Sınıflama sırasında psoriasis için tipik onikoliz, pitting (iğne ucu batırılmış gibi noktasal, yüzeyden deprese lezyonlar) ve hiperkeratoz	
3. Negatif RF test sonucu	Tercihen ELISA veya Nefelometrik test ile yerel referans aralığında negatif RF testi	
4. Daktilit	Sınıflama anında	Bir parmağın tamamen şişmesi
	Öyküde	Daha önce bir romatolog tarafından tanımlanmış olan daktilit
5. Eklem etrafında yeni kemik oluşumunun radyolojik kanıtı	Direkt el ve ayak grafilerinde eklem sınırlarında zor tanımlanan yeni kemik oluşumu (ossifikasyon). Ancak osteofit gelişimi dikkate alınmayacaktır.	
*Sınıflama anında psoriasis varlığı 2 puan, diğer kriterler 1 puan CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, ELISA: Enzim bağlı immünosorbent deneyi, RF: Romatoid faktör		

gibi inflamatuvar parametreler hastaların yaklaşık %50'sinde, antisiklik sitrüllemiş peptit ve romatoid faktör gibi otoantikorlar ise hastaların %10'unda pozitif olarak bulunabilmektedir.<sup>16</sup>

### Hastalık Aktivitesinin İzlemi ve Değerlendirilmesi

PsA aktivitesinin takibinde, RA'da kullanılan 28 eklem sayımı, hastalığın kompleks doğası ve çeşitli klinik formlarına bağlı olarak yetersiz kalmaktadır.<sup>17</sup> Bu nedenle tüm eklemlerin, el ve ayak bilekleri de dahil değerlendirilmesi gerekmektedir. Aşıl tendonu ve lateral epikondiller gibi ana entezis bölgeleri ile daktilit varlığının mutlaka değerlendirmeye alınması önemlidir. Aynı zamanda omurga ağrısının ve inflamatuvar ağrının değerlendirilmesi, özellikle aksiyal tutulumun saptanması bu hastaların takibinde kritik önem taşımaktadır.



## Tedavi

PsA tedavisinde son dönemde yaşanan yoğun gelişmeler, uluslararası Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) (2015) ve GRAPPA (2016) kılavuzlarının yenilenmesi ile sonuçlanmıştır.<sup>18,19</sup> Ancak, farklı etki mekanizmalarına sahip anti-IL-17A (sekukinumab), anti-IL-12/23 (ustekinumab) ve fosfodiesteraz-4 inhibitörü (apremilast) gibi yeni ilaçların varlığı da, PsA'nın farklı klinik formlarının hedef alındığı tedavi önerilerinin hızla geliştirilmesini gerektirmektedir.

## Hedefe Yönelik Tedavi (T2T-Treat to Target)

Hedefe yönelik tedavinin önemi, açık etiketli, randomize Tight Control of Psoriatic Arthritis (TICOPA) çalışması ile gösterilmiştir.<sup>20</sup> Hastalar randomize olarak 12 haftada bir değerlendirildikleri standart takip kolu ile 4 haftada bir değerlendirildikleri sık kontrol koluna alınmışlar ve minimal hastalık aktivitesi (MDA) hedeflenerek tedavi değişiklikleri önceden belirlenmiş tedavi protokolüne göre yapılmıştır.<sup>21</sup> TICOPA çalışması sonucunda sık kontrol grubunda 48. haftada ACR20, 50 ve 70 yanıtlarına, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek oranda ulaşıldığı bildirilmiştir.<sup>22</sup> PsA'nın kompleks ve progressif seyirinin kontrolünde, MDA'yı hedefleyen sık kontroller ile T2T stratejisinin, benzer seyirli diğer inflamatuvar hastalıklarda (RA, TICORA) olduğu gibi çok önemli bir yeri bulunmaktadır.

EULAR ve GRAPPA önerileri kanıta dayalı olarak hazırlanmışlardır ve genel olarak "step-up" (üzerine ekleme) şeklinde bir tedavi yaklaşımını desteklemektedirler. Bu yaklaşımda öncelikle basit semptomatik ilaçların (non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar) ağrı kontrolünde ve topikal ilaçların Ps kontrolünde kullanılması önerilmektedir. Yetersiz kalma durumunda önce tek DMARD sonra DMARD kombinasyonları ve bu tedavilere yanıtızsızlık durumunda da biyolojikler ile tedavi öne çıkmaktadır. Ancak dikkat edilmesi gereken kritik nokta, TICOPA çalışmasında da gösterildiği gibi, hastaların özellikle semptomatik tedavi ve DMARD tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi ve gerekli ilaç artırımının yapılması için beklenen sürenin kısa tutulması olmalıdır.

## Steroidlerin Tedavideki Yeri

PsA tedavisinde sistemik steroidler genel olarak önerilmemektedir. Bunun nedeni özellikle steroid bırakma döneminde ortaya çıkan deri alevlenmeleridir. Gözlemsel çalışmalar mono, oligoartiküler tutulumun tedavisinde intraartiküler steroid enjeksiyonlarının, enjeksiyondan sonraki üç ay içerisinde %41 oranında PsA'yı baskıladığını ancak bu eklemlerin yaklaşık üçte birinin daha sonra tekrar alevlendiğini göstermektedir. Lokal steroid enjeksiyonları, DMARD tedavisinin etkinliği ortaya çıkıncaya kadar kullanılabilir köprü tedavileri olarak değerlendirilebilirler.<sup>23</sup>

## Metotreksatın Tedavideki Yeri

Tartışmalı olmakla birlikte, PsA tedavisinde en sık kullanılan DMARD özelliğini korumaktadır. Literatürde yer alan çalışmaların geneli düşük doz metotreksat (MTX) ve sınırlı hasta ile gerçekleşmiştir. Biyolojik ilaçların tedavide yer almaya başlaması, PsA tedavisinde standart DMARD'lerin etkinliklerinin ve tedavi algoritmilerindeki yerlerinin gözden geçirilmesini gerektirmiştir. MTX'in PsA tedavisindeki yerinin incelendiği Methotrexate in Psoriatic Arthritis çalışması, plasebo kontrollü ve uygun MTX dozu ile yapılmış dikkat çekici bir çalışmadır.<sup>24</sup> Bu çalışmada MTX primer sonlanım olan ACR20 yanıtını sağlayamamıştır. Ancak bazı otörler de hastaların çalışmaya alınma anında sahip oldukları ağrılı ve şiş eklem sayılarının düşük olması nedeni ile, çalışma dizaynının ACR20 yanıtını göstermekte yetersiz kalmış olabileceğini ve bu nedenle MTX'in tedavide yine de bir yerinin bulunabileceğini önermektedirler.<sup>25</sup> MTX gibi değerli bir DMARD için özellikle etkinlik ve radyografik progresyon üzerine kanıt yetersizken, takip eden SEAM-PsA çalışmasının kesin sonuçlarını takip etmek gerekmektedir. Bu çalışmanın Temmuz 2019'da yayınlanan erken sonuçları, ACR yanıtları, MDA ve radyografik progresyon üzerine olan yanıtın etanersept (ETA) monoterapi ve ETA-MTX kombinasyon grubunda, MTX monoterapi grubundan daha yüksek olduğu ve MTX'in ETA ile kombinasyonunda genel olarak ETA etkinliğinde bir artış gözlenmediği bildirilmektedir.<sup>26</sup>

## MTX Dışı Standart DMARD Tedavileri

Sulfasalazinin zayıf ancak plasebodan farklı bir etkinliği bulunduğu ancak entezit üzerine etkinliği bulunmadığı bir Cochrane derlemesi ile bildirilmiştir.<sup>27</sup> Leflunamid (LEF) PsA tedavisinde etkinliği metodolojik olarak en iyi değerlendirilmiş DMARD'dir. Kaltwasser ve ark.<sup>28</sup> tarafından yapılan bu plasebo kontrollü çalışmada deri ve akut faz üzerine zayıf bir etki saptanmış, Psoriasis Alan Şiddet İndeksi 75 skorunu hastaların %17,4'ünde sağladığı, ağrılı ve şiş eklem üzerine etki saptanmazken, PsA için modifiye edilmiş ACR20 yanıtını hastaların %36,3'ünde (plasebo hastaların %20'sinde sağlarken,  $p=0,0138$ ) hasta ve doktorun global değerlendirmesinin de hesaba katıldığı PsARC ile yapılan değerlendirmede yanıt elde edildiği bildirilmiştir. Eklem üzerine objektif etkinin zayıf olması nedeniyle LEF PsA tedavisinde, derideki olumlu etkinliği nedeniyle MTX yetersiz hastalarda kombinasyonda ve tek başına nadir olarak da olsa kullanılmaktadır. PsA'nın aksiyal tutulumu üzerine etkisi ise yeteri kadar değerlendirilmemiştir.

## Biyolojik İlaçlar ile Tedavi

### TNF- $\alpha$ İnhibitörleri

PsA tedavisinde ilk onay alan biyolojik ilaç grubudur (infliksimab, adalimumab, ETA, golimumab ve sertolizumab). İlk olarak ETA'nın PsA tedavisindeki etkinliği bildirilmiştir.<sup>29</sup>

Takip eden infliksimab çalışmaları ile, artritte olduğu kadar deri, entezit ve daktilit üzerine de etkili oldukları gösterilmiştir.<sup>30,31</sup>

Eklem, entezis, daktilit, radyografik progresyon ile Ps üzerine benzer etkinlik daha sonra sertolizumab, adalimumab ve golimumab için de gösterilmiş olup, PsA'da ilaçta üç yıllık sağkalım yaklaşık %60 civarındadır. Birinci TNF- $\alpha$  inhibitörü sonrası ikinci ve hatta üçüncü molekülle tedavinin başarılı olabileceği ve grup içi değişimin yapılabileceği de bildirilmiştir.<sup>32</sup>

## TNF- $\alpha$ İnhibitörleri Dışı Biyolojik İlaçlar

Yakın zamanda farklı etki mekanizmalarına sahip biyolojik ilaçların da PsA ve Ps'de etkinlikleri gösterilmiştir. Bir IL-12/23 inhibitörü olan ve daha önce Ps'de etkinliği bildirilmiş olan ustekinumabın PsA hastalarında da artrit, deri, entezit ve daktilit üzerinde etkinliği bildirilmiştir.<sup>33</sup> Bire bir karşılaştırma olmamasına rağmen, deri üzerinde TNF- $\alpha$  inhibitörlerinden daha etkiliyken, eklem üzerine etkilerinin kısmen daha zayıf olabileceği düşünülmektedir.

Sekukinumab bir monoklonal IL-17A antikorudur ve ustekinumab ve ETA ile karşılaştırıldığında psoriyatik deri üzerine daha yüksek etkinliği bulunduğu bildirilmiştir.<sup>34,35</sup> Sekukinumabın PsA'daki etkinliği de Ps'ye benzer şekilde iyi düzeydedir ancak TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile bire bir etkinlik karşılaştırmaları bulunmamaktadır.<sup>36</sup>

Benzer etkili iksekizumabın (anti-IL17A antikoru) PsA tedavisinde adalimumab benzeri etkinlik gösterdiği bildirilirken, IL-17 reseptör antagonisti olan brodalumabın artmış yan etki profili (olasılıkla artmış intihar eğilimi) nedeni ile geliştirilmesi durdurulmuştur.<sup>37</sup>

## Fosfodiesteraz-4 İnhibisyonu

Apremilast PsA tedavisinde düşük yan etki profili, monitörizasyon gerektirmemesi nedeniyle tercih edilmektedir ancak artrit tedavisindeki etkinliği, özellikle ağır hasta grubunda, biyolojik ilaçlardan daha düşüktür.<sup>38</sup>

## Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

1. PsA birden fazla klinik formu bulunan bir inflamatuvar artrittir.
2. İnflamatuvar artrit varlığını saptamak ayırt ettiricidir, hastaların önemli bir kısmında deri döküntüsü artrit sonrakı dönemde ortaya çıkmaktadır.
3. Hastalığın geç döneminde tanı alması ağır fonksiyonel kayıp ve radyografik progresyon ile ilişkilidir.
4. Saha taramalarında oturmuş hastalığı olan hastaların yarısının tanı almamış olması dikkat çekicidir.

5. Standart konvansiyonel DMARD'ler ile tedavinin etkinliği tartışmalıdır. Bu nedenle standart DMARD tedavisi ve genel olarak PsA tedavisi yakın takip edilmeli ve objektif parametreler ile (tercihen MDA) ile yapılmalıdır.
6. Hastalığın eklem ve eklem dışı tutulum özellikleri dikkate alınarak (daktilit, entezit, üveit, vb.) biyolojik ilaçlar ile tedavi şekillendirilebilir.
7. İlk kullanılan TNF- $\alpha$  inhibitörü ile başarısızlık durumunda, ikinci ve üçüncü TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile başarı sürdürülebilir.
8. TNF- $\alpha$  inhibitörleri dışı yeni biyolojik tedavilerin varlığı ve etkinliği tedavi kılavuzlarının sık aralıklarla güncellenmesini gerektirmektedir.

## Kaynaklar

1. Gladman DD, Chandran V. Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto psoriatic arthritis program. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:25-31.
2. Bond SJ, Farewell VT, Schentag CT, Gladman DD. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:370-6.
3. Coates LC, Franssen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:48-53.
4. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017;17:65-70.
5. Boutet MA, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *Int J Mol Sci*. 2018:19.
6. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- $\gamma$ t+CD3+CD4-CD8-entheseal resident T cells. *Nat Med*. 2012;18:1069-76.
7. Ikeuchi H, Kuroiwa T, Hiramatsu N, et al. Expression of interleukin-22 in rheumatoid arthritis: Potential role as a proinflammatory cytokine. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1037-46.
8. Mitra A, Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. Functional role of IL-22 in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:65.
9. Benham H, Norris P, Goodall J, et al. Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:136.
10. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28:1842-6.
11. Coates LC, Savage L, Waxman R, Moverley AR, Worthington S, Helliwell PS. Comparison of screening questionnaires to identify psoriatic arthritis in a primary care population: a cross sectional study. *Br J Dermatol*. 2016;175:542-8.
12. Tillett W, Jadon D, Shaddick G, et al. Smoking and delay to diagnosis are associated with poorer functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1358-61.
13. Haroon M, Gallagher P, Fitzgerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1045-50.
14. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification Criteria for Psoriatic Arthritis. Development of New Criteria From a Large International Study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665-73.
15. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;61:233-9.

16. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. *Q J Med.* 1987;62:127-41.
17. Coates LC, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Reduced joint counts misclassify patients with oligoarticular psoriatic arthritis and miss significant numbers of patients with active disease. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1504-9.
18. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:499-510.
19. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1060-71.
20. Coates LC, Navarro-Coy N, Brown SR, et al. The TICOPA protocol (Tight Control of Psoriatic Arthritis): a randomised controlled trial to compare intensive management versus standard care in early psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:101.
21. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:965-9.
22. Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:2489-98.
23. Eder L, Chandran V, Ueng J, et al. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1367-73.
24. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1368-77.
25. Ogdie A, Coates L. The Changing Face of Clinical Trials in Psoriatic Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19:21.
26. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, et al. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:1112-24.
27. Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000:CD000212.
28. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al. Efficacy and Safety of Leflunomide in the Treatment of Psoriatic Arthritis and Psoriasis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 50, No. 6, June 2004, pp 1939-1950 DOI 10.1002/art.20253.
29. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2264-72.
30. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005;52:1227-36.
31. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1150-7.
32. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitor therapy: results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1213-23.
33. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013;382:780-9.
34. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:400-9.

35. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326-38.
36. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;386:1137-46.
37. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT et al. A Randomized, double-blind, active- and placebo-controlled phase 3 study of efficacy and safety of ixekizumab, adalimumab, and placebo therapy in patients naïve to biologic disease modifying antirheumatic drugs with active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(Suppl 10):977.
38. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1020-6.



**PSORİASİS HİSTOPATOLOJİSİ**





## PSORİASİS HİSTOPATOLOJİSİ

SELDA PELİN KARTAL<sup>1</sup>, AYSUN GÖKÇE<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

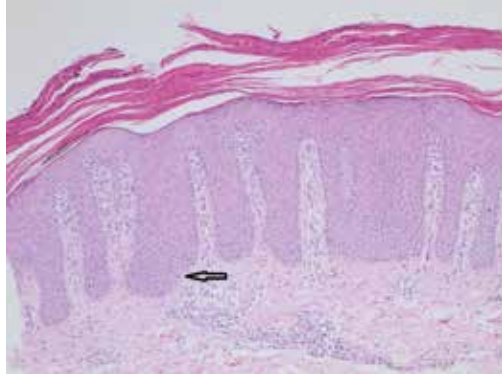
Psoriasis keratinositlerin artmış proliferasyonu ile karakterize kronik papüloskuamöz bir hastalıktır. Psoriasisde normalde 13 gün olan epidermal hücre döngüsü 3-4 güne düşer, bazal tabaka ve bazal keratinositlerde hiperproliferasyon vardır. Psoriasisin eritemli zemin üzerinde beyaz skuamli plaklar şeklinde klasik görünümünde tanısı klinik olarak da konulabilir. Öte yandan bazen fleksural, püstüler, eritrodermik gibi farklı klinik tablolarla karşımıza çıkmakta ve kesin tanı için patolojik inceleme gerekmektedir. Patolojik inceleme için biyopsi lezyon kenarından alınmalıdır.<sup>1,2</sup>

### Histopatolojik Bulgular

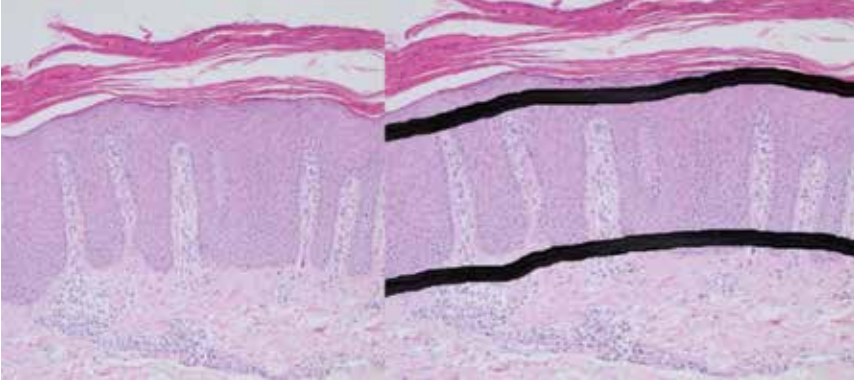
Psoriasisde ortaya çıkan ilk patolojik değişiklik papiller dermiste kıvrıntılı ve genişlemiş kapiller damarlar ve ödemdir. Bu bulgu tüm psoriasis tiplerinde hatta tedavi ile gerilemiş plaklarda da gözlenebilir. Buna hafif perivasküler lenfositik infiltrasyon eşlik eder. Lenfositler dermisten epidermin alt tarafına doğru hareket eder, bu alanlarda çok hafif spongiyöz olabilir. Daha sonra üst epidermiste fokal değişiklikler gelişir, granüler hücreler vakuolize olur ve kaybolur, arada nötrofilleri de içeren parakeratoz görülür. Bu nötrofiller Munro mikroabselerini, spinöz tabakada kalan nötrofiller ise Kogoj püstüllerini oluşturur. Epidermal değişiklikler başlangıçta sınırlı alanlardayken giderek yaygınlaşır.<sup>1,3,4</sup>

### Tipik Psoriasis Histopatolojisinde

- i. Uzamış rete kenarları ile düzenli akantoz vardır (**Resim 1a**). Psoriasisin düzenli akantozu deri yüzeyine neredeyse paraleldir (**Resim 1b**).
- ii. Retelerin alt kısmı daha kalın ("Clubbing") ve birleşme eğilimindedir (**Resim 1a, ok**). Bu görüntü deve ayağına benzetilmektedir.<sup>5</sup>
- iii. Akantoz nedeniyle reteler ve papillalar uzamıştır. Uzayan papillaların üzerinde kalan epidermin incilmesi suprapapiller inceleme olarak ifade edilmektedir (**Resim 2**).

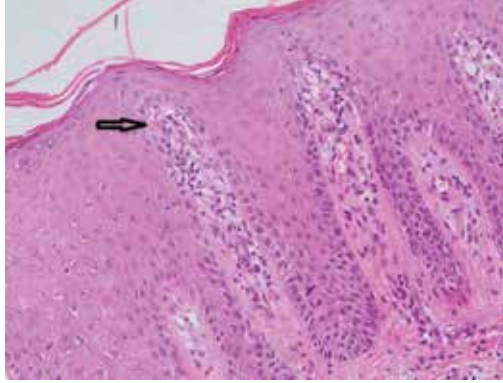


**Resim 1a.** Düzenli akantoz, rete uçlarında yuvarlaklaşma ve birleşme (ok) (Hematoksilin ve Eozin x100)

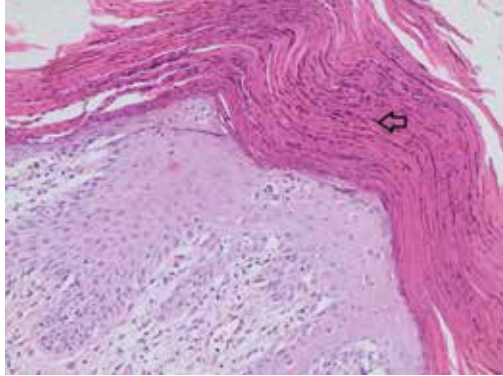


**Resim 1b.** Düzenli akantozda rete uçları deri yüzeyine neredeyse paraleldir (Hematoksilin ve Eozin x100)

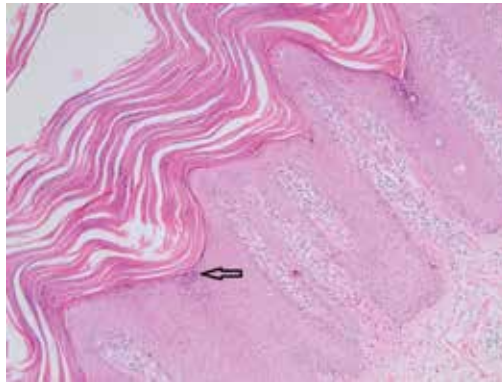
- iv. Parakeratoz stratum korneum hücrelerinin çekirdeklerini kaybetmemesidir (**Resim 3**). Psoriasisde hücre döngüsü artmıştır. Bu nedenle hücrelerin yüzeye çıkarken çekirdeklerini kaybetmek için yeterli zamanları olmaz. Parakeratoz klinikte skuam olarak karşımıza çıkar. Klinik tiplerine göre skuam kalınlığı stratum korneumun kalınlığı ile orantılıdır. Eritrodermik psoriasisde de parakeratoz vardır ancak skuam daha azdır veya yoktur.<sup>1,3,4</sup>
- v. Psoriasisde granüler tabaka kaybolmuş ya da çok incelmıştır (**Resim 4**). Granüler tabaka normal deride stratum spinosum üzerinde birkaç sıra halinde, keratohyalin granülleri içeren daha koyu bazofilik hücrelerdir. Psoriasisdeki hücre siklusunun çok hızlanması nedeniyle granüler tabaka incilir veya kaybolur. **Resim 4**'te bu bazofilik hücreler sadece birkaç alanda ve ince bir sıra olarak görülmektedir.<sup>1,3,5</sup>



**Resim 2.** Papiller dermisde genişlemiş, aşırı miktarda kan bulunduran (hiperemik) damar yapıları (Ok) ve suprapapiller incelme (Hematoksilin ve Eozin x200)

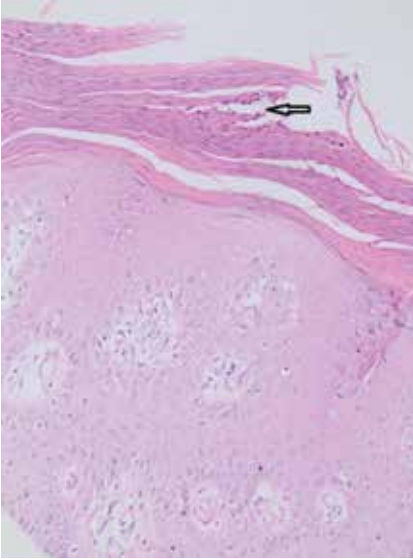


**Resim 3.** Stratum korneumda parakeratoz (Ok) (Hematoksilin ve Eozin x200)



**Resim 4.** Granüler tabakada incelme ve yer yer kayıp izlenmektedir. Ok, granüler tabakanın bulunduğu alanı işaret etmektedir (Hematoksilin ve Eozin x100)

- vi. Stratum korneumdaki nötrofiller Munro mikroabselerini oluşturur (**Resim 5**).
- vii. Stratum spinozumdaki nötrofiller Kogoj püstüllerini oluşturur. Bunların etrafında hafif spongiyoz da bulunur, o nedenle Kogoj'un spongiform püstülü olarak da adlandırılır (**Resim 6**).<sup>1</sup>
- viii. Genişlemiş (dilate) ve kıvrıntılı kapillerler bulunur (**Resim 2**).
- ix. Dermal papillalar uzamış ve ödemlidir.
- x. Dermal papillalarda damarlanma artışı nedeniyle epidermis göreceli soluk görünür.



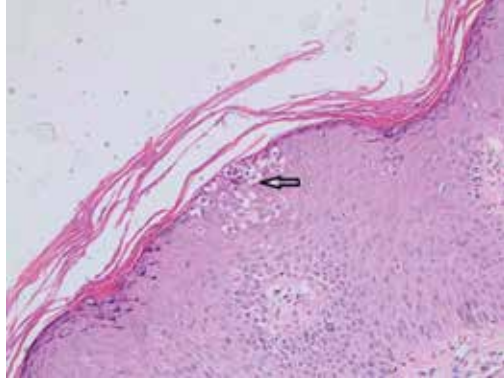
**Resim 5.** Stratum korneumda Munro mikroabseleri (Hematoksilin ve Eozin x100)

Yukarıda sıralanan psoriasisin klasik histopatolojik özellikleri arasında Munro mikroabsesi ve Kogoj spongiform püstülü tanı açısından daha önemlidir; ancak, patognomonik değildir.

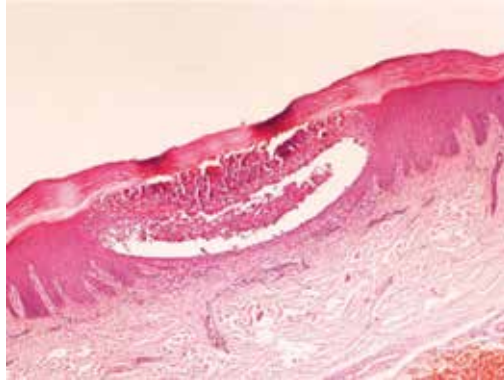
Psoriasisin diğer klinik tiplerinde de yukarıda sözü edilenlere benzer histopatolojik değişiklikler gözlenir. Bununla birlikte klinik alt tipe özgü bulgular da vardır. Örneğin fleksural psoriasisde skuamlanma çok az olduğu için histopatolojide epidermal hiperplazi azdır, spongiyoz klasik psoriasisde göre daha belirgindir, diğer taraftan parakeratoz, düzenli akantoz, hipogranüloz vardır ve Munro mikroabseleri ve Kogoj püstülleri de tarif edilmiştir. Püstüler psoriasisde (**Resim 7**) subkorneal nötrofil birikimi çok yoğundur, klasik formda görülen Munro mikroabseleri şeklinde değil makroabseler şeklinde görülür. Psoriasisin parakeratoz,

retelerin düzenli uzaması gibi diğer klasik bulguları da eşlik eder. Palmoplantar püstüler psoriasisde, klasik psoriasisden farklı olarak spongiyoz daha belirgindir; ancak, genellikle epidermin alt bölümleri ile sınırlıdır. Ortohiperkeratoz alanlarında dikey olarak yerleşim gösteren parakeratotik odakların görülmesi, dermal papillalarda genişlemiş, kıvrıntılı damarlar ve düzenli epidermal hiperplazi psoriasis lehine yorumlanır.<sup>6</sup>

Eritrodermik psoriasisde hiperkeratoz azdır veya yoktur, parakeratoz vardır. Eritrodermik psoriasis tanısının tek başına patolojik inceleme ile konması zordur ancak dermal papillalarda genişlemiş, kıvrıntılı damar artışı, düzenli akantoz gibi psoriasisde ait bulgular ipucu olabilmektedir.<sup>1,3,4,6</sup>



**Resim 6.** Kogoj püstülleri (ok) (Hematoksin ve Eozin x200)



**Resim 7.** Püstüler psoriasis (Hematoksin ve Eozin x40) stratum korneumda makropüstül

### Ayırıcı Tanı

Psoriasisin histopatolojik ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar seboreik dermatit, kronik dermatit, pitriazis rozea, pitriazis rubra pilaris, liken simpleks kronikus gibi psoriasiform hiperplazi yapan dermatozlardır. Bunlarda da genellikle parakeratoz, retelerde uzama, yüzeysel perivasküler lenfositik infiltrat vardır. Buna karşın, seboreik dermatit ve kronik dermatitte akantoz düzenli değildir, belirgin spongiyoz vardır ve granüler tabaka kaybolmamıştır. Pitriazis rubra pilarisde dikey ve yatay düzlemde parakeratoz vardır. Bu nedenle parakeratoz ve ortokeratoz atlamaları görüldüğünden dama tahtasına benzetilmiştir. Pitriazis rubra pilarisde ayrıca hipogranüloz değil hipergranüloz ve keratotik folliküler tıkaçlar vardır. Pitriazis rozeada parakeratoz fokaldır, perivasküler lenfositik infiltrat daha derin ve yoğunudur ve bu infiltrasyonda az da olsa eozinofiller bulunur. Ayrıca epidermiste ve papiller dermiste eritrosit ekstravazasyonu

görülür. Allerjik kontak dermatitte yoğun spongiyoz ve dermisteki hücre infiltrasyonunda eozinofillerin bulunması psoriasisden ayırmaya yardımcı olur. Munro mikroabsesi ve Kogoj'un spongiyoz püstülü psoriasis tanısında yararlıdır.

Püstüeller psoriasisin histopatolojik ayırıcı tanısında ise subkorneal püstüeller dermatoz, akut generalize ekzantematöz püstüloz, bakteriyel impetigo gibi püstüllerle karakterize dermatozlar vardır. Akut generalize ekzantematöz püstülozda psoriasisin tersine akantoz yoktur. Ayrıca spongiyoz ve dermiste eozinofil varlığı ayırıcı tanıda yardımcıdır. Bakteriyel impetigoda psoriasisin histopatolojik bulguları bulunmaz, Gram boyama tanıya yardımcı olur. Subkorneal püstüeller dermatozda psoriasisin tipik histopatolojik özellikleri bulunmaz. Ayrıca subkorneal püstüller ve spongiyoz ayırıcı tanıda yardımcıdır. Palmoplantar püstüeller psoriasis dishidrotik egzema ve kontak dermatit ile ayırıcı tanıya girer. Kontak dermatitte akantoz psoriasisin tersine düzensizdir. Epidermiste spongiyotik veziküllerin, dermiste eozinofillerin varlığı psoriasisden farklı diğer yönleridir. Ayrıca dermal papillalarda genişlemiş, kıvrıntılı damarlar kontak dermatitte bulunmamaktadır. Dishidrotik egzema, düzensiz hiperplazi, rete kenarlarının incilmesi, parakeratoz odaklarının varlığı ile psoriasisden histopatolojik olarak ayrılır.<sup>1,6</sup>

## Kaynaklar

1. Elder DE, Elenitsas R, Rosenbach M, Murphy GF, Rubin AI, Xu X. Lever's Histopathology of the skin. Eleventh Edition Wolters Kluwer 2014.p.199-209.
2. Weedon D, Stratton J. The psoriasiform reaction pattern. In David Weedon Skin Pathology 2th ed. Livingstone London: 2002.p.75-83.
3. Lebe B, Demirkesen C, Heper AO, Erdem O, Tataroglu C, Yaman B. Sık görülen psoriasiform dermatitler. In Dermatopatoloji İnflamatuar Dermatitler Otip Kitabevi; 2016.p.142-8.
4. Griffith CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet. 2007;370:236-71.
5. Madke B, Doshi B, Khopkar U, Dongre A. Appearanges in dermatopathology: the diagnostic and the deceptive. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2013;79:338-48.
6. Ferrelli C, Pinna AL, Piloni L, Tomasini CF, Rongioletti F. Histopathological aspects of psoriasis and its uncommon variants. G Ital Dermatol Venereol. 2018;153:173-84.



**DERMOSKOPIK BULGULAR**





## DERMOSKOPIK BULGULAR

ERCAN ARCA

Güven Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Psoriasis epidermal keratinizasyonun ve proliferasyonun bozulduğu, uzun süreli, tekrarlayıcı, immün aracılı inflamatuvar bir hastalıktır. Farklı klinik görünümlere sahip olan psoriasis en sık görülen kliniği psoriasis vulgaristir. Tanı klinik bulgular ve psoriasis lezyonlarında saptanan özel "sign" (işaret)'ler veya "fenomenler" (mum lekesi fenomeni, Auspitz fenomeni, vb.) ile kolayca konabilir.

Ancak bazı olağan dışı olgularda seboreik dermatit, numuler dermatit, pitriyazis rozea, pitriyazis rubra pilaris ve liken planus gibi inflamatuvar diğer hastalıklar ile yüzeysel bazal hücreli karsinom, Bowen hastalığı gibi neoplastik deri hastalıkları ile ayırıcı tanıda zorluklarla karşılaşabilmektedir. Ayırıcı tanı için histopatolojik inceleme altın standart olarak kabul edilmesine karşın işlemin invaziv olması ve değerlendirme için bir süre gerektirmesi gibi kullanımını kısıtlayan durumlar bulunmaktadır.<sup>1-4</sup>

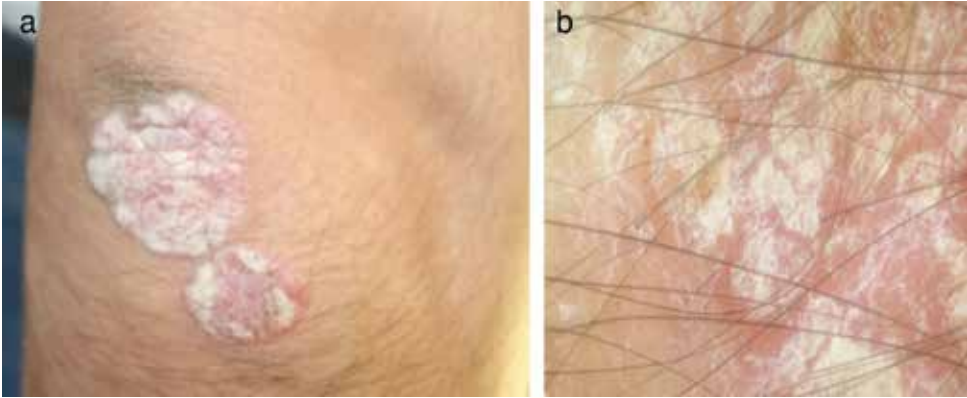
Dermoskopi, pigmente ve non-pigmente deri tümörleri tanısında yaygın bir şekilde kullanılan invaziv olmayan bir tanı yöntemidir. Dermatologların tanı performansını belirgin şekilde geliştirdiği de gösterilmiştir. Son yıllarda dermoskopi dermatolojinin birçok alanında giderek artan sıklıkta kullanılmakta ve çok sayıda deri hastalıklarının tanısında yarar sağlamaktadır. Dermoskopinin yaygınlaşmasında, yeni nesil el-tipi dermoskopların gelişmesi ve aynı zamanda hasta derisine doğrudan temas gerektirmeyen polarize dermoskopların kullanılmaya başlanmasının da rolü bulunmaktadır.<sup>5-9</sup>

Başta psoriasis vulgaris olmak üzere inflamatuvar deri hastalıklarında dermoskopi uygulamasında altı değişkenin değerlendirilmesi son derece önemlidir;

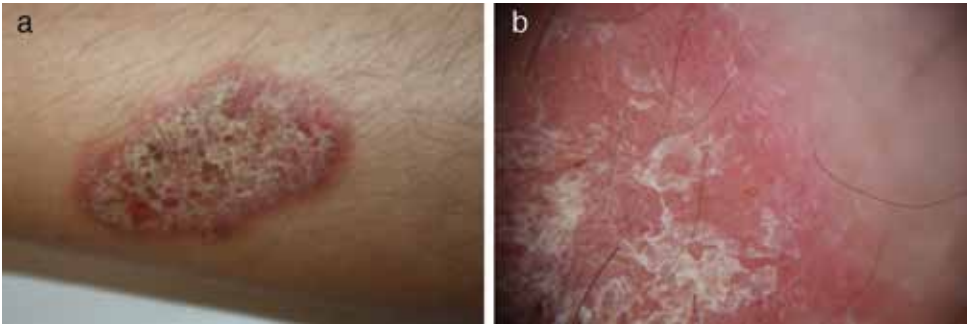
1. Olgunun öyküsü ve klinik olarak lezyonların sayısı, yerleşimi ve morfolojisinin gözlenmesi
2. Vasküler paternlerin morfolojisinin değerlendirilmesi
3. Lezyondaki vasküler bulguların dağılımı ve yapısal düzeni
4. Zemin veya yapıların renkleri, yüzey skuam ve keratin durumu
5. Folliküler değişiklikler
6. Ayrıca diğer dermoskopik kriterlerin değerlendirilmesidir.<sup>1,5,10</sup>

## Dermoskopik Bulgular

Eritemli skuamli deri hastalıklardan en belirginini olan psoriasis vulgarisin dermoskopik bulguları 2000'li yıllardan itibaren değerlendirilmektedir.<sup>1,11,12</sup> Psoriasis vulgariste en belirgin dermoskopik bulgu, özellikle 10 büyütme el dermoskoplarında gözlenen açık kırmızı renkte bir zeminde homojen düzenli dağılımlı kırmızı noktasal damarlar ve beyaz skuam yapısıdır (**Resim 1-3**). Bu kırmızı nokta ve globüller histopatolojik olarak ince, uzamış dermal papilla içindeki uzamış, kıvrımlı damarların üstten dermoskopik görünümünü temsil eder.<sup>1-10</sup> Pan ve ark.<sup>13</sup> çalışmalarında noktasal damarların psoriasisli her olguda görüldüğünü ve %63 oranında da düzenli dağılım gösterdiğini belirtmişlerdir. Diğer damar dağılımları olarak dağınık görünüm (%31) ve yamalı (%5) görünümü bildirmişlerdir. Vazquez-Lopez ve ark.<sup>14</sup> 2007'de yaptıkları bir olgu serisinde



**Resim 1.** Otuz yaşında bir erkek olgunun dirseğinde olan psoriyatik plağın (a) klinik ve (b) dermoskopik görüntüsü. Beyaz skuamların hakim olduğu, açık kırmızı bir zeminde noktasal damarlar da görülmektedir



**Resim 2.** Sekiz yaşında bir kız çocuğunun bacağındaki psoriyatik plağın (a) klinik ve (b) dermoskopik görüntüsü. Kırmızı bir zeminde düzenli dağılmış kırmızı nokta/globüller ile lezyona yayılmış beyaz skuam görülmektedir

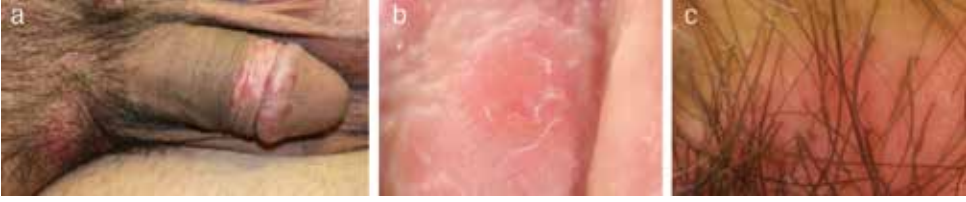


**Resim 3.** Kırk üç yaşında bir kadın olgunun dizinde bulunan psoriyatik plağın (a) klinik (b) dermoskopik görüntüsü. Skuamın az olduğu diffüz dağılmış noktasal damarların hakim olduğu görülmektedir

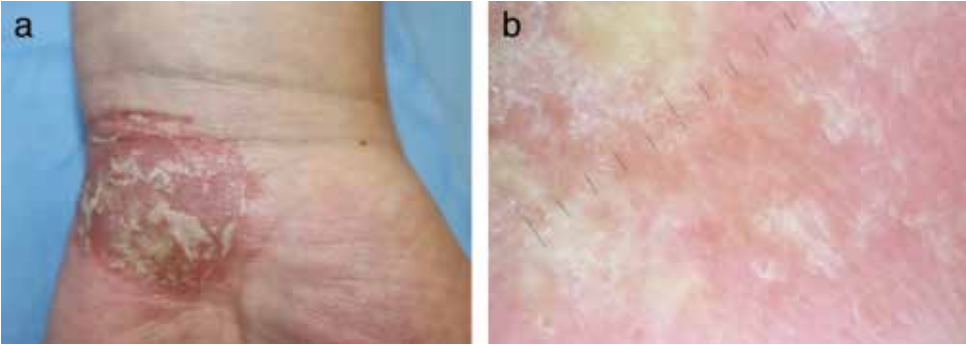
psoriasisın dermoskopik bulgu olarak bir alt tipini tanımlamışlardır. Dermoskopik olarak görülen kırmızı globüllerin düzensiz halka veya çemberler halinde, boncuklardan oluşan bir dantel yapısına benzer görünümü "kırmızı globüler halkalar" olarak adlandırılmıştır. Ayrıca bu patern az sıklıkla ama psoriasis tanısında önemli bir bulgu olarak daha sonraki çalışmalarda da (%8-15 arasında) saptanmıştır.<sup>15,16</sup>

Dermoskopide görülen bu tipik düzenli nokta-globüler damar görünümü, atipik olgularda, eritrodermik olgularda, çocuklarda ve yetişkinlerde ve farklı vücut alanlarındaki lezyonlarda da aynı şekilde görülebilir.<sup>1-9,17-19</sup> Golinska ve ark.<sup>20</sup> yaptıkları sistematik bir derlemede, 10-20 büyütme dermoskop ve video dermoskopla yapılan 35 çalışmanın 24'ünde kırmızı nokta/globüller tanımlanmıştır. Bu çalışmalardaki noktasal damarların gözlenme sıklığı %97,1-%100 oranlarında bildirilmiştir. Lallas ve ark.<sup>19</sup> 2014 yılında retrospektif olarak toplam 85 olguda saçlı deri, yüz, genital bölge, palmoplantar bölge ve kıvrım yerlerine yerleşim gösteren 139 psoriasis lezyonunun (48'i saçlı deride, 38'i kıvrım yerlerinde, 22'si palmoplantar bölgede, 20'si yüzde, 11'i genitalde) dermoskopik özelliklerini değerlendirmişlerdir. Noktasal damarları 135 lezyonda (%97,1, 135/139), beyaz skuamları ise 90 lezyonda (%64,7, 90/139) saptamışlardır. Beyaz skuam saçlı deri lezyonlarının tamamında, palmoplantar lezyonlarda ve yüzde 15 lezyonda (%75) görülürken, invers psoriasis lezyonlarından 5'inde (%13,2) saptanmıştır. Genital bölgede ise hiç görülmemiştir. Palmoplantar bölgelerde noktasal damar yapıları diğer bölgelere göre daha az sıklıkta görülürken, beyaz skuam tüm lezyonlarda saptanmış, bunda bu bölgenin kalın bir epidermise sahip olması ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir. İnvers ve genital psoriyatik lezyonlarda ise nadiren beyaz skuam görülürken, noktasal damarlar tüm lezyonlarda saptanmıştır. Vazquez-Lopez ve ark.<sup>11</sup> yaptıkları bir çalışmada, el dermoskobu ile inceledikleri psoriyatik plaklarda kırmızı noktasal damarların yanında

kırmızı çizgilerin de olduğunu gözlemlemişler ve bunun topikal kortikosteroidlerin fazla kullanımı ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Yapılan sistematik derlemede, damar yapılarının dağılımının değerlendirildiği toplam 24 çalışma saptanmıştır. Bu çalışmalardaki 501 psoriyatik plak değerlendirildiğinde %77,4 oranında düzenli veya homojen dağılım saptanmış, daha düşük oranlarda da seyrek (%6,2), yamasal (%2) ve halkasal (%3,8) şekilde dağılım gösterdikleri gözlenmiştir (Resim 4, 5).<sup>20</sup>



**Resim 4.** Otuz yaşında erkek olguda glans penis üzerinde ve inguinal bölgede olan iki psoriyatik lezyonun (a) klinik (b) ve (c) dermoskopik görüntüsü. Genital bölge lezyonlarında skuam az veya hiç görülmekte daha çok diffüz dağılmış noktasal damarlar izlenmektedir



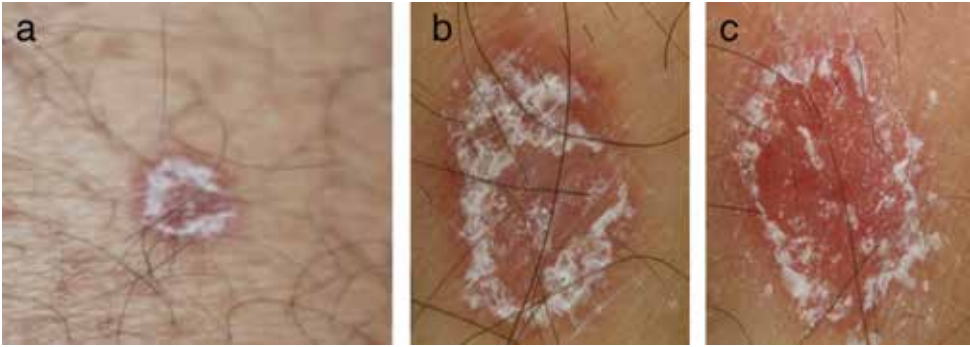
**Resim 5.** Elli dört yaşında bir kadın olgunun palmar bölgede yerleşmiş psoriyatik plağının (a) klinik (b) dermoskopik görüntüsü

Video dermoskopi ile 50 büyütmeden fazla büyütmede, el dermoskop ve 20 büyütmeli video dermoskoplarda görülen kırmızı nokta/globüler yapıların "bushy" çalı damarlar veya kıvrılmış sepet tipi kapillerler olarak tanımlanan yapı şeklinde görüldüğü belirtilmiştir.<sup>3,20</sup> Golinska ve ark.<sup>20</sup> yaptıkları sistematik derlemede, 15 çalışmadaki toplam 504 psoriyatik lezyon değerlendirilmiştir. Elli büyütmeden fazla video dermoskop ile incelemede lezyonlarda çalı damarlar %71,6 oranında saptanmıştır. Bu damarların ortalama çapları 79,63 µm (45-146 µm aralığında) olarak saptanmıştır (sağlıklı deride normal kapiller ilmiklerin ortalama çapı 15-25 µm). En kalın çalı damarlar dirseklerde (87,9 µm), en ince olanlar ise üst bacadaki (68,8 µm) psoriyatik lezyonlarda görülmüştür.

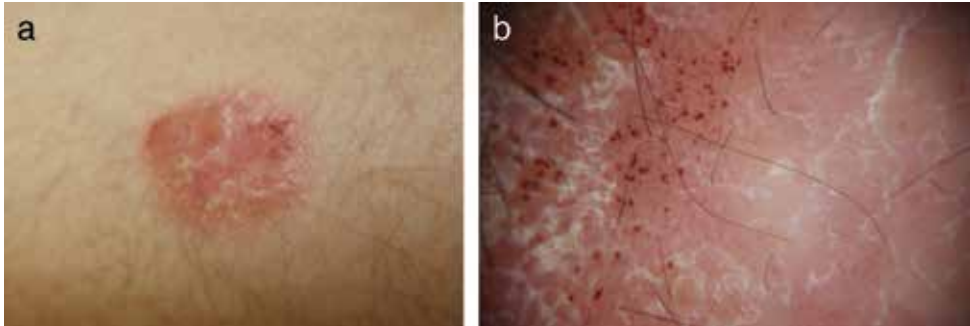
Video dermoskopi ile görülen diğer damar yapıları ise kıvrımlı damarlar, dairesel damarlar, virgül damarlar ve globüler halkalardır.

Psoriyatik papül ve plakların dermoskopide görülen zemin rengi, genellikle kırmızı veya pembe rengin değişik tonları şeklindedir. Sistematik bir derlemede toplam 16 çalışmada 235 lezyonun zemin rengi değerlendirilmiş ve açık kırmızı/pembe zemin rengi %65,1, koyu kırmızı/pembe renk %21,3, donuk pembe ise %8,5 oranında bildirilmiştir.<sup>20</sup>

Bazen psoriyatik lezyonlarda kalın bir skuam tabakası olabilir ve alttaki damar yapı ve dağılımların görülmesini engelleyebilir. Bu nedenle skuamalar bir miktar giderildikten sonra dermoskopik incelenmenin yapılması daha uygun olabilir. Lezyon bu amaçla kazındığında dermoskopi ile Auspitz fenomeni (nokta şeklinde kanama belirtisi) daha belirgin olarak gözlemlenebilir (**Resim 6**). Bazen de kendiliğinden gelişmiş, skuam içinde kurumuş kan noktaları, "skuamda Auspitz fenomeni" olarak tanımlanan görüntü izlenir (**Resim 7**).<sup>21,22</sup>



**Resim 6.** Otuz sekiz yaşındaki erkek hastanın bacağındaki guttat psoriyatik lezyonun (a) klinik, (b) dermoskopik ve (c) kazıma uygulandıktan sonraki dermoskopik görüntüsü. Auspitz fenomeni daha belirgin hale gelmektedir



**Resim 7.** Sekiz yaşında kız çocuğunun bacağındaki psoriyatik lezyonun (a) klinik ve (b) dermoskopik görüntüsü. Psoriyatik plağın içinde hemorajik noktalar ve kurutlar görülmektedir

Psoriyatik lezyonlarda skuam varlığı Golinska ve ark.<sup>20</sup> yaptıkları meta-analizde, 13 çalışmadaki 352 olguda saptanmış ve bunlardan 228'inde skuamın rengi de değerlendirilmiştir. En sık gözlenen skuam rengi beyaz ve beyazın tonları (%94) olmuştur. Lallas ve ark.<sup>19</sup> çalışmasında saçlı deri, yüz, genital bölge, palmoplantar bölge ve kıvrımlar gibi özel vücut bölgelerinde beyaz skuamı %64,7 oranında gözlemişlerdir. Penmetcha Lakshmi ve ark.<sup>23</sup> çalışmasında ise gövde ve ekstremitelerdeki psoriyatik lezyonlarda bu oran %87,5 olarak bildirilmiştir. Psoriyatik plaklarda izole sarı skuam ise %2 oranında saptanmıştır. Golinska ve ark.<sup>20</sup> 7 çalışmayı içeren meta-analizinde, psoriyatik plak içerisindeki skuamların dağılım özellikleri 185 lezyonda değerlendirilmiştir. En sık %67'lik oranla diffüz dağılım görüldüğü bildirilmiştir.

Psoriasisin dermoskopik diğer özellikleri arasında Pan ve ark.<sup>13</sup> tanımladıkları özelliiksiz alan (%34) ve hipopigmente alan (%26) bulunmaktadır. Ayrıca turuncu-sarımsı yapısız alanlar, gri-mavi noktalar, hemoraji/ülserasyon ve kahverengi nokta ve globüller de görülebilir.

Saçlı deri psoriasisinde dermoskopik olarak 5 çalışma (4 klinik çalışma ve 1 adet olgu sunumu) bulunmaktadır. İnterfoliküler bölgedeki vasküler patern bu çalışmalardaki 161 olguda değerlendirilmiş ve en sık görülen damar tipi kırmızı nokta/globüller (%42,9) olarak bildirilmiştir. İkinci sıklıkla kıvrılmış kırmızı ilmik yapısı (%37,3; 60/161) saptanmıştır.<sup>20,24-28</sup> Ross ve ark.<sup>24</sup> 2006'da psoriasis, seboreik dermatit ve alopesi areata gibi çeşitli saçlı deri ve saç hastalıkları olan 220 hastanın ve 15 sağlıklı gönüllünün video dermoskopik görüntülerinden yola çıkarak özgün interfoliküler ve foliküler paternler tarif etmişlerdir. İnterfoliküler paternleri vasküler ve non-vasküler olarak ikiye ayırmışlardır. İnterfoliküler vasküler paternler; interfoliküler kıvrımlı ilmik, interfoliküler basit ilmik ve dallanan damardır. Yazarlar tanjansiyel açıda görüntülenen interfoliküler kıvrımlı ilmiklerin, dermal papillalardaki genişlemiş kapillerlere karşılık geldiğini ve psoriasisin yanı sıra psoriasisiform hiperplazinin görüldüğü sebopsoriasisde de görülebileceğini ortaya koymuşlardır. Video dermoskopi probunun saçlı deriye dik açıda yerleştirilmesi durumunda bu interfoliküler kıvrımlı ilmiklerin, küçük büyütmelelerde kırmızı nokta ve globüller, büyük büyütmelelerde ise polimorfik boncuklu çizgi ve daireler şeklinde görüleceğini belirtmişlerdir. İnterfoliküler basit ilmiklerin ise papiller dermisteki normal kapillerlere karşılık geldiğini, sağlıklı saçlı deride ve diskoid lupus eritematozus dışındaki tüm saçlı deri hastalıklarında görülebileceğini bildirmişlerdir. Dallanan damarların ise subpapiller pleksusa karşılık geldiğini ve subpapiller pleksustaki damarlarda genişleme ve perivasküler inflamasyonun görüldüğü seboreik dermatite özgün bir bulgu olduğunu belirtmişlerdir. Kim ve ark.<sup>25</sup> 2010'da yaptıkları çalışmada, 96 olguda saçlı deride psoriasis ve seboreik dermatit ayrımını değerlendirmişlerdir. Saçlı deri psoriasisinde kırmızı nokta globülleri %87, interfoliküler kıvrımlı ilmikleri %53, glomerüler damar yapılarını %65 oranında saptamışlardır. Yazarlar, bu damar yapılarının hepsinin seboreik dermatitte

de görüldüğünü, ancak %22 gibi daha düşük oranda saptandıklarını belirtmişlerdir. Seboreik dermatit olgularında ise dallanan damarlar (%49,9), atipik damarlar (%71,5) ve yapısız alanlar (%24,7) daha sık gözlenmiştir (**Resim 8, 9**).



**Resim 8.** Altmış dokuz yaşında bir kadın olgunun saçlı derisindeki psoriyatik plağın (a) klinik (b) dermoskopik görüntüsü



**Resim 9.** Kırk üç yaşında bir kadın olgunun frontal bölgede saçlı derideki psoriasis plağının (a) klinik ve (b) dermoskopik görüntüsü

Saçlı deri psoriasis plaklarındaki interfolliküler alandaki vasküler paternin dışında Nikam ve Mehta<sup>27</sup> olguların yarısında (5/10) lekeli eritemli alan saptamışlardır. Özelliksiz kırmızı alanlar Kibar ve ark.<sup>26</sup> çalışmasında %64,5 (20/31), Kim ve ark.<sup>25</sup> çalışmasında ise %7 (4/55) oranında bildirilmiştir.

Foliküler alanın değerlendirildiği çalışmalardan, Kibar ve ark.<sup>26</sup> yaptığı 31 olguluk çalışmada 18 olguda multi saçlı foliküler ünite (%58,1), 6 olguda sarı noktalar (%19,4) ve yeni bir bulgu olarak da 19 olguda gizli saç (%61,4) bulgusunun gözleendiği bildirilmiştir.

Tırnak psoriasis dermoskopisi ile ilgili çalışmalarda, Yadav ve Khopkar<sup>29</sup> yaptıkları çalışmada psoriasis vulgarisli 68 olgudan 46'sında subklinik onikoskopik değişiklikler

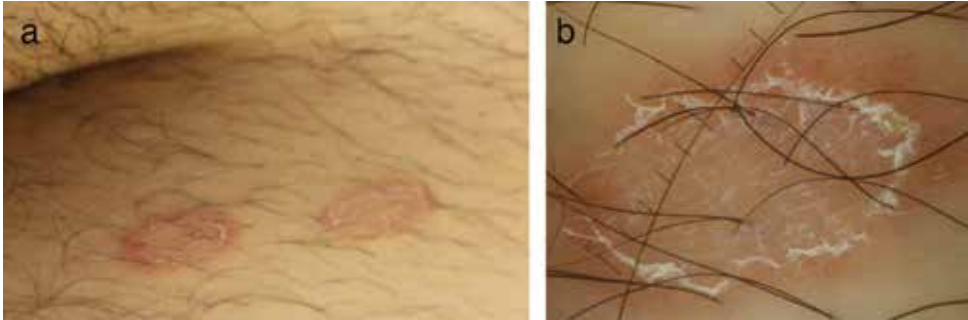
saptamışlardır. Tırnak matris tutulumunu gösteren en sık dermoskopik bulgu kaba pitting iken tırnak yatağı tutulumunu belirten en sık bulgu splinter hemorajilerdir.<sup>29,30</sup> Nakamura ve Costa<sup>31</sup> ve Hashimoto ve ark.<sup>32</sup> yaptıkları çalışmalarda onikoliz ve splinter hemorajileri tanımlarken bunun yanında subungual hiperkeratoz, somon rengi yağ damlacıkları ile onikolitik alanın çevresinde bir eritematoz sınır varlığı, kapiller noktalar ve çok sayıda siyah hemorajik noktaları da gözlemlemişlerdir.

Dermoskopi sadece tanıda değil ayrıca tedavi izleminde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de kullanılabilir.<sup>32-35</sup> Biyolojik ilaçlarla tedavi edilen psoriasisli olgularda dermoskopide hemorajik noktaların görülmesi olumlu yanıtın erken göstergesi kabul edilirken, noktasal damarların devamlılık göstermesi veya ortaya çıkması hastalığın devam edeceğinin veya tekrarlayacağını işaretleri olarak değerlendirilmektedir.<sup>36</sup>

### Psoriasisin Dermoskopik Ayırıcı Tanısı

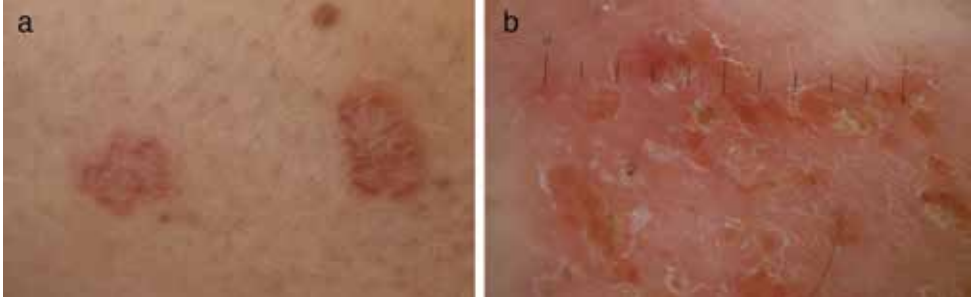
Kırmızı noktasal damar yapısı psoriasis dışında dermatitler, pitriyazis likenoides kronika, pitriyazis rozea, pitriyazis rubra pilaris, liken planus ve porokeratozda da görülebilir. Ancak bu hastalıkların dermoskopilerinde bu damar yapısı diffüz ve homojen dağılımlı değil, fokal, kümelenmiş, yamalı ya da periferik yerleşimlidir. Bunun yanında skuamaların dağılımı ve rengide psoriasis dermoskopisinde diğer hastalıklardan ayırt etmede yardımcı olmaktadır.

Pitriyazis rozeanın dermoskopisinde sarımsı zemin ve skuamaların periferik yerleşimli (yakalık skuamalar) olması psoriasisden ayırt edilmesini sağlar.<sup>16,37</sup> Pitriyazis rozeada da noktasal damarlar görülmesine rağmen psoriasisde görülenden daha az sayıda ve belirsizdir (**Resim 10**). Dermatitler de sarı skuamalar, fokal beyaz skuamalar, sarımsı-turuncu sero kurutlar, kahverengi-sarımsı nokta ve globüller (gözle görülemeyen veziküller), yamasal nokta damarlar görülür (**Resim 11**). Skuamın rengi gövde lezyonlarında psoriasisli egzamalardan ayıran en önemli özelliklerden biridir.<sup>16,38,39</sup> Liken planus ile ayırıcı tanıda



**Resim 10.** Otuz altı yaş erkek olguda inguinal bölgede bulunan pitriyazis rozea lezyonunun (a) klinik ve (b) dermoskopik bulgusu. Sarımsı-pembe bir zeminde yakalık tarzı beyaz skuam ve daha çok periferik yerleşmiş noktasal damarlar izlenmektedir

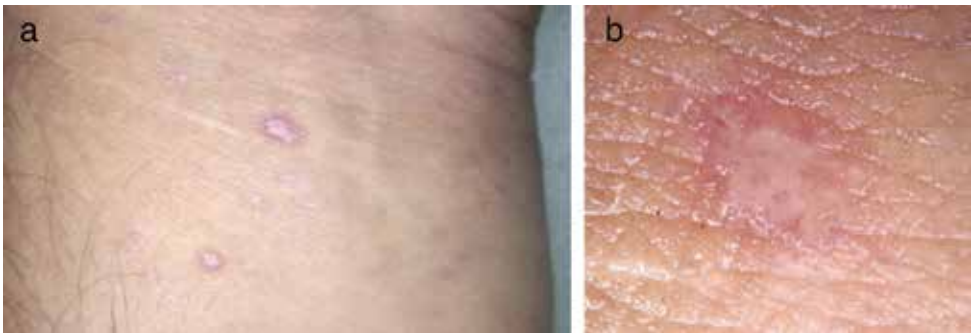




**Resim 11.** Kırk üç yaşında bir erkek olgunun gövdesindeki numuler dermatit lezyonunun (a) klinik ve (b) dermoskopik görüntüsü. Kümelenmiş noktasal damarlar ve sarı renkte kurutlar görülmektedir

en önemli bulgu Wickham çizgilerinin görülmesidir. Ayrıca zemin rengi biraz daha donuk kırmızı-pembe renktedir (**Resim 12**).<sup>11,16,37</sup> Pitriyazis likenoides kronika sarı-turuncu yapısız alanların varlığı ve noktasal olmayan diğer damar yapılarının da eşlik etmesiyle psoriasisden ayrılabilir.<sup>40</sup> Pitriyazis rubra pilarisde de oval sarımsı alanların çevresinde nokta ve çizgisel damarların olması ayırıcı tanıda önemlidir.<sup>41-44</sup> Psoriasis ve seboreik dermatit ayrımı, genellikle kolay olsa da, lezyonların sadece saçlı deriye sınırlı olduğu durumlarda zorluklar taşıyabilmektedir. Bu iki hastalığın ayrımı uzun dönem prognoz açısından ya da örneğin eklem ağrıları varlığında önemli olabilmektedir. Dermoskopinin saçlı deriye sınırlı bu iki hastalığın ayırımında yararlı olabileceği gösterilmiştir.<sup>26</sup> Porokeratozda çok sayıda noktasal ve lineer düzensiz vasküler yapı ile birlikte periferik beyaz halka yapılarının psoriasisden ayırımında önemli olduğu bildirilmiştir.<sup>45,46</sup>

2008'de, el dermoskopu aracılığı ile yapılan bir çalışmada, psoriasisin yüzeysel bazal hücreli karsinom ve intraepitelyal karsinom ile ayırıcı tanısı yapılmaya çalışılmış ve



**Resim 12.** Kırk beş yaş erkek olgunun el bileğindeki liken planus papüllerinin (a) klinik ve (b) dermoskopik görüntüsü. Kalın, beyaz Wickham çizgileri izlenebilmektedir

psoriasis lezyonlarında, homojen ve ışınal dizimli olarak dağılmış kırmızı noktalar ve pembe-kırmızı bir zeminin bulunmasının en belirleyici özellikler olduğu saptanmıştır. Psoriasis tek bir plak ile seyir gösterdiğinde kırmızı noktaların varlığının, yüzeysel bazal hücreli karsinom (**Resim 13**) ve intraepitelyal karsinom gibi hastalıklardan ayırımında kullanılabileceği gösterilmiştir.<sup>13</sup> Bu bölümde geçen görseller için olgulardan sözlü onam alınmıştır.



**Resim 13.** Kırk dört yaşında bir erkek olgunun boyun bölgesinde bulunan eritemli skuamli plağın (a) klinik ve (b) dermoskopik görüntüsü. Dermoskopisinde pembe-kırmızı homojen alanlar, yüzeysel erozyonlar, kısa-ince telenjektaziler ve sütlü-kırmızı alanların görülmesi ile yüzeysel bazal hücreli karsinom düşünülen olgunun tanısı yapılan histopatolojik inceleme ile doğrulandı

## Sonuç

Psoriasisin dermoskopisinde, açık kırmızı bir zeminde düzenli dağılım gösteren noktasal damarlarla birlikte, diffüz beyaz skuam kombinasyonunun, plak tip psoriasis tanısını %88 özgünlük ve %84,9 duyarlılıkla gösterilmiştir.<sup>16</sup> Yapılan bir diğer çalışmada inflamatuvar deri hastalıklarında histopatolojik korelasyon değerlendirilerek psöriasiform, likenoid ve spongiotik form olarak 3 kategoride sınıflanmıştır. Psöriasiform lezyonlarda kırmızı nokta ve globüller, kırmızı bir zemin ve beyaz veya beyaz-sarı skuam varlığının %80 özgüllük ve %87,76 duyarlılıkla tanı koydurucu olduğu belirtilmiştir.<sup>47</sup> Bu bulguların eşliğinde, dermoskopi, klinik olarak ayırıcı tanısında zorlandığımız psoriasis olgularında yararlı bir non-invaziv tanı yöntemidir.

## Kaynaklar

1. Sgouros D, Apalla Z, Ioannides D, et al. Dermoscopy of common inflammatory disorders. *Dermatol Clin.* 2018;36:359-68.
2. Ankad BS, Beergouder SL. Dermoscopy of inflammatory conditions: the journey so far. *EMJ Dermatol.* 2017;5:98-105.
3. Lacarrubba F, Verzi AE, Dinotta F, Scavo S, Micali G. Dermatoscopy in inflammatory and infectious skin disorders. *G Ital Dermatol Venereol.* 2015;150:521-31.
4. Micali G, Verzi AE, Lacarrubba F. Alternative uses of dermoscopy in daily clinical practice: an update. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:1117-32.

5. Zalaudek I, Argenziano G, Di Stefani A, et al. Dermoscopy in general dermatology. *Dermatology*. 2006;212:7-18.
6. Micali G, Lacarrubba F, Massimino D, Schwartz RA. Dermoscopy: alternative uses in daily clinical practice. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:1135-46.
7. Lallas A, Zalaudek I, Argenziano G, et al. Dermoscopy in general dermatology. *Dermatol Clin*. 2013;13:679-94.
8. Lallas A, Giacomel J, Argenziano G, et al. Dermoscopy in general dermatology: practical tips for the clinician. *Br J Dermatol*. 2014;170:514-26.
9. Errichetti E, Stinco G. Dermoscopy in general dermatology: a practical overview. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6:471-507.
10. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:377-86.
11. Vazquez-Lopez F, Manjon-Haces JA, Maldonado-Seral C, Raya-Aguado C, Pérez-Oliva N, Marghoob AA. Dermoscopic features of plaque psoriasis and lichen planus: new observations. *Dermatology*. 2003;207:151-6.
12. Zalaudek I, Argenziano G. Dermoscopy subpatterns of inflammatory skin disorders. *Arch Dermatol*. 2006;142:808.
13. Pan Y, Chamberlein AJ, Bailey M, Chong AH, Haskett M, Kelly JW. Dermoscopy aids in the diagnosis of the solitary red scaly patch or plaque-features distinguishing superficial basal cell carcinoma, intraepidermal carcinoma, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:268-74.
14. Vazquez-Lopez F, Zaballos P, Fueyo-Casado A, Sanchez-martin J. A dermoscopy subpattern of plaque-type psoriasis: red globular rings. *Arch Dermatol*. 2007;143:1612.
15. Uslu M. Diğer çeşitli dermatozlar. İn: Özdemir F, Arca E, Karaarslan I, Şahin MT. *Dermoskopi Atlası*. 1st ed. Ankara: Dünya Tıp Kitabevi; 2017. p.407-28.
16. Lallas A, Kyrgidis A, Tzellos TG, et al. Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of psoriasis, dermatitis, lichen planus and pityriasis rosea. *Br J Dermatol*. 2012;166:1198-205.
17. Haliasos EC, Kerner M, Jaimes-Lopez N, et al. Dermoscopy for the pediatric dermatologist. Part I: dermoscopy of pediatric infectious and inflammatory skin lesions and hair disorders. *Pediatr Dermatol*. 2013;30:163-71.
18. Musumeci ML, Lacarrubba F, Verzi AE, Micali G. Evaluation of the vascular pattern in psoriatic plaques in children using videodermatoscopy: an open comparative study. *Pediatr Dermatol*. 2014;31:570-4.
19. Lallas A, Apalla Z, Argenziano G, et al. Dermoscopic pattern of psoriatic lesions on specific body sites. *Dermatology*. 2014;228:250-4.
20. Golinska J, Sar-Pomian M, Rudnicka L. Dermoscopic features of psoriasis of the skin, scalp and nails-a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:648-60.
21. Vazquez-Lopez F, Gonzalez-Lara L, Martin JS, Argenziano G, Dr K. Holubar (1936-2013). Teaching with dermoscopy: revealing the subsurface morphology of Auspitz's sign and psoriasis. *Int J Dermatol*. 2014;53:322-4.
22. Knöpfel N, Del Pozo LJ, Martin-Santiago A, Gomez C, Escalas J. Dermoscopy "clears" out the diagnosis: an erythematous nodule in a psoriatic patient. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(1 Suppl):68-70.
23. Penmetcha Lakshmi C, Praneet A, Madhavi K. A cross-sectional analysis of dermoscopic patterns distinguishing between psoriasis and lichen planus: a study of 80 patients. *J Evol Med Dent Sci*. 2015;4:17017-22.
24. Ross EK, Vincenzi C, Tosti A. Videodermoscopy in the evaluation of hair and scalp disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:799-806.
25. Kim GW, Lung HJ, Ko HC, et al. Dermoscopy can be useful in differentiating scalp psoriasis from seborrheic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2011;164:652-6.

26. Kibar M, Aktan Ş, Bilgin M. Dermoscopic findings in scalp psoriasis and seborrheic dermatitis: two new signs; signet ring vessel and hidden hair. *Indian J Dermatol.* 2015;60:41-5.
27. Nikam VV, Mehta HH. A randomized study of trichoscopy patterns using nonpolarized (contact) and polarized (noncontact) dermatoscopy in hair and shaft disorders. *Int J Trichology.* 2014;6:54-62.
28. Almedia MC, Romiti R, Doche I, Valente NY, Donati A. Psoriatic scarring alopecia. *An Bras Dermatol.* 2013;88(6 Suppl 1):29-31.
29. Yadav TA, Khopkar US. Dermoscopy to detect signs of subclinical nail involvement in chronic plaque psoriasis: a study of 68 patients. *Indian J Dermatol.* 2015;60:272-5.
30. Yorulmaz A, Artuz F. A study of dermoscopic features of nail psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34:28-35.
31. Nakamura RC, Costa MC. Dermatoscopic findings in the most frequent onychopathies: descriptive analysis of 500 cases. *Int J Dermatol.* 2012;51:483-5.
32. Hashimoto Y, Uyama M, Takada Y, Yoshida K, Ishiko A. Dermoscopic features of nail psoriasis treated with biologics. *J Dermatol.* 2017;44:538-41.
33. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2011;164:1091-6.
34. Lacarrubba F, Pellacani G, Gurgone S, Verzi AE, Micali G. Advances in non-invasive techniques response in plaque psoriasis: a review. *Int J Dermatol.* 2015;54:626-34.
35. Lacarrubba F, D'Amico V, Nasca MR, Dinotta F, Micali G. Use of dermatoscopy and videodermoscopy in therapeutic follow-up: a review. *Int J Dermatol.* 2010;49:866-73.
36. Lallas A, Argenziano G, Zalaudek I, et al. Dermoscopic hemorrhagic dots: an early predictor of response of psoriasis to biologic agents. *Dermatol Pract Concept.* 2016;6:7-12.
37. Nwako-Mohamadi MK, Masenga JE, Mavura D, Jahanpour OF, Mbwilo E, Blum A. Dermoscopic features of psoriasis, lichen planus, and pityriasis rosea in patients with skin type IV and darker attending the regional dermatology training centre in Northern Tanzania. *Dermatol Pract Concept.* 2019;9:44-51.
38. Errichetti G, Stinco G. Dermoscopy in differential diagnosis of palmar psoriasis and chronic hand eczema. *J Dermatol.* 2016;43:423-5.
39. Lacarrubba F, Musumeci ML, Ferraro S, Stinco G, Verzi AE, Micali G. A three-cohort comparison with videodermoscopic evidence of the distinct homogeneous bushy capillary pattern in psoriatic vs atopic dermatitis and contact dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:701-3.
40. Errichetti E, Lacarrubba F, Micali G, Piccirillo A, Stinco G. Differentiation of pityriasis lichenoides chronica from guttate psoriasis by dermoscopy. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40:804-6.
41. Lallas A, Apalla Z, Karteridou A, Lefaki I. Photoletter to the editor: Dermoscopy for discriminating between pityriasis rubra pilaris and psoriasis. *J Dermatol Case Rep.* 2013;1:20-2.
42. Balevi A, Türkmen İ, Uçar Tavlı Y, Özdemir M. Dermoscopy may be a valuable additional tool in diagnosis of pityriasis rubra pilaris: letter to the editor. *Türkiye Klinikleri J Dermatol.* 2016;26:69-70.
43. Abdel-Aziz NE, İsmail SA, Fathy E. Differentiation of pityriasis rubra pilaris from plaque psoriasis by dermoscopy. *Arch Dermatol Res.* 2017;309:311-4.
44. Jha AK, Lallas A, Sonthalia S, Jhakar D, Udayan UK, Chaudhary RKP. Differentiation of pityriasis rubra pilaris from plaque psoriasis by dermoscopy. *J Dermatol Pract Concept.* 2018;8:10:299-302.
45. Moscarella E, Longo C, Zalaudek I, Argenziano G, Piana S, Lallas A. Dermoscopy and confocal microscopy clues in the diagnosis of psoriasis and porokeratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:231-3.
46. Thatte SS, Kharkar VD, Khopkar US. "Diamond necklace" appearance in superficial porokeratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:125-6.
47. Goncharova Y, Attia EA, Souid K, Protzenko O, Koptishev I. Dermoscopic features of clinically inflammatory dermatoses and their correlation with histopathologic reaction patterns. *Arch Dermatol Res.* 2015;307:23-30.



**PSORİASİS ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ  
VE BU AMAÇLA KULLANILAN ÖLÇEKLER**



## PSORIASİS ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BU AMAÇLA KULLANILAN ÖLÇEKLER

TÜLİN ERGUN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Psoriasisın şiddetinin değerlendirilmesi, günlük klinik pratikte, tedavinin planlanması ve etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla gereklidir. İlaç araştırmalarında da, bir tedavi seçeneğinin etkililiğinin değerlendirilmesi ve buna dayalı olarak kullanımının sağlık otoriteleri tarafından onaylanıp onaylanmaması gibi son derece önemli kararların verilebilmesi için gereklidir. Bu amaçla ilk geliştirilen ölçekler, hekim tarafından kullanılan objektif ölçekler iken, son yıllarda, hastalıkların psikososyal, fonksiyonel, ekonomik ve yaşam kalitesine olan etkilerinin daha iyi anlaşılmasıyla, bu boyutları da değerlendiren çok sayıda ölçek geliştirilmiştir. Ancak psoriasisde hastalığın tüm boyutlarını değerlendiren, üzerinde uzlaşmış global tek bir ölçek yoktur.<sup>1-3</sup> Ayrıca mevcut tüm ölçeklerin zayıf yönleri olabilmekte ve her zaman klinik durumla, ya da birbirleriyle iyi bir korelasyon göstermeyebilmektedirler. Bunun sonucu olarak, gerek günlük klinik pratiğimizde, gerekse araştırma amacıyla kullanabileceğimiz ölçekleri, çok sayıda hastalık şiddeti değerlendirme yöntemi arasından seçmemiz gerekmektedir. Günümüzde, psoriasisın şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş ve farklı çalışmalarda kullanılmış 53 ölçek vardır.<sup>4,5</sup> Bu bölümde klinik araştırmalarda en sık kullanılan ölçekler ile bunların yarar ve kısıtlılıklarına değinilecektir.

### Hekimin Psoriasis Şiddetini Değerlendirmek için Kullandığı Ölçekler

Plak psoriasisın şiddetinin değerlendirilmesi için en sık kullanılan ölçekler, Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) [Psoriasis Area and Severity Index (PASI)], hekimin global değerlendirmesi [physicians global assessment (PGA)] ve tutulan vücut yüzey alanıdır [body surface area, (BSA)]. Ayrıca saçlı deri, tırnak, palmoplantar bölgelerin ve generalize püstüler psoriasisın değerlendirilmesi için kullanılabilir, ölçekler de geliştirilmiştir.

### Psoriasis Alan Şiddet İndeksi

PAŞİ, 1978'den beri plak psoriasisın şiddetinin belirlenmesi amacıyla kullanılan, en iyi bilinen ve hemen tüm ilaç araştırmalarında sıklıkla birinci sonlanım noktasını değerlendirmek için yararlanılan bir ölçektir. PAŞİ 75 ve/veya mutlak PAŞİ değerinin  $\leq 2-3$  olması sıklıkla günlük pratikte erişilmesi hedeflenen iyileşmeyi temsil eder. PAŞİ 75 veya

PAŞİ90 ise sıklıkla klinik araştırmalarda birincil sonlanım noktasıdır.<sup>6</sup> PAŞİ hesaplanması için dört vücut bölgesi olan, baş/boyun, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremiteler için lezyonların 0-4 arasında derecelendirilen eritem, deskuamasyon ve endürasyon puanları toplanır ve bu değer tutulan alan puanı ile (0-6) çarpılır. Sonra bu skor, o bölgenin ağırlık katsayısı ile çarpılır. Her bir anatomik bölge için elde edilen puanlar toplanarak toplam PAŞİ skoru belirlenir (**Tablo 1**). Buna göre skor 0-72 arasında değişir. Öğrenmesi ve uygulaması kolay olmakla birlikte zaman alabilir. İlgili görseller ya da internet bağlantılarını kullanarak daha hızlı ve pratik biçimde hesaplanabilir (<http://pasi.corti.li/>). En önemli dezavantajı tutulan yüzeyin az olduğu hafif/orta şiddetteki hastalık şiddetini iyi değerlendirememesi ve yüksek değerlere günlük pratikte ulaşılmadığı için bu değerlerin kullanılmamasıdır. Ayrıca hekimler, zaman alıcı olduğu gerekçesiyle rutinde değil, sadece araştırma amacıyla kullanmayı tercih edebilmektedir.<sup>1,3,7</sup> PAŞİ skorları, farklı hekimler tarafından aynı hastaya uygulandığında, uyum çok iyi olmamaktadır. Ancak, hep aynı hekim tarafından uygulandığında tutarlı bir ölçektir. Bu dezavantajların giderilmesi için yeni PAŞİ bazlı ölçekler geliştirilmektedir. Bunlar arasında "Psoriasis Exact

**Tablo 1. PAŞİ tablosu: Her bir anatomik bölge için (eritem puanı + deskuamasyon puanı + endürasyon puanı)**

	Baş/Boyun (0,1)*	Üst Ekstremiteler (0,2)*
Eritem	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Deskuamasyon	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Endürasyon	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
	Gövde (0,3)*	Alt Ekstremiteler (0,4)*
Eritem	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Deskuamasyon	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Endürasyon	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Alan	<input type="checkbox"/> %0 <input type="checkbox"/> <%10 <input type="checkbox"/> %10-29 <input type="checkbox"/> %30-49 <input type="checkbox"/> %50-69 <input type="checkbox"/> %70-89 <input type="checkbox"/> %90-100	
Alan puanı	(1) (2) (3) (4)	(5) (6)
X alan puanı, X bölge katsayısı hesaplanır ve tüm alanların skorları toplanarak PAŞİ skoru elde edilir. *Alan katsayısı, PAŞİ: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi		

Area and Severity Index" olarak bilinen ölçek tutulan alanın, %0-2, %2-5, %5-10, %10-20, %21-46, %46-100 gibi dilimlere ayrılarak PAŞİ hesaplanmasına dayalı bir sistemdir. Tutulan alanın sınırlı olduğu hastalarda daha gerçekçi bir şiddet değerlendirmesi yapılmasına olanak tanımakla birlikte henüz geçerliliği yeterince değerlendirilmemiştir. Ayrıca hastanın kendi hastalık şiddetini değerlendirdiği "Self-administered PASI" de bir diğer hasta bazlı değerlendirme ölçeğidir.<sup>8</sup>



## Vücut Yüzey Alanı (BSA)

Bir diğer nesnel ölçüt olan BSA, lezyonların kapladığı alanın belirlenmesini hedefler. Sıklıkla %10'dan geniş tutulumlar orta-şiddetli hastalık göstergesi olarak kabul edilir ve kişinin sistemik tedaviye aday olduğuna işaret eder. Farklı yöntemlerle hesaplanabilir. Erişkinde, baş/boyun ve her bir kol %9, bacakların her biri %18, gövde %36, genital bölge ise BSA'nın %1'ini oluşturur. Tutulan yüzey, hastanın kendi avuç içinin vücut yüzeyinin %1'ini oluşturduğu göz önünde bulundurularak hesaplanabilir. Bu yöntem, lezyon şiddetini değerlendirmemesi ve tedaviyle oluşan yanıtı göstermek konusundaki duyarsızlığı nedeniyle klinik pratikte ve araştırmalarda kullanılmamaktadır. Ayrıca hekimlerin sıklıkla tutulan alanı, gerçekte olduğundan daha abartılı hesapladıkları ve farklı hekimler tarafından aynı hastaya uygulandığında, uyumun çok iyi olmadığı saptanmıştır.<sup>9,10</sup>

## Hekimin Global Değerlendirmesi

Çok kolay ve hızla yapılabilen bir yöntem olması nedeniyle günlük pratikte ve araştırmalarda sıkça kullanılmakta olan bir diğer ölçek PGA'dır. Buna göre hastalık aktivitesi, hiç lezyon yok (0), neredeyse hiç lezyon yok (1), hafif (2), orta (3), şiddetli (4), çok şiddetli (5) olarak değerlendirilir. Bu ölçek 0-6 veya 0-7 arasında puanlanacak şekilde de uygulanabilmektedir. Bunun benzeri, hastanın kendi hastalık şiddetini değerlendirmek için uyguladığı ve hastalık şiddetini, 0 (hiç lezyon yok), 4 (çok şiddetli) arasında değerlendirdiği, hastanın global değerlendirmesidir (HGD).<sup>1-3</sup>

Bu yöntemin en büyük avantajı çok pratik ve hızla uygulanabilen bir yöntem olmasıdır. Bu nedenle son yıllarda ilaç araştırmalarında PGA değerinin 0/1 olması bir sonlanım noktası olarak belirlenebilmektedir. Hastalık şiddetinin 0-5 gibi dar bir ölçekte değerlendirilebilmesi nedeniyle görece kaba bir yöntem olması ise en önemli dezavantajdır.

## Palmo-plantar Püstüler Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (Palmo-plantar Pustular PASI)

PAŞİ'ye benzeyen bir ölçektir. İki avuç içi ve tabanlardaki eritem, püstül ve deskuamasyon şiddeti 0-4 arasında derecelendirilir ve PAŞİ'dekine benzeyen, tutulan alan puanı ve bölge karsayısıyla çarpılır. Buna göre 0-48 arasında bir skor belirlenir. Birçok klinik araştırmada kullanılmış ve geçerliliği gösterilmiş bir skordur.<sup>11</sup>

## Jeneralize Püstüler Psoriasis İçin Medikal Pratik Kılavuzu (Medical Practice Guideline)

Generalize psoriasisın şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş, klinik araştırmalarda kullanılmış ve geçerliliği gösterilmiş bir ölçektir. Buna göre eritemli,

eritem ve püstüllü, ödemli lezyonların şiddeti 0-3 arasında değerlendirilerek toplanır (0-9 arası bir skor belirlenir). Bu skora, şiddeti üç alt kategoride değerlendirilen ateş, lökositoz, c-reaktif protein, serum albümin skorları (0-8) eklenerek, 0-17 arası toplam skor belirlenir. Birçok klinik araştırmada kullanılmış ve iyileşmeyi yansıttığı saptanmıştır.<sup>12</sup>

### **Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi (Nail Psoriasis Severity Index)**

Tedaviye dirençli bir tutulum olan tırnak psoriasisinin değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. Zaman alan bir ölçek olmakla birlikte tedavi yanıtını çok iyi değerlendiren, çok sayıda ilaç araştırılmasında kullanılmış olan ve değerlendiriciler arası uyumu çok iyi bir gereçtir. Her bir tırnak dört kadrana ayrılarak, tırnak matriksi (pitting, ufalanma, lökonşi, lunulada kırmızı noktalar) ve tırnak yatağı (subungual hiperkeratoz, yağ damlası, splinter hemoraji, onkoliz) belirtilerinin her biri 1 puan olarak değerlendirilir. Sadece el tırnakları değerlendirildiğinde 0-80, tüm tırnaklar değerlendirildiğinde 0-160 arası bir skor elde edilebilir.<sup>13</sup>

### **Yeni Ölçekler**

Mevcut ölçeklerin dezavantajlarının yok edilmesi amacıyla geliştirilen yeni ölçeklerden birisi PGA ile tutulan BSA çarpımıyla elde edilen skordur. Kısa sürede yapılabilen, pratik ve hastalık şiddetini değerlendirmede PAŞİ ile çok iyi korelasyon gösteren bir ölçektir.<sup>14,15</sup>

### **Hastanın Hastalık Şiddeti ve Yaşam Kalitesini Değerlendirdiği Ölçekler**

Yukarıda belirtildiği gibi, hastanın kendisinin hesapladığı PAŞİ ve HGD benzeri skorlarla genel olarak hastalık şiddetini değerlendirebilmesi mümkündür. Buna ek olarak, psoriasis semptom envanteri (psoriasis symptom inventory) basit, kısa sürede tamamlanabilen, hastanın son 24 saatteki veya 7 gün içerisindeki semptomlarının değerlendirildiği bir ölçektir. Buna göre kaşıntı, kızarıklık, pullanma, yanma-batma, çatlama, ağrı gibi semptomlar değerlendirilmektedir. Objektif skorlara ek olarak yakınmaların değerlendirilmesine olanak tanır.<sup>16</sup>

Psoriasise özgü olmamakla birlikte, günlük partikte ve araştırmalarda en yaygın kullanılan hasta bazlı ölçek, dermatolojik yaşam kalitesi indeksidir (dermatological life quality index). On sorudan oluşur ve skoru 0-30 arasında değişir. Skoru 10'dan büyük olması yaşam kalitesinin ciddi boyutta etkilendiğine işaret eder. Çok kolay uygulanan ve kısa sürede tamamlanan, geçerliliği gösterilmiş bir ölçek olmasına karşın, PAŞİ ile korelasyonu iyi olmayabilmektedir.<sup>17</sup>

Bir diğer yaşam kalitesi ölçeği SKINDEX 17 günlük pratikten çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır. On yedi sorudan oluşan ve psoriasis hastalarında geçerliliği gösterilmiş, uygulaması kolay bir ölçektir. DYKİ ile iyi, PAŞİ ile orta derecede korelasyon göstermektedir.<sup>1,3,18</sup>

## Sonuç

Psoriasisin tüm boyutlarını değerlendiren tek kompozit bir ölçek yoktur. Bu nedenle hekimler günlük pratiklerinde yararlı buldukları, geçerliliği gösterilmiş ölçekler arasında hekim ve hastanın uygulayacağı ölçekleri kombine ederek kullanabilirler. Bu anlamda plak psoriasisin şiddetinin değerlendirilmesi için, öncelikle, en sık kullanılan PAŞİ, HGD ve DYKİ'den yararlanılabilir.

## Kaynaklar

1. Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. *Br J Dermatol.* 1999;141:185-91.
2. Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *J Invest Dermatol.* 2007;127:2726-39.
3. Weisman S, Pollack CR, Gottschalk RW. Psoriasis disease severity measures: comparing efficacy of treatments for severe psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2003;14:158-65.
4. Spuls PI, Lecluse LL, Poulsen ML, Bos JD, Stern RS, Nijsten T. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: quantitative evaluation in a systematic review. *J Invest Dermatol.* 2010;130:933-43.
5. Chalmers RJ. Assessing psoriasis severity and outcomes for clinical trials and routine clinical practice. *Dermatol Clin.* 2015;33:57-71.
6. Puzenat E, Bronsard V, Prey S, et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(Suppl 2):10-6.
7. Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C, et al. A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *Br J Dermatol.* 2006;155:707-13.
8. Feldman SR, Fleischer AB Jr, Reboussin DM, et al. The self administered psoriasis area and severity index is valid and reliable. *J Invest Dermatol.* 1996;106:183-6.
9. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol.* 2005;152:861-7.
10. Yune YM, Park SY, Oh HS, et al. Objective assessment of involved surface area in patients with psoriasis. *Skin Res Technol.* 2003;9:339-42.
11. Bhushan M, Burden AD, McElhone K, James R, Vanhoutte FP, Griffiths CE. Oral liarozole in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* 2001;145:546-53.
12. Morita A, Yamazaki F, Matsuyama T, et al. Adalimumab treatment in Japanese patients with generalized pustular psoriasis: Results of an open-label phase 3 study. *J Dermatol.* 2018;45:1371-80.
13. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:206-12.
14. Walsh JA, Jones H, Mallbris L, et al. The Physician Global Assessment and Body Surface Area composite tool is a simple alternative to the Psoriasis Area and Severity Index for assessment of psoriasis: post hoc analysis from PRISTINE and PRESTA. *Psoriasis (Auckl).* 2018;8:65-74.
15. Gottlieb AB, Germino R, Herrera V, Meng X, Merola JF. Exploration of the Product of the 5-Point Investigator's Global Assessment and Body Surface Area (IGA x BSA) as a Practical Minimal Disease Activity Goal in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis. *Dermatology.* 2019;235:348-54.
16. Martin ML, McCarrier KP, ChiouCF, et al. Early development and qualitative evidence of content validity for the Psoriasis Symptom Inventory (PSI), a patient-reported outcome measure of psoriasis symptom severity. *J Dermatolog Treat.* 2013;24:255-60.

17. Wervers K, Luime JJ, Tchvetverikov I, et al. Measuring Psoriasis Specific Impact on Quality of Life: Performance of Dlqi and Skindex-17 in Early Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;99:69.
18. Loft ND, Egeberg A, Rasmussen MK, et al. Patient-reported Outcomes During Treatment in Patients with Moderate-to-severe Psoriasis: A Danish Nationwide Study. *Acta Derm Venereol.* 2019;99:1224-30.



**PSORİASİSDE YAŞAM KALİTESİ VE BU AMAÇLA  
KULLANILAN ÖLÇEKLER**



## PSORIASİSDE YAŞAM KALİTESİ VE BU AMAÇLA KULLANILAN ÖLÇEKLER

MUALLA POLAT, AYŞENUR ŞAM SARI

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Bolu, Türkiye

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) sağlığı "fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan tam bir iyilik hali" olarak tanımlamasının ardından, hastalıkların yaşam kalitesine etkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. 'Yaşam kalitesi' kavramının tanımı, disiplinler arası farklılıklar göstermektedir. Sosyal bilimler "sosyal çevrenin bireyde yansıyan tepkisi" olarak tanımlarken, tıp alanında "kişinin ümit ve beklentileri ile mevcut durumun örtüşme derecesi" olarak tanımlanmaktadır.<sup>1,2</sup> DSÖ yaşam kalitesi grubu ise sağlığı "yaşanılan kültür ve değer sistemi içerisinde bireyin amaç, beklenti, standart ve ilgileri doğrultusunda hayattaki konumunu algılaması" şeklinde tanımlamaktadır.<sup>3</sup> Yaşam kalitesi kavramı XX. yüzyılın sonlarına doğru, DSÖ'nün sağlığa getirdiği bütüncül bakış açısıyla; hasta-hekim ilişkisinde hastanın giderek daha katılımcı ve paylaşımcı bir role bürünmesiyle ve ömrün uzamasına paralel olarak kronik hastalıklar konusunda tıbbın gündeminde daha çok yer alarak tıp alanında önemli bir konuma yerleşmiştir. Hastaya hastalığının günlük yaşamını ve etkinliklerini nasıl etkilediğini anlatmak, iyileşme ile ilgili beklentilerine nasıl ulaşacağını belirtmek tedavinin bir parçası olmalıdır. Ayrıca kronik hastalıkların her hastayı aynı şekilde etkilemeyeceği hesap edilerek, yaşam kalitesi ölçekleri ile hasta merkezli öznel bir yaklaşımla hastanın tedavisinin yürütülmesi önerilmektedir.<sup>1</sup>

Psoriasis nüfusun %2-3'ünü etkileyen, her yaşta ortaya çıkan, her iki cinsiyeti eşit oranda etkileyen bir hastalıktır. Kronik bir hastalık olması, aralıklı tedavi gerektirmesi, günlük aktivitelere engel olabilmesi, mesleki ve cinsel işlevsellikte kısıtlılığa yol açması ve kozmetik kaygılara yol açması nedeniyle hastaların yaşamlarını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir.<sup>4,5</sup> Psoriasis yaygın deri ve/veya eklem tutulumu olduğunda ya da palmo-plantar bölgeler tutulduğunda iş göremezlik durumuna neden olabilmektedir.<sup>6</sup> Hastalığın kendisinin dışında, hastalık varlığında ortaya çıkan çok sayıda komorbidite (kalp yetmezliği, diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom, depresyon gibi) de hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına katkıda bulunmaktadır.<sup>5,7</sup> Psoriasis lezyonlarının vücudun görünür alanlarına yerleşebilmesi nedeniyle hastalarda anksiyete, depresyon, özgüven eksikliği, kendini suçlu ve değersiz hissetme, utanma, damgalanma, sosyal izolasyon,

cinsel sorunlar, intihar düşüncesi gibi çok sayıda ruh sağlığı probleminin görüldüğü bilinmektedir.<sup>5,8,9</sup> Hastalara göre psoriasisın en kötü tarafı dış görünümünü etkileyen değişikliklere neden olmasıdır. Hastaların %89'unda bozulmuş duygusal işlevsellik, olumsuz beden ve benlik imajı, günlük aktivitelerinde, sosyal ilişkilerinde, derinin açıkta olduğu aktivite ve işlevlerde kısıtlanmalar bildirilmiştir.<sup>10</sup>

### Psoriasis Hastalarında Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörler

Hastaların yaşam kalitelerinin etkilenme düzeyi hastalığın klinik şiddeti ile ilişkili olabileceği gibi şiddetten bağımsız da olabilir.<sup>6,11</sup> Hastanın kendisi ile ilgili algı ve duygularının yaşam kalitesinde belirleyici olabileceği belirtilmektedir.<sup>6</sup> Tutulum yeri hastaların yaşam kalitesinin etkilenmesinde önemli bir etmendir. Özellikle hastanın yaşı, tırnak tutulumu, baş, boyun gibi görünür alanlarda lezyon varlığı, genital bölge ve el-ayak bölgelerinin tutulumu yaşam kalitesini etkileyen faktörler olarak saptanmıştır.<sup>5,12-14</sup> Yeni tanı almış psoriasisli hastalar ile 5 yıldan daha fazla hastalık süresi olan psoriasis hastalarını içeren kesitsel bir çalışmada hastalık süresinin yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>13</sup> Psoriasisın süresi hastaların yaşam kalitesine etki edebilmektedir. Uzun süreli psoriasis hastalarında psikolojik kabullenme, uzun süreli adaptasyon, stresi tetikleyici aktivitelerden uzak durma ile daha düşük stres düzeyleri bildirilmiştir.<sup>5</sup> Bununla birlikte, hastalığın erken yaşlarda başlaması, özellikle çocuklarda veya genç ergenlerde hastalığın ortaya çıkması, hastaları daha savunmasız bir dönemde etkilemekte ve daha düşük yaşam kalitesine neden olmaktadır.<sup>15</sup> Çocuklarda ve ergenlerde psoriasis hafif seyretse bile hasta ve ailesinin yaşam kalitesi üzerinde negatif etkileri olabileceği gösterilmiştir.<sup>16</sup> Psoriasis hastalarının yaklaşık %40'ında cinsel fonksiyonlarda azalma olup, bu durumdan daha çok kadınların etkilendiği gösterilmiştir.<sup>17</sup>

Psoriasis dışarıdan fark edilebilen diğer hastalıklarda olduğu gibi, bireyi başkalarından farklı kılan, diğer bir tanımla damgalayan özelliğe sahiptir. Özellikle deri hastalıklarında, görünür lezyonlar sıklıkla psikolojik stres ve geri çekilmeye neden olan stigmatizasyona sebep olabilir. Psoriasis de stigmatizasyona neden olan durumlardan biridir ve bu durum hastaların yaşam kalitesine oldukça olumsuz etkiler yapabilmektedir.<sup>5</sup>

Çeşitli çalışmalarda psoriasisın iş hayatı ve iş gücü kaybı üzerindeki etkileri gösterilmiştir. İstihdam veya kariyer ve dolayısıyla gelir seçiminin psoriasis ile ilişkili olduğu ve hastalık ciddiyeti, istihdam ve gelir arasında ters bir ilişki olduğu görülmüştür.<sup>18</sup> Bir araştırmada, hastaların ortalama %26'sının psoriasis nedeniyle işe devam etmediği, yılda ortalama 26 iş günü kaybı olduğu ortaya konulmuştur.<sup>19</sup> Dolayısıyla psoriyatik hastaların sistemik olarak değerlendirilmesinin yanı sıra tedavileri planlanırken hastalığın klinik şiddeti ile birlikte hastanın hastalıktan ne ölçüde etkilendiğinin, hastanın psikososyal durumunun ve yaşam kalitesinin de değerlendirilmesinin gerekliliği ortaya çıkmıştır.



## Psoriasisde Yaşam Kalitesini Değerlendirmek İçin Kullanılan Ölçekler

Psoriasis hastalarında yaşam kalitesini değerlendirmek için farklı ölçeklendirme yöntemleri kullanılmıştır. Bu ölçeklerden bir kısmı psoriasisde spesifik, bir kısmı deriye veya yaşam kalitesine spesifik olurken, bazı ölçekler bunların karışımından oluşmaktadır. Bu ölçeklerden psoriasisde spesifik olanlarla daha hassas sonuçlara ulaşmak mümkün olmakla birlikte daha genel ölçekler diğer hastalıklar ile karşılaştırma yapılmasına olanak sağlamaktadırlar. Genellikle psoriasis hastalarında yaşam kalitesini ölçen çalışmalarda mevcut ölçeklerin birden fazlası kullanılmaktadır.<sup>8</sup> Aşağıda en sık kullanılan ölçeklere yer verilmiştir.

### 1. Psoriasisde Spesifik Ölçekler

**1.1. Psoriasis işlev kaybı indeksi (psoriasis disability index):** Psoriasis işlev kaybı indeksi, psoriasisde spesifik ilk ölçektir. Finlay ve Kelly<sup>20</sup> ve Finlay ve Khan<sup>21</sup> tarafından 1987 yılında geliştirilmiş, daha sonra modifiye edilerek 15 soruluk son haline getirilmiştir. Hastalığın hasta yaşamı üzerine olan etkisinin ölçüldüğü, sık kullanılan hastalığa özgün yaşam kalitesi ölçüm yöntemlerinden biridir.<sup>22</sup> Bu ölçek hastanın kendi kendini değerlendirdiği sorulardan oluşur. Hastaların son dört hafta içindeki günlük faaliyetleri (ev/bahçe işlerinde etkilenme, farklı kıyafet seçimi, giysileri sık yıkama, sık kıyafet değiştirme, kuaför problemi, daha sık banyo yapma ihtiyacı), istihdamları (işte zaman kaybı ya da günlük aktivitede engellenme, işte engellenme ya da günlük aktivitede değişiklik, meslek yaşamında etkilenme), kişisel ilişkilerinin (cinsel zorluklar, sosyal ilişkilerde sorun), serbest zaman aktiviteleri (sosyal aktivitelerde engellenme, sporda zorluklar, daha fazla içki/sigara) ve tedavi etkileri (evin kirlenmesi) değerlendirilir.<sup>23</sup> Hastalara toplam 15 soru sorularak her birine önce evet-hayır cevabının verilmesi, cevap evet olduğunda ise bu durumun kendilerini ne kadar etkilediğinin belirlenmesi için 0-3 (0: hiç, 1: az, 2: fazla, 3: çok fazla) arasında puanlama yapması istenmektedir. Son halini aldığındaki toplamda 0-45 arasında değişen bir skor elde edilmektedir. Skor arttıkça işlev kaybı derecesi de artış göstermektedir.<sup>23</sup> Farklı dillere çevrilen ölçeğin Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.<sup>24</sup> İnanır ve ark.<sup>25</sup> yaptıkları çalışmada ölçeği modifiye ederek hastalara 18 soru sormuşlardır. Bu çalışma ile psoriasis işlev kaybı indeksi ölçeğinin kısa sürede uygulanması, geçerlik ve güvenilirlik katsayısının yüksek olması nedeniyle psoriasisli hastalarda psikososyal boyutu ölçmek için uygun bir ölçek olduğu bildirilmiştir.

**1.2. Psoriasis yaşam stres envanteri (psoriasis life stres inventory):** Psoriasis hastalarının yaşamlarında her gün başa çıkmak zorunda oldukları olaylarla ilişkili günlük psikososyal streslerini ölçmeye yarayan 15 soruluk bir ankettir. Sorulan sorulardan 11'i kozmetik bozukluk/sosyal stigma ile ilişkili stresin değerlendirildiği sorular, diğer 4 soru ise hastalığın semptomlarının ve/veya tedavinin yarattığı rahatsızlık ile ilişkili stresin

değerlendirildiği sorulardır. Son dört haftada yaşananlara göre 0-3 arasında puan verilerek skorlanır. Hastaların sorulara verdikleri cevaba göre skor 0-45 arasında değişir. Psoriasis ile ilişkili stresten daha fazla etkilenen hastalar (>10 puan) ve psoriasis ilişkili stresten daha az etkilenen hastalar (<10 puan) olmak üzere iki gruba ayrılabilir.<sup>15,26,27</sup>

**1.3. Psoriasis yaşam kalitesi indeksi (psoriasis index of quality of life):** Bu indeks "Yaşam kalitesini, bireylerin kendi ihtiyaçlarını karşılama konusundaki yetenek ve kapasiteleri yükseltir" teorisinden yola çıkılarak oluşturulmuş bir ölçektir.<sup>28</sup> Ölçek 25 sorudan (doğru veya yanlış olarak cevaplandırılabilen) oluşan, pratik, güvenilir ve geçerli bir testtir. Her doğru cevaba 1, yanlış cevaba 0 verilerek skor hesaplanır ve maksimum skor 25 olup, yüksek skor yaşam kalitesinin zayıf olduğu anlamı taşır.<sup>28</sup> Bu test hastaları yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak değerlendirir. Kanıta dayanma avantajına sahip olup yetersizlik ve özürülük durumundan bağımsız olarak hastalığın yaşam kalitesine etkisini değerlendirebilme avantajına sahiptir.<sup>5,28</sup>

**1.4. Koo-Menter psoriasis enstrümanı (Koo-Menter psoriasis instrument):** Psoriasisin ciddiyeti ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin aynı anda değerlendirildiği ve buna bağlı sistemik tedavi seçimi için uygun hastaları daha hızlı ve kolay ayırt etmeyi sağlayan kolay, tek tip bir değerlendirme ölçeğidir.<sup>29</sup> İlk sayfa hasta, ikinci sayfa hekim tarafından doldurulur. İlk sayfada hasta tarafından doldurulan, her soru için 0-10 arasında cevaplama seçeneği olan ve hastalığın yaşam kalitesine etkisinin anlaşılmasını sağlayan 12 soruluk ölçek bulunur. Maksimum skor 120 olup, skoru 50 ve üzerinde saptanan hastaların sistemik tedaviye ihtiyacı olduğu düşünülmelidir. İkinci sayfa hekim tarafından doldurulan, vücut alanı, hastalık şiddeti (psoriyatik artrit açısından) ve fototerapinin bir seçenek olup-olamayacağı yönünde sorulan sorulardan oluşur.<sup>29</sup> Bu ölçek, sistemik ve özel tedavi planı seçiminde kararın hasta ve hekim tarafından birlikte alınmasını sağlamakla birlikte, tedavilerle ilgili bilinçli kararlar alınmasında önemli olacak bilgilerin toplanmasına da hizmet edecek şekilde tasarlanmıştır.<sup>4,30</sup>

**1.5. Salford psoriasis indeksi (salford psoriasis index):** Hastalığın şiddeti ile hastanın psikososyal durumunu daha iyi ortaya koymak amacıyla tasarlanmış bir ölçektir. Psoriasis alan şiddeti indeksi (PAŞİ) ile hesaplanan mevcut bir psoriasis şiddet skoru, psikososyal engelliliği gösteren bir ölçek ve tarihsel bilgiye dayanan bir ölçeğin birleştirilmesinden türetilmiştir. Elde edilen üç rakamlı bu indeks (belirti, psikososyal özürülük, girişimler) kanser evrelemesinde kullanılan tümör, lenf nodu tutulumu, metastaz sınıflamasına benzer şekilde yapılandırılmıştır.<sup>31</sup> Her bir bölüm 11'er puanlık ölçeklerle değerlendirilir. PAŞİ değeri, alan skoruna çevrilir, psikososyal değerlendirme için görsel analog skalası kullanılır. Tedavi öyküsünün skoru ise 1 yıldan daha kısa süre kullanılan her bir sistemik tedavi seçeneği için 1 puan, 1 yıldan uzun kullanılan her bir tedavi seçeneği için 2 puan, yatarak uygulanan her tedavi 5 puan, eritrodermi ve 200 seansı geçen psoralen ve ultraviyole A tedavisi için 1'er puan olacak şekilde hesaplanır. Bu puanlar 3 bağımsız

değer olarak ifade edilir. Örneğin; 1:1:0 puanı minimal belirtileri, psikososyal etkiyi ve tarihsel şiddeti gösterirken, 10:10:5 puanı, yaşam kalitesindeki ciddi bozulmayı ifade etmektedir.<sup>4</sup> Her ne kadar bu test klinisyenin günlük pratiğinde kullanılmak üzere geliştirilmiş olsa da uygulanması zor bir test olduğu vurgulanmaktadır. Bu test daha sonra modifiye edilmiş ve 'basitleştirilmiş psoriasis indeksi (simplified psoriasis index)' olarak çalışmalarda kullanılmıştır.<sup>32</sup>

**1.6. Psoriasis aile indeksi (psoriasis family index):** Psoriasis hastalarının aile üyelerinde hastalığın sekonder etkisini ölçen ve yaşam kalitelerini etkileyip etkilemediğini belirlemek amacıyla kullanılan hastalığa özgü bir testtir. Psoriasis olan hastaların yakınlarına sorulan 15 sorudan oluşmaktadır.<sup>33</sup>

**1.7. Psoriyatik artrit yaşam kalitesi anketi (psoriatic arthritis quality of life questionnaire):** Psoriasis hastasında artrit varlığında artritin yaşam kalitesi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş ve 20 sorudan oluşan bir ankettir. Geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır.<sup>34</sup>

**1.8. Psoriasis etki anketi (impact of psoriasis questionnaire):** Psoriasis hastalar üzerindeki fiziksel, psikolojik ve sosyal fonksiyonlarını değerlendiren, 16 sorudan oluşan bir ankettir.<sup>24,35</sup>

## 2. Dermatoloji Spesifik Ölçekler

**2.1. Dermatoloji yaşam kalitesi indeksi (dermatology life quality index):** Dermatolojik hastalıklar için geliştirilen ilk yaşam kalitesi ölçeğidir. Alanımızın en önemli ve en sık kullanılan ölçeğidir. Hastaların kendi kendilerini değerlendirmelerini sağlayan uygulaması oldukça pratik, basit, kısa, anlaşılır, hastalara yönelik anket formudur.<sup>27</sup> Genel olarak son bir hafta içerisinde sosyal, duygusal, fiziksel aktiviteler, iş/okul yaşamı ve tedavi konularında hastalığın hastayı nasıl etkilediğinin anlaşılmasına yönelik hazırlanmış sorulardan oluşur. Dört olası cevabın olduğu toplam 10 soru sorulur, skor tüm teste verilen cevapların toplanmasıyla hesaplanır. Her bir soru 0-3 arası puanlanır; tüm anketin cevaplanması ile elde edilecek skor 0-30 arasındadır. Skorun yüksekliği bozulmuş yaşam kalitesi ile ilişkilidir.<sup>21,36</sup> Çok sayıda dermatolojik hastalıkta kullanılmıştır. Türkçe versiyonunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.<sup>37</sup> Çocuklarda yaşam kalitesini değerlendirmek; çocukların yaş, anlama kapasitesi ve ailenin tutumu gibi durumlardan etkilendiği için oldukça zordur. Bu yüzden 4-14 yaş arasındaki çocuklar için 10 sorudan oluşan çocuk versiyonu, daha küçük yaşta çocuklar için ise çizgi resimlerden oluşan versiyonu da geliştirilmiştir.<sup>38</sup>

**2.2. Dermatolojide yaşam kalitesi skalası (the dermatology quality of life scale):** Toplam 41 sorudan oluşur. Psikososyal içerikli 17 soru [utanç (5 soru), umutsuzluk (5 soru), huzursuzluk (3 soru), sıkıntı (4 soru)], fiziksel aktivite ile ilgili 12 soru [günlük (6

soru), yaz mevsimi (3 soru), sosyal medya (2 soru), cinsellik (1 soru)] ve semptomlara ait 12 soru sorulmaktadır. Sorular geçirilen son dört hafta için sorulur ve tüm sorulara verilen cevaplarla ulaşılabilecek en yüksek puan 100'dür. Alınan puanın yüksekliği yaşam kalitesinin olumsuz yönde fazla etkilendiğini gösterir.<sup>4</sup>

**2.3. Deri indeksi (skindex):** İlk olarak Chren ve ark.<sup>39</sup> tarafından geliştirilen ve 61 soru ve 8 alt ölçekten oluşan Skindex, zaman içinde düzenlenerek 29 soru içeren Skindex-29 olarak sadeleştirilmiştir. De Korte ve ark.<sup>22</sup> tarafından psoriasis araştırmalarında dermatolojiye spesifik anketler arasında en değerlisi olarak belirtilmiştir. Hastalıkların yaşam kalitesi üzerine etkilerini, hastaların yanıtları ile ölçen bir testtir. Skindex-29 anketinde 29 sorunun cevapları "hiçbir zaman", "nadiren", "bazen", "sıklıkla" ve "her zaman" şeklindeki seçeneklerden birinin tercih edilmesi istenerek ve cevaplara puanlar verilerek hesaplanmaktadır. Bazı sorular fonksiyon alt ölçüğü, bazıları semptom alt ölçüğü ve bazı sorular da emosyonel alt ölçüğü içerisinde değerlendirilmektedir. Farklı hastalık grupları arasında karşılaştırma yapmak ve hastadaki deri hastalığı ile ilgili değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkan farklılıkları ölçmek üzere iki amaçlı kullanılmaktadır. Hasta grupları arasındaki farklılıkları tespit etme ve yaşam kalitesindeki değişiklikleri saptama özellikleri de geliştirilmiştir.<sup>35</sup> Skindex-29'un Türkçe versiyonunun geçerli ve güvenilir olduğu Aksu ve ark.<sup>40</sup> tarafından gösterilmiştir.

### 3. Genel Yaşam Kalitesi Ölçekleri

**3.1. Kısa form 36 (short form 36-SF-36):** Daha fazla dile çevrilmiş olması nedeniyle psoriasisde sık kullanılan testlerden biri olmuştur. Ancak psoriasisde spesifik psikososyal faktörleri yakalamakta yetersiz olabileceği belirtilmektedir.<sup>41</sup> Kısa form 36 sorudan oluşan, hastanın kendi kendine sağlık durumunu sekiz alanda (fiziksel aktiviteler, sosyal aktiviteler, olağan fiziksel rol aktiviteleri, bedensel ağrı, genel ruh sağlığı, olağan duygusal rol aktiviteleri, canlılık ve genel sağlık algıları) değerlendirdiği bir ankettir. Her alt ölçek için 0 ile 100 arasında puan hesaplanır ve yüksek puanlar daha iyi yaşam kalitesi olduğuna işaret eder. Psoriyatik artritte de güvenilir ve geçerli bir yaşam kalitesi ölçüm yöntemi olduğu kanıtlanmıştır.<sup>42</sup> Farklı hastalıklarda yaşam kalitesi farklarını karşılaştırmak için en uygun ölçeklerdendir.<sup>8</sup> Türkçe için güvenilirliği ve geçerliliği romatolojik hastalar üzerinde gösterilmiştir.<sup>43</sup>

**3.2. Genel sağlık anketi (general health questionnaire):** David Goldberg tarafından geliştirilen, toplumda ve birinci basamak sağlık kuruluşlarında ruhsal durumu saptamak amacıyla oluşturulmuş bir ölçektir.<sup>4,8</sup> Soruların kısa, anlaşılır olması, uygulama süresinin kısalığı, geçerlilik çalışmasının yapılmış olması, duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması nedeniyle çalışmalarda sıklıkla tercih edilmektedir.<sup>44</sup> Genel ruhsal rahatsızlığı ayırt etmek için geliştirildiği halde, aralarında zevk alma, durgun hissetme, dikkat dağınıklığı ve uykusuzluk gibi temel depresyon belirtilerini sorgulayan maddeler bulunmaktadır. Bu

nedenle yapılan çalışmalarda psikiyatri uzmanının bulunmadığı merkezlerde depresyon taramasında da kullanılabileceği belirtilmiştir.<sup>45</sup> Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Kilic ve ark.<sup>46</sup> tarafından gerçekleştirilmiş ve Alpsoy ve ark.<sup>44</sup> tarafından psoriasis hastalarına uygulanmıştır.

**3.3. Avrupa yaşam kalitesi (european quality of life-5d):** Anketin uygulandığı günü değerlendiren ve hareketlilik, öz bakım, genel aktiviteler, ağrı/rahatsızlık ve anksiyete/depresyonun değerlendirildiği bir testtir. Bütün sorular, "sorun yok", "bazı problemler var" ve "aşırı problem var" şeklinde cevaplandırılmaktadır. İkinci kısmında ise hastalara "hayal edilebilecek en iyi sağlık durumu" (100) ve "hayal edilebilecek en kötü sağlık durumu" (0) olan bir skalada o gün kendi sağlık durumlarını en iyi temsil eden değeri belirlemeleri istenir.<sup>8,47</sup>

**3.4. Hastalık etki profili (sickness impact profile):** Farklı zaman ve farklı gruplardaki sağlıkla ilgili değişiklikleri saptamak amacıyla kullanılan bu test, 12 farklı alanda günlük aktiviteleri içeren 136 sorudan oluşmaktadır. Hastanın fiziksel, psikososyal, uyku ve dinlenme, iş, yemek gibi konularda değerlendirilmesine olanak sağlar.<sup>36</sup>

**3.5. İçselleştirilmiş damgalanma ölçeği (internalized stigma scale):** Hastaların hastalıktan dolayı yaşadıkları damgalanmayı içselleştirmelerini ölçen 29 maddeden oluşan bir ölçektir. Yabancılaşma (6 madde), kalıp yargıların onaylanması (7 madde), algılanan ayrımcılık (5 madde), sosyal geri çekilme (6 madde), damgalanmaya karşı direnç (5 madde) olmak üzere beş boyuttan oluşmaktadır.<sup>48</sup> Ölçekte hesaplanan değer 4-91 arasında değişmektedir. Yüksek puanlar kişinin içselleştirilmiş damgalanmasının olumsuz yönde olduğu anlamına gelmektedir. Ülkemizde ruhsal hastalıklar için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olduğu gibi psoriasisde içselleştirilmiş damgalanma ilk kez Alpsoy ve ark.<sup>49</sup> tarafından çalışılmış ve bu çalışma ile psoriasisde ortaya çıkan içselleştirilmiş damgalanmayı belirlemede geçerli ve güvenilir bir ölçek olduğu gösterilmiştir.

## Sonuç

Psoriasis çok boyutlu, karmaşık bir hastalıktır. Yaşam kalitesi de birbirinden çok ayrı bileşenleri olan çok boyutlu bir kavramdır. Psoriasis hastasına uygulanacak ideal ölçek hem hastalığın semptom ve bulgularını, hem de hastada oluşturduğu psikososyal yükü iyi değerlendirebilmelidir. Mevcut ölçekler halen bu ihtiyacı tam olarak karşılayamamaktadır.<sup>50</sup> Bu nedenle ya halen kullanılmakta olan yöntemler uygun doğrultuda geliştirilmeli ya da ortak fikir birliği ile ölçümlerin daha objektif yöntemlerle yapıldığı, kişisel farklardan arındırılmış, güvenilir, geçerli, doğrulanabilir, tekrarlanabilir, hassas ve pratik kullanıma sahip yeni yöntemler geliştirilmelidir. Yaşam kalitesini etkileyebilecek tüm faktörlerin belirlenmesi için hasta ile hekim arasında iyi bir iletişime ihtiyaç vardır. Her hasta izlem ve tedavi süresince sabırlı ve titiz bir şekilde bu bakış açısı ile değerlendirilmelidir.<sup>5</sup>

## Kaynaklar

1. Carr AJ, Thompson PW, Kirwan JR. Quality of life measures. *Br J Rheumatol*. 1996;35:275-81.
2. Calman KC. Quality of life in cancer patients an hypothesis. *J Med Ethics*. 1984;10:124-7.
3. Health Promotion Glossary. Section II:Extended List of Terms. Geneva: World Health Organization;1998. p.17-18.
4. Mease PJ, Menter MA. Quality-of-life in psoriasis and psoriatic arthritis: Outcome measures and therapies from a dermatological perspective. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:685-704.
5. Augustin M, Radtke MA. Quality of life in psoriasis patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14:559-68.
6. Koryürek ÖM, Toğral AK, Koryürek MM, Ekşioglu HM. Türk Psoriasis Hastalarında Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörler. *Turk J Dermatol*. 2015;3:123-7.
7. Sanchez-Carazo JL, López-Estebanz JL, Guisado C. Comorbidities and health-related quality of life in Spanish patients with moderate to severe psoriasis: a cross-sectional study (Arizona study). *J Dermatol*. 2014;41:673-8.
8. Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman SR, Balkrishnan R. Quality of life in patients with psoriasis. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:35.
9. Russo PA, Ilchef R, Cooper AJ. Psychiatric morbidity in psoriasis: A review. *Australas J Dermatol*. 2004;45:155-61.
10. Wahl AK, Robinson HS, Langeland E, Larsen MH, Krogstad AL, Moum T. Clinical characteristics associated with illness perception in psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2014;94:271-5.
11. Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS, Thomas J, Rolstad T, Margolis DJ. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:704-8.
12. Hariram P, Mosam A, Aboobaker J, Esterhuizen T. Quality of life in psoriasis patients in KwaZulu Natal, South Africa. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77:333-4.
13. Myon E, Finlay P, Lefrancois P, Taieb C. Duration of psoriasis and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17(Suppl 3):165-426.
14. Picardi A, Abeni D, Renzi C, Braga M, Puddu P, Pasquini P. Increased psychiatric morbidity in female outpatients with skin lesions on visible parts of the body. *Acta Derm Venereol*. 2001; 81:410-4.
15. Augustin M. Cumulative life course impairment: identifying patients at risk. *Curr Probl Dermatol*. 2013;44:74-81.
16. Salman A, Yucelten AD, Sarac E, Saricam MH, Perdahli-Fis N. Impact of psoriasis in the quality of life of children, adolescents and their families: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2018;93:819-23.
17. Gupta MA, Gupta AK. Psoriasis and sex: a study of moderately to severely affected patients. *Int J Dermatol*. 1997;36:259-62.
18. Hughes JE, Barraclough BM, Hamblin LG, White JE. Psychiatric symptoms in dermatology patients. *Br J Psychiatry*. 1983;143:51-4.
19. Chan B, Hales B, Shear N, et al. Work-related lost productivity and its economic impact on Canadian patients with moderate to severe psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2009;13:192-7.
20. Finlay AY, Kelly SE. Psoriasis-an index of disability. *Clin Exp Dermatol*. 1987;12:8-11.
21. Finlay AY, Khan GK, Luscombe DK, Salek MS. Validation of Sickness Impact Profile and Psoriasis Disability Index in Psoriasis. *Br J Dermatol*. 1990;123:751-6.
22. De Korte J, Mommers FM, Sprangers MA, Bos JD. The suitability of quality-of-life questionnaires for psoriasis research: a systematic literature review. *Arch Dermatol*. 2002;138:1221-7.
23. Nijsten T, Whalley D, Gelfand J, Margolis D, McKenna SP, Stern RS. The psychometric properties of the psoriasis disability index in United States patients. *J Invest Dermatol*. 2005;125:665-72.

24. Fişek N, Gökdemir G, Köşlü A, Can G. Psoriasis hastalarında psoriasis işlev kaybı indeksinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Turkderm*. 2011;45:24-8.
25. İnanır I, Aydemir Ö, Gündüz K, Danacı AE, Ermertcan AT. Psoriasisli hastalarda yaşam kalite ölçeği geliştirilmesi. *Turkderm*. 2003;37:189-95.
26. Fortune DG, Main CJ, O'Sullivan TM, Griffiths CE. Assessing illness-related stress in psoriasis: The psychometric properties of the Psoriasis Life Stress Inventory. *J Psychosom Res*. 1997;42:467-75.
27. Lewis VJ, Finlay AY. A critical review of Quality-of-Life Scales for Psoriasis. *Dermatol Clin*. 2005;23:707-16.
28. McKenna SP, Cook SA, Whalley D, et al. Development of the PSORIQoL, a psoriasis-specific measure of quality of life designed for use in clinical practice and trials. *Br J Dermatol*. 2003;149:323-31.
29. Koo J, Lee E, Lee CS, Lebwohl M. Psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:613-22.
30. Feldman SR, Koo JY, Menter A, Bagel J. Decision points for the initiation of systemic treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:101-7.
31. Kirby B, Fortune DG, Bhushan M, Chalmers RJ, Griffiths CE. The Salford Psoriasis Index: an holistic measure of Psoriasis severity. *Br J Dermatol*. 2000;142:728-32.
32. Chularojanamontri L, Griffiths CE, Chalmers RJ. The Simplified Psoriasis Index (SPI): a practical tool for assessing psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2013;133:1956-62.
33. Eghlileb AM, Basra MK, Finlay AY. The psoriasis family index: preliminary results of validation of a quality of life instrument for family members of patients with psoriasis. *Dermatology*. 2009;219:63-70.
34. McKenna SP, Doward LC, Whalley D, Tennant A, Emery P, Veale DJ. Development of the PsAQoL: A quality of life instrument specific to psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:162-9.
35. Öztürkcan S, Bilaç C. Psoriaziste Yaşam Kalitesi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*. 2008;1:82-90.
36. Acıöz E, Gökdemir G, Koflu A. Dermatolojide yaşam kalitesi. *Turkderm*. 2003;37:16-23.
37. Öztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Sahin MT. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. *Int J Dermatol*. 2006;45:1300-7.
38. Holme SA, Man I, Sharpe JL, Dykes PJ, Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index: validation of the cartoon version. *Br J Dermatol*. 2003;148:285-90.
39. Chren MM, Lasek RJ, Quinn RM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin diseases: Realibility, validity, responsiveness. *J Invest Dematol*. 1996;107:707-13.
40. Aksu AE, Urer MS, Sabuncu I, Saracoglu ZN, Chren MM. Turkish version of Skindex-29. *Int J Dermatol*. 2007;46:350-5.
41. Yalçın B. Psöriyazis Şiddet Ölçekleri. İçinde: Alpsoy E. Psöriyazis. Ankara: Türkiye Klinikleri. 2018. p.20-9.
42. Husted JA, Gladmann DD, Farewell VT, Long JA, Cook RJ. Validating the SF-36 health survey questionnaire in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1997;24:511-7.
43. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form36 (SF-36)'nın Türkçe için güvenilirliği ve geçerliliği: Romatizmal hastalığı olan bir grup hasta ile çalışma. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999;12:102-6.
44. Alpsoy E, Polat M, Fettahlıoğlu-Karaman B, et al. Internalized stigma in psoriasis: A multicenter study. *J Dermatol*. 2017;44:885-91.
45. Ozdemir H, Rezaki M. General Health Questionnaire-12 for the detection of depression. *Turk Psikiyatri Derg*. 2007;18:13-21.
46. Kilic C, Rezaki M, Rezaki B, et al. General Health Questionnaire (GHQ12 & GHQ28): psychometric properties and factor structure of the scales in a Turkish primary care sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1997;32:327-31.
47. Weiss SC, Kimball AB, Liewehr DJ, Blauvelt A, Turner ML, Emanuel EJ. Quantifying the harmful effects of psoriasis on health-related quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2002;4:512-8.

48. Ritsher JB, Otilingam PG, Grajales M. Internalized stigma of mental illness: psychometric properties of a new measure. *Psychiatry Res.* 2003;121:31-49.
49. Alpsoy E, Şenol Y, Bilgiç A, Baysal Ö, Akman-Karakaş A. Reliability and validity of internalized stigmatization scale in psoriasis. *Turkderm.* 2015;49:45-9.
50. Spuls PI, Lecluse LA, Poulsen ML, Bos J, Stern R, Nijsten T. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: quantitative evaluation in a systemic review. *J Invest Dermatol.* 2010;130:933-43.





## PSORİASİSE EŞLİK EDEBİLEN HASTALIKLAR VE YÖNETİMİ



# PSORIASİSE EŞLİK EDEBİLEN HASTALIKLAR VE YÖNETİMİ

MUALLA POLAT<sup>1</sup>, ASLI ŞAHİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

<sup>2</sup>İzzet Baysal Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Bolu, Türkiye

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan psoriasisde, ortaya çıkan inflamatuvar sürecin yansımalarının deri ile sınırlı kalmadığı, bazı hastalıkların psoriasis varlığında normalde beklenenden daha sık ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu tür hastalıklar, eşlik eden hastalıklar ve/veya komorbid hastalıklar olarak adlandırılmaktadır. Genetik altyapı, çevresel faktörler ve sigara içme gibi faktörler belirli ortak riskleri yaratır. Bu bölümde psoriasis eşlik edebilen sistemik hastalıklar, psikososyal hastalıklar ve durumlarla; psoriasisle sık birliktelikleri bildirilen deri hastalıklarına yer verilecektir.

## 1. Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar

### A. Kardiyometabolik Hastalıklar

**Kardiyovasküler hastalıklar:** Psoriasis varlığında kardiyovasküler risk faktörlerinin (hipertansiyon, dislipidemi, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, obezite) yanı sıra bu durumlardan bağımsız olarak, direkt kardiyovasküler hastalıkların da (inme, ateroskleroz, miyokart enfarktüsü, koroner arter hastalığı ve endotelial disfonksiyon) genel popülasyona göre daha sık görüldüğü bildirilmektedir.<sup>1-3</sup> Armstrong ve ark.<sup>4</sup> tarafından 9 çalışmanın değerlendirilmeye alındığı bir meta-analizde hafif ve şiddetli psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalık riski araştırılmıştır. Meta-analiz sonuçlarına göre hafif ve şiddetli psoriasisde artmış miyokard enfarktüsü ve inme riski saptadıklarını, şiddetli psoriasisde buna ek olarak artmış kardiyovasküler mortalite hızı tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Avrupa Kardiyoloji Derneği de güncel kılavuzunda, psoriasisli kardiyovasküler riski artırıcı hastalıklar arasında belirtmekte ve hastaların kardiyovasküler açıdan değerlendirilmesini önermektedir.<sup>5</sup>

Psoriasis ve kardiyovasküler hastalık birlikteliği benzer immünolojik patogeneze açıklanmaktadır.<sup>1-3</sup> Boehncke ve ark.<sup>6</sup> henüz tam olarak kanıtlanmamış olsada, sistemik bir inflamatuvar durum olarak psoriasis ve kardiyovasküler komorbidite arasında nedensel bir bağlantı olarak "psoriyatik yürüyüş" kavramını önermişlerdir. Bu hipoteze

göre, sistemik inflamasyonun neden olduğu insülin direncinin endotel disfonksiyonuna, ateroskleroza ve nihayetinde miyokard enfarktüsü veya felç durumlarına neden olabileceği belirtilmektedir. Mekanizma olarak; lenf nodlarında antijen sunan hücrelerin naif T lenfositleri aktive ederek, lenfosit fonksiyon ilişkili antijen (LFA) -1 ekspresyonunu artırdığı; aktive olan T lenfositlerin damarlara göç ettiği ve endotelial hücrelere yapıştığı belirtilmektedir.<sup>6</sup> Endotelde LFA-1 ve hücreler arası adezyon molekülü aracılığıyla ekstravaze olan T lenfositlerin psoriasisde dendritik hücreler, makrofajlar ve keratinositlerle; aterosklerozda ise düz kas hücreleriyle etkileşime girdiği ve açığa çıkan kemokin ve sitokinlerin inflamasyonu başlattığı bilinmektedir.<sup>6-9</sup> Histolojik olarak psoriasis ve ateroskleroz plaklarında CD4 (+) T lenfosit, monosit/makrofaj ve dendritik hücre infiltrasyonunun yanı sıra, her iki durumda da interferon (IFN)- $\gamma$ , interlökin (IL) -2 ve tümör nekroz edici faktörü (TNF)- $\alpha$  gibi Th1 ve Th17 tip sitokinlerin rol oynamasının bu durumu desteklediği bildirilmektedir.<sup>1,7,8</sup> Ayrıca psoriasis ve aterosklerozda potent proanjiojenik faktör olan vasküler endotelial büyüme faktörünün de yoğunlukla endotelial hücrelerde mitojen etki ile intimal hiperplazi oluşturmasının ateroskleroz gelişiminde rol aldığı belirtilmektedir.<sup>7-9</sup> Birlikte görülme ihtimalinin artmasının nedeni olarak sistemik tedavi seçeneklerinin aterojenik yan etkileri, sigara içme oranının yüksek oluşu, aşırı kilo alımı ve yaşam tarzı gibi kardiyovasküler risk oluşturan davranışsal faktörlerin yarattığı yatkınlığın etkili olduğu düşünülmektedir.<sup>10</sup>

Tobin ve ark.<sup>11</sup> hiperproliferatif bir hastalık olan psoriasisde folat seviyesinin düşmesinin homosistein seviyelerinde yükselmeye neden olarak kardiyovasküler hastalık gelişimi için bağımsız bir risk faktörü oluşturabileceğini vurgulamışlardır. Psoriasis hastalarında aşırı kardiyovasküler hastalık olmasa da subklinik ateroskleroz bulgularının bulunduğu çalışmalarda vurgulanmaya başlanmıştır. Ozden ve ark.<sup>12</sup> kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini barındırmayan psoriasis hastalarının serumlarında endokan ve homosistein yüksekliği saptadıklarını ve kardiyak parametrelerin kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda farklılık gösterdiğini tespit ederek, psoriasisde subklinik kardiyak hasarın oluştuğunu ve bunun psoriasis için başlı başına bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. İngiltere'de yapılan büyük ölçekli epidemiyolojik bir çalışmada, şiddetli psoriasisde sahip erişkin hastalar retrospektif incelenmiş, ortalama 5,4 yıllık takipte psoriasisin miyokard enfarktüsü gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Ayrıca miyokard enfarktüsü riskinin genç ve şiddetli psoriasisli olan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>3</sup> Japonya'da yapılan başka bir çalışmada psoriasis tanılı hastalarda normal popülasyona göre daha sık miyokard enfarktüsü geliştiği tespit edilmiştir.<sup>13</sup>

Hiperhomosisteinemi vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Metotreksat ile tedavi edilen psoriasis ve romatoid artrit hastalarında, ilacın antiinflamatuvar özelliği nedeniyle vasküler hastalık riskinde azalma görülmektedir. Ayrıca eş zamanlı homosistein seviyelerini düşürmek için alınan folik asit, psoriasisdeki vasküler hastalık insidansını

daha da düşürür.<sup>14</sup> Olası kardiyovasküler riskin azaltılması açısından TNF- $\alpha$  inhibitörleri önerilmektedir. Wu ve Poon<sup>8</sup> psoriasisli kadın hastalarda TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin kullanılması durumunda miyokard enfarktüsü riskinde önemli bir azalma olduğunu, topikal/oral veya fototerapi tedavisi alan hastalarla karşılaştırıldığında miyokard enfarktüsü riskinin %55 oranında azaldığını belirtmişlerdir. TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin endotel fonksiyonunu düzelterek miyokard enfarktüsü olasılığını azalttığı düşünülmektedir.<sup>15</sup> En iyi kardiyoprotektif etkinin ise metotreksat ve TNF- $\alpha$  inhibitörleri kombinasyonu ile ortaya çıkacağı belirtilmektedir.<sup>15</sup>

**Metabolik sendrom:** Abdominal obezite, yüksek trigliserid düzeyi, aterosjenik dislipidemi [düşük yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL)], yüksek kan basıncı, yüksek kan şekeri değerleri ve/veya insülin direnci ile kendini gösterir. Protrombotik ve proinflamatuvar bir durumdur ve hem kendisi hem de öğelerinin her biri tek başına kardiyovasküler komplikasyonlar için artmış riske işaret etmektedir.<sup>16</sup>

Metabolik sendrom ve psoriasis ilişkisinin araştırıldığı çok sayıda epidemiyolojik çalışma mevcut olup bu çalışmalarda özellikle orta ve şiddetli psoriasis hastalarında metabolik sendrom prevalansında anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır.<sup>16</sup> Psoriyatik hastalarda metabolik sendrom prevalansının %20-50 arasında değişmekle birlikte oldukça yüksek olduğu meta-analizlerde özellikle vurgulanmıştır. Ayrıca hastalık şiddeti ile metabolik sendrom prevalansı arasında da ilişki olduğu, şiddet arttıkça metabolik sendrom prevalansının arttığı belirtilmektedir.<sup>16-18</sup> Psoriasis hastaları ile yapılan bir çalışmada metabolik sendrom bileşenleri olan abdominal obezite, hipertansiyon ve plazma açlık glukoz yüksekliğinin psoriasis olmayan kontrol grubuna göre daha sık tespit edildiği vurgulanmıştır.<sup>19</sup> Metabolik sendrom prevalansının psoriasisli kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu bildirilmektedir.<sup>16,20</sup> Ülkemizde yapılan bir çalışmada da psoriasis hastalarında metabolik sendrom ve komponentleri olan diabetes mellitus, obezite, hipertansiyon, dislipideminin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda saptandığı bildirilmiştir.<sup>21</sup>

Psoriasis ile metabolik sendrom birlikteliği için PSORS2, PSORS3 ve PSORS4 gibi gen lokuslarının psoriasisin yanı sıra metabolik sendrom, tip 2 diyabet, familial hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklara da yatkınlık sağlayan ortak lokuslar olduğu Azfar ve Gelfand<sup>22</sup> tarafından ileri sürülmüştür. Ayrıca, psoriasis ve obezitenin, sitokin ve adipokinler ile glukoz, lipid düzenlenmesine ve endotelial fonksiyona etkisi sonucu metabolik sendrom oluşumuna zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir.<sup>20</sup> Abdominal yağ birikimi başta adipokin olmak üzere birçok proinflamatuvar sitokin ana kaynağını oluşturur. Aktive makrofaj ve T lenfositlerce uyarılan adipositlerden salınan esterifiye olmayan yağ asitleri, TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin, resistin, vasküler endotel büyüme faktörü ve prokoagülan faktörün kronik inflamasyona sebep olduğu, böylelikle sistemik insülin direnci, disglisemi, aterosjenik dislipidemi, vasküler disfonksiyon gelişimine neden olan sitokinlerin salındığı belirtilmektedir.<sup>16,23</sup>

Metabolik sendrom açısından orta-şiddetli psoriasis olan tüm hastalar başlangıçta ve periyodik olarak klinik değerlendirme başta olmak üzere kan basıncı ölçümü, vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplaması, bel çevresi ölçümü yapılarak; sigara içme durumu ve ortalama alkol tüketimi not edilerek değerlendirilmelidir. Ek olarak, serum lipidleri, ürik asit, karaciğer enzimleri ve açlık glukoz seviyeleri gibi biyokimyasal değişkenlerin izlenmesi önerilmektedir.<sup>16</sup> Metabolik sendrom nedeniyle başlanmış ilaçların psoriasis alevlendirebileceği de unutulmamalıdır. Sistemik asitretinin dislipidemi; siklosporinin dislipidemini yanı sıra hipertansiyon ve glukoz intoleransı yapması sebebiyle psoriasis metabolik sendrom birlikteliğinde önerilmemektedir. Genel olarak, biyolojik tedavi seçeneklerinin metabolik, karaciğer veya böbrek fonksiyonlarını olumsuz şekilde etkilemediği düşünülmektedir.<sup>24</sup> TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda vücut yağlanması artışı dolayısıyla vücut ağırlığında artış görülebilir.<sup>16</sup> Ustekinumab ve sekukinumabın ise psoriasis hastalarında vücut ağırlığında artışa neden olmadıkları bildirilmektedir.<sup>16,25</sup>

**Obezite:** Vücutta yağ depolanması, aşırı kilo alımı ile karakterize kronik bir durum olarak tanımlanır. Obezite ve psoriasis arasındaki ilişki birçok derlemenin konusu olmuş ve çok sayıda araştırma makalesinde vurgulanmıştır.<sup>26-28</sup> Bu konuda ilk çalışma çok sayıda hastanın 10 yıllık izlemine dayanan bir İsveç çalışmasıdır.<sup>29</sup> Armstrong ve ark.<sup>26</sup> tarafından 16 çalışmanın incelendiği geniş hasta sayısı ile yapılan meta-analiz sonucunda, psoriasis hastalarında obezite prevalansının ve insidansının daha yüksek olduğu, hastalık şiddeti arttıkça obezitenin de arttığı tespit edilmiştir. Psoriasis ile obezite arasında çift yönlü bir ilişki tariflenmektedir. Obezite psoriasis varlığını artırırken, psoriasisın da obezite riskini artırdığı bildirilmektedir.<sup>27</sup> Hangisinin önce başladığı yönünde yapılan çalışmalarda Herron ve ark.<sup>29</sup> 557 psoriyatik hastayı 18 yaş öncesi kiloları ve psoriasis ortaya çıktıktan sonraki kilolarıyla karşılaştırmışlar, 18 yaşında obez olduğunu bildirenlerde psoriasis riskinin artmadığını gözlemleyip, obezitenin psoriasisı değil, psoriasisın obeziteyi daha çok artırdığı sonucuna varmışlardır.<sup>29</sup> Ancak bu konu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Psoriasisın yarattığı negatif psikososyal etkiyle hastaların hayat kalitelerinin düştüğü, yeme, içme alışkanlıklarında değişiklik geliştiği ve obezitenin ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ayrıca mevcut psoriyatik artrit nedeniyle azalan fiziksel aktivitenin de obezite gelişiminde etkili olduğu belirtilmektedir.<sup>27,28</sup> Herron ve ark.<sup>29</sup> şiddetli tutulumla seyreden psoriasis hastalarında VKİ'de artış saptadıklarını bildirmişlerdir.<sup>29</sup> Zamboni ve ark.<sup>30</sup> psoriasisli hastalarda her iki cinsiyette de sağlıklı gönüllülere göre önemli ölçüde fazla yağ, doymuş yağ ve alkol tüketimi olduğunu gözlemlemiştir. Sonuç olarak, psoriasisın obeziteden önce geliştiği hastalarda obeziteye karşı daha yüksek bir eğilim olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte obezitenin tetikleyici bir rol üstlendiği, psoriasis zemin hazırlayabildiği de bildirilmektedir. Bu teoriyi destekleyen en eski kanıt,

II. Dünya Savaşı sırasında yetersiz beslenmiş askerlerin sağlığına dair bildirilen raporlarda; psoriasis kilo verme ve az kalori alımı ile düzeldiğinin yer alıyor olmasıdır.<sup>27</sup> Psoriasisli obez hastalara verilen düşük kalorili diyetin ve gastrik bypass cerrahisinin Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) skorlarında düşme ve yaşam kalite indeksi değerlerinde yükselmeye neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.<sup>27,31</sup>

Obezite ile psoriasis arasındaki patogenetik bağlantı henüz tam olarak açıklanamamıştır. Obezite varlığı nedeniyle ortaya çıkan kronik inflamasyonun ve proinflamatuvar sitokinlerin psoriasis gelişme riskinde artışa yol açtığı bildirilmektedir.<sup>27,32,33</sup> Adipoz dokudan salınan TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin, resistin gibi sitokinlerin psoriasis oluşumu için uyarıcı olduğu düşünülmektedir.<sup>34</sup> Ayrıca psoriasis genetik duyarlılığın en önemli belirteçlerinden olan HLA-Cw6'nın varlığının, fazla kilolularda normal kilolulara oranla 35 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>35</sup> Çocuklarda da psoriasis ve obezite birlikteliğinin yüksek olduğu, obezitenin genellikle psoriasisden önce geliştiği belirtilmektedir.<sup>27</sup>

Obezite varlığında psoriasis tedavisinde daha dikkatli olunmalıdır. VKİ 30'un üzerinde olan hastalarda tedaviye yanıtın daha düşük olacağı unutulmamalıdır. Konvansiyonel sistemik ilaçların kullanımı sırasında ilaç yan etki riskinin artmasının yanı sıra dozun sabit olduğu biyolojik tedavilere (adalimumab, etanersept ve ustekinumab) daha zayıf cevap alınır. Dozun ağırlığa göre ayarlandığı infliksimabın yanıtı ise VKİ'ye göre değişebilmektedir. Yani biyolojik tedavi seçeneklerinde düşük etkinlik ve/veya daha yüksek tedavi maliyeti gibi sorunlar ortaya çıkabilir.<sup>36</sup> Psoriasisli obez hastaların tedavisinin amaçlarından biri de hastanın kilosunda ve buna bağlı ortaya çıkan inflamasyonda azalma sağlamak olmalı, hastaya düşük kalorili diyet ve egzersiz önerisinde bulunulmalıdır. Böylelikle sabit dozlarda uygulanan ilaçların etkisinde artış, toksisitesi ve tolerans riskinde ise azalma sağlanacaktır.

**Diabetes Mellitus:** Psoriasis ile artmış serum açlık glukoz seviyeleri, hiperinsülinemi, insülin direnci ve tip 2 diyabet arasında potansiyel bir ilişki olduğu belirtilmektedir.<sup>37</sup> Azfar ve ark.<sup>38</sup> tarafından yapılan çalışmada psoriasisin tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve bu ilişkinin şiddetli psoriasis hastalarında daha belirgin olduğu saptanmıştır. Tip 2 diyabetin yanı sıra daha çok aile öyküsü olan tip 1 diyabetin de psoriasis ile sık birlikteliği vurgulanmaktadır. Avcı ve ark.<sup>39</sup> oral glukoz tolerans testi uyguladıkları psoriasis hastalarında mevcut lezyonun eriteminin glukoz toleransı bozuk hastalarda farklı olduğunu tespit ettiklerini, lezyon gerilediğinde testin de normale döndüğünü gözlemlemişlerdir. Olası mekanizma olarak IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  gibi psoriasis patogeneğinde yer alan sitokinlerin insülin direncine neden olduklarını bildirmişlerdir. Armstrong ve ark.<sup>40</sup> diyabetik hastalarda psoriasis de mevcut ise daha yüksek mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon geliştiğini belirtmişlerdir.

Tedavide TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin kullanılmasının insülin direncini önlediği ve olası ek komorbiditelerden koruduğu belirtilmektedir.<sup>41</sup> Farrokhi ve ark.<sup>42</sup> ise etanersept kullanımı ile hipoglisemi gelişen tip 2 diyabet tanılı 59 yaşında bir kadın hasta bildirmişlerdir. Diyabet tedavisinin psoriasisde de iyileşmeye neden olduğunu bildiren bir çalışmada; antidiyabetik tedavi seçeneklerinin psoriyatik keratinositlerde inhibisyona neden olduğu, PAŞİ skorlarında anlamlı düşüş sağladığı bildirilmiştir.<sup>15,43</sup>

**Hipertansiyon:** Psoriasis hastalarında herhangi bir risk faktörü olmaksızın hipertansiyon prevalansı yüksek olarak tespit edilmiş ve yüksek prevalansın hastalık şiddeti arttıkça daha da belirginleştiği gözlenmiştir.<sup>44,45</sup> Yine de psoriasis ile hipertansiyon ilişkisinin araştırıldığı daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. Psoriasis ve hipertansiyonun birlikte olduğu durumlarda hastalığın daha zor kontrol altına alındığı ve daha fazla antihipertansif ilaç kullanmak zorunda kalındığı saptanmıştır.<sup>46</sup> Hipertansiyonun daha sık ortaya çıkmasına neden olarak psoriasisde ortaya çıkan kronik inflamatuvar süreç, yağ dokusundan üretilen anjiyotensin 2, oksidatif stres, endotelin-1, renin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim düzeylerinde artma gösterilmektedir.<sup>15</sup>

Psoriasis ve hipertansiyonun birlikteliğinde tedavi seçenekleri gözden geçirilmeli, bazı antihipertansiflerin psoriasis alevlendirebileceği göz önünde bulundurulmalı, siklosporinin en iyi bilinen yan etkisinin hipertansiyon olduğu unutulmamalıdır.

**Dislipidemi:** Psoriasis tedavi seçeneklerinin yan etkisi olarak ortaya çıkan dislipidemiyin tedavi seçeneklerinden bağımsız olarak da ortaya çıkabileceği bildirilmektedir. Ma ve ark.<sup>47</sup> tarafından 24 ayrı çalışmadan elde edilen veriler ışığında psoriasisin dislipidemi insidansını artırdığı ve hastalık şiddeti arttıkça prevalansın daha da yükseliği bildirilmektedir. Rocha-Pereira ve ark.<sup>48</sup> psoriasisli hastalarda total kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, trigliserid, apolipoprotein B, lipoprotein (a) ve lipoperoksidasyon ürünlerinin düzeylerini kontrol grubuna göre artmış olarak saptamışlardır. Hastalarda HDL-kolesterol düzeyi ve total antioksidan kapasitesinin de azaldığı gösterilmiştir. Hastalığın kötüleşmesi ile oksidatif stresin artması ve riskli lipit değişiklikleri arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır.

Dislipidemi yapma ihtimali olan retinoik asit ve siklosporinden kaçınılması, lipid profilinin düzenli olarak izlenmesi de önemlidir.

## **B. Gastrointestinal Hastalıklar**

Psoriasis immün aracılı mekanizmalarla geliştiği için "Immune Mediated Inflammatory Disease (IMID)" olarak tanımlanan kronik inflamatuvar hastalıklardan biridir. Bu gruptaki diğer hastalıklar ülseratif kolit, Crohn hastalığı gibi gastrointestinal sistem hastalıkları, psoriyatik artrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi romatolojik hastalıklardır.



IMID grubu hastalıklar içinde en sık görülen hastalık psoriasis olmakla birlikte diğer IMID hastalıklarının da psoriasis varlığında daha sık görüldüğü bilinmektedir.<sup>49</sup>

**İnflamatuvar barsak hastalıkları:** Psoriasis ve inflamatuvar barsak hastalıklarının sık birliktelik gösterdiği tespit edilmiştir.<sup>22,50</sup> Yates ve ark.<sup>51</sup>, inflamatuvar barsak hastalığı olan 204 hastada psoriasis sıklığını kontrol grubu ile karşılaştırmış; psoriasisin ülseratif kolitlilerde 3,8 kat, Crohn hastalığı olanlarda 1,6 kat daha sık görüldüğünü rapor etmişlerdir. Psoriasis, Crohn hastalığı ve ülseratif kolite ait genetik kodlar 16, 6, 4 ve 3 numaralı kromozomlar üzerinde birçok bölgede tanımlanmış, bu üç hastalığa yatkınlık geninin *6p21* gen lokusunda olduğu belirtilmiştir.<sup>20</sup> Ayrıca, *IL-23* reseptörü ve *IL-12B* genleri gibi majör histokompatibilite kompleksi ilişkili genler de psoriasis ve inflamatuvar barsak hastalıklarında birlikte saptanmıştır. Bu hastalıkların birlikteliği daha çok genetik olarak açıklanmaktadır.<sup>20</sup> Epidemiyolojik ve genetik bağlantılara ek olarak, psoriasis ve Crohn hastalığı arasında her iki hastalığın gelişimine aracılık eden T1 lenfositlerden salınan TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  gibi inflamatuvar sitokinlerin de rolü olduğu bildirilmektedir. T lenfositleri ve Th1 sitokinleri hedef alan tedavi seçeneklerinin her iki hastalıkta da iyileşme sağlama ortak patogeneziyle ilişkilendirilmektedir.<sup>52</sup>

İnflamatuvar barsak hastalığı ve psoriasis birlikteliğinde verilecek tedavi seçenekleri bu iki hastalığın tedavisinde de etkili olduğu bilinen biyolojik tedavilerdir. Adalimumab ve infliximab bu birliktelik varlığında Food and Drug Administration onayı almış tedavi seçenekleridir. Ustekinumab psoriasis ve Crohn hastalığı varlığında önerilen diğer bir tedavi seçeneğidir.<sup>36</sup>

**Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı:** Endüstriyel batı ülkelerinde sık görülen ve kronik bir karaciğer hastalığı olan alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (ABOYKH) aşırı alkol tüketimi olmaksızın hepatositlerde trigliseridin aşırı birikmesi olarak tanımlanır. Hafif hepatik steatozdan alkole bağlı olmayan steatohepatite kadar ilerleyebilir.<sup>53</sup> Bir meta-analiz çalışmasında, olgu-kontrol çalışmaları sonucunda psoriasisin hepatik hastalık ile özellikle de ABOYKH ile sık birlikteliğinin olduğu belirtilmektedir.<sup>54</sup> ABOYKH'nin psoriasisde obeziteden bağımsız olarak arttığı bildirilmektedir. Ancak yine de psoriasisde daha sık ortaya çıkan obezitenin, insülin direncinin, artmış proinflamatuvar sitokin oranının ve dislipidemisinin bu birlikteliğin patogeneziinde rol oynayabileceği belirtilmektedir.<sup>27</sup> Carrascosa ve ark.<sup>27</sup> hem psoriasis hem de ABOYKH patogeneziinde etkili olan *IL-17*'nin birlikteliğe sebep olabileceğine dikkat çekmişlerdir. ABOYKH'de şiddetli fibrozis veya siroz geliştiği durumda dahi karaciğer enzimlerinin normal olabileceği bildirilmektedir. Dolayısıyla orta-şiddetli psoriasis ile birlikte insülin direnci veya metabolik sendrom belirtileri olan hastalara karaciğer enzimleri normal olsa da abdominal ultrasonografi ile tarama yapılması önerilmektedir.<sup>27</sup>

Bu durumda metotreksat gibi hepatotoksik ilaçların, siklosporinin ve asitretinin kullanımından kaçınılmalıdır. Alkolik hepatitin tersine orta ve şiddetli ABOYKH varlığında TNF- $\alpha$  inhibitörleri öncelikli tercih edilecek seçenekler olarak önerilmektedir.<sup>42</sup> Ancak yine de biyolojik tedavi seçenekleri ile ileriye dönük kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir.<sup>55</sup>

### **C. Sistemik Maligniteler**

Psoriasis ve deri dışı maligniteler arasındaki ilişkiye dair yapılan çok sayıda çalışma vardır. Kanser riskinin arttığı belirtilmektedir.<sup>56-59</sup> Psoriasis hastalarında özellikle pankreas, lenfoma, lösemi non-melanom deri kanseri başta olmak üzere kolorektal, mesane, böbrek kanseri insidansında artma olduğu bildirilmektedir.<sup>14,56-59</sup> Hastalık süresinin ve hastalık şiddetinin malignensi riskini artırdığı da tespit edilmiştir. Psoriasisın malignite oluşumuna zemin hazırlamasında kronik inflamasyonun, immünosüpresyonun, fototerapi tedavisinin, alkol ve sigara alışkanlığının etkili olduğu düşünülmektedir.<sup>56-58</sup> Kimball ve ark.<sup>58</sup> tarafından yapılan çalışmada malinite riskinin psoriasis hastalarında arttığı belirtilirken, fototerapi dışındaki tedavilerin bu riski artırmadığı vurgulanmaktadır. Reddy ve ark.<sup>59</sup> tarafından yapılan çalışmada ise psoriasisli hastalarda hematolojik kanser ve melanomun zamanla arttığı gösterilmiş, ancak bu riskin psoriasis tedavi ajanlarından etkilenmediği belirtilmiştir.<sup>60</sup> En son Kore'den bildirilen ve psoriasis hastalarında malignite riski üzerine yapılan çalışmada, psoriasisli olan hastalarda genel malignite riskinin arttığı bildirilmektedir. Psoriasis ve malignite arasındaki ilişki, öncelikle mide kanseri riskindeki artışla açıklanmaktadır. Ayrıca non-Hodgkin lenfoma ve melanom dışı deri kanserlerinin de sistemik antipsoriatik tedavi alan hastalarda endişe verici olması gerektiği belirtilmektedir.<sup>61</sup> Psoriasis malignite ilişkisi ile çalışmaların henüz çelişkili ve yetersiz sonuçların, bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

## **2. Eşlik Eden Psikososyal Hastalıklar ve Durumlar**

Psoriasis hastalarında anksiyete, depresyon, özgüven eksikliği, kendini suçlu ve değersiz hissetme, utanma/damgalanma hissi, sosyal izolasyon, cinsel sorunlar, intihar düşüncesi gibi çok sayıda ruh sağlığı probleminin görüldüğü bilinmektedir. Ayrıca stres psoriatik lezyonların ortaya çıkışında önemli bir etken olarak tanımlanmıştır.<sup>61</sup> Psoriasis varlığında ortaya çıkan ruhsal değişikliklerin mekanizmasının IL-1, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin yaptığı nöromodülatör etkiler olabileceği, özellikle depresif hastalıklara bu nöromodülasyonun aracılık ettiği düşünülmektedir.<sup>62</sup>

Yaşam kalitesinin psoriasis hastalarının %61'inde olumsuz olarak etkilendiği, bu oranın uzun hastalık süresi olanlarda ve kadın hastalarda daha yüksek olduğu gözlenmiştir.<sup>63</sup> Depresyon ve anksiyete bozuklukları psoriasis tanılı hastalarda en sık karşılaşılan psikiyatrik bozukluklardır. Psoriasis hastalarında depresyon %44, anksiyete bozuklukları

%55 oranında görülmektedir.<sup>62</sup> Depresyonun genç hastalarda, erkeklerde ve hastalığın daha şiddetli olduğu psoriasislilerde daha yüksek olduğu ve kaşıntının depresyon şiddeti üzerinde etkili olduğu belirtilmektedir.<sup>64</sup> Kliniğimizin de içinde yer aldığı ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmada yetişkin psoriasis hastalarında içselleştirilmiş damgalanmanın yüksek düzeyde olduğu, bu durumun psoriasis şiddeti, olumsuz yaşam kalitesi, genel sağlık ve ruhsal hastalıklar ile paralellik gösterdiği saptanmıştır. Vücudun görünür alanlarında lezyon varlığında, genital bölge tutulduğunda, artropatik ve invers psoriasisde içselleştirilmiş damgalanmanın daha belirgin olarak saptandığı belirtilmiştir.<sup>65</sup> Ayrıca psoriasis hastalarında alkol, sigara kullanımının da yüksek olduğu belirtilmektedir. Hem alkol hem de sigara kullanımının orta-şiddetli psoriasis hastalarında mortalitede artışa neden olabileceği de bildirilmektedir.<sup>66</sup> Epidemiyolojik çalışmalarda psoriasislilerde sigara alışkanlığının normal popülasyondan fazla olduğu, bu alışkanlığın, psoriasisin kronik seyrinin yaşam kalitesi üzerine olan olumsuz etkisinin doğal sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.<sup>67</sup> Fortes ve ark.<sup>68</sup> 818 psoriasis hastasında sigara içme oranını %65 olarak bildirmektedir. Bu oran kadınlarda %50, erkeklerde ise %75 olarak bulunmuştur. Günde 20'den fazla sigara içenlerde şiddetli psoriasis gelişme riskinin 10 kat arttığı saptanmıştır. Nikotinin psoriasis patogenezinde önemli rol oynayan IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-2 ve granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör gibi çeşitli sitokinlerin salgılanmasıyla hastalık şiddetini artırdığı bilinmektedir.<sup>69</sup> Alkol tüketimi ve alkolizm oranındaki artışın psoriasis şiddeti ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Alkol kullanma oranı değişmekle birlikte %17-30 gibi yüksek oranda bildirilmektedir.<sup>70</sup> Fazla alkol kullananlarda da psoriasis prevalansı artmış olarak tespit edilmiştir.<sup>15</sup> Psoriasis hastalarında intihar eğiliminin arttığı bildirilmektedir. İntihara eğilim yaratan risk faktörleri arasında genç yaşta olmak, eşlik eden başka psikiyatrik hastalık varlığı ve psoriasis şiddetinde artış gösterilmektedir.<sup>71</sup> Hem erkek hem de kadın psoriasis hastalarında cinsel işlev bozukluğu riskinin artmış olduğu bilinmektedir. Erkeklerde erektil disfonksiyon prevalansında artma gözlenmektedir.<sup>72</sup> Erektil disfonksiyonun, diğer komorbiditelerin (ateroskleroz, diaabetes mellitus, metabolik sendrom, sigara) varlığıyla birlikte psikososyal etkilerin ve yaşam tarzının bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Alkol kullanımının yüksek olduğu psoriasis hastalarında kullanılan ilaçların karaciğer toksisitesini artırabileceği, siroz, depresyon, anksiyete geliştirebileceği, kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayabileceği ve tedavi seçeneklerine yanıtın azalabileceği unutulmamalıdır. Metotreksat ve retinoidlerin libido kaybı ve erektil disfonksiyon yaratabileceği bildirildiğinden bu durumlarda kaçınılmalıdır.<sup>72</sup> Psoriasisin psikiyatrik komorbiditelerinin erken saptanmasına yönelik hastalara iki temel sorunun sorulması ve bunlara evet yanıtının alınması halinde hastaların psikiyatrik açıdan değerlendirilmek üzere yönlendirilmesi önerilmektedir. Bu iki sorunun; son bir ay içerisinde üzgün,

neşesiz, mutsuz ve umutsuz hissedip hissetmedikleri ve daha önceden zevk aldıkları şeyleri yapmaktan hiç/daha az zevk alıp almadıkları yönündeki sorular olduğu belirtilmektedir.<sup>73,74</sup>

### 3. Eşlik Eden Dermatolojik Hastalıklar

#### A. Otoimmün Hastalıklar

**Vitiligo:** Progresif melanosit hasarıyla karakterize, sentrifugal genişleme paternine sahip, sınırları belirgin depigmente yamalarla karakterize pigmentasyon bozukluğu olan vitiligo etiopatogenezinde otoimmünite, genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Stres, travma ve infeksiyon sorumlu olabilecek çevresel faktörlerdir. Vitiligo, psoriasis eşlik edebilen otoimmün bir hastalıktır. Psoriasis ve vitiligo birlikteliğinin tesadüfi olduğunu gösteren yayınların yanı sıra, immün aracılı inflamatuvar hastalığa sahip hastalarda benzer mekanizmalar ile bir başka immün aracılı inflamatuvar hastalığa yakınlık olduğu da çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>75,76</sup> Psoriasis hastalarında vitiligo gelişme riski 2 kat fazla iken; vitiligolu hastalarda psoriasis gelişme riski 3 kat fazla bulunmuştur.<sup>77</sup> İki hastalık, aynı hastada, farklı zamanlarda farklı alanlarda izlenebileceği gibi aynı alanda birlikte de izlenebilmektedir. Klinik olarak psoriyatik lezyonların iyileşirken yerinde Woronoff halkası olarak adlandırılan hipopigmentasyon bırakması vitiligo ile karışabilir. Bu durumda biyopsi yapılması önemlidir.<sup>78</sup> Psoriasis ve vitiligonun birlikte görülmesiyle ilgili çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Hücre aracılı immünopatogenez teorisinde Th1 ve Th17 yollarının aktivasyonunun hücresel yanıtı artırmasının her iki hastalıktan da sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Otoimmünite ve inflamasyona genetik yakınlık ise bir diğer teoridir.<sup>78,79</sup>

Psoriasis ve vitiligo birlikteliğinde sınırlı plaklara topikal kortikosteroidler, topikal kalsinörin inhibitörleri önerilebilir. Dirençli ve yaygın olgularda janus kinaz (JAK) inhibitörü tofasitinib ve dar bant ultraviyole B ışını (UVB) tedavisinin her iki hastalığı düzeltmede başarılı olduğu gösterilmiştir.<sup>77</sup> Psoriasis ve vitiligoya ait lezyonların aynı alanda gözleendiği durumlarda psoriyatik plak için verilen fototerapi sırasında vitiligo lezyonunda yanık gelişebileceğinden doz artışlarında dikkatli olunmalıdır.<sup>78</sup>

**Otoimmün büllöz hastalıklar:** Derideki spesifik antijenlere karşı dokuda ya da kanda otoantikörlerin varlığı ile karakterize deri ve/veya mukoza tutulumu ile seyreden hastalıklar grubudur. Psoriasisın otoimmün büllü hastalıklarla komplike olabileceği gerçeği uzun yıllardır bilinmektedir. Yine de patogenezdeki immün mekanizmanın nasıl tetiklendiği ve ne şekilde geliştiği tam anlamıyla aydınlatılamamıştır.<sup>80</sup> İki hastalık birlikteliğinden sorumlu olduğu düşünülen çeşitli teoriler bulunmaktadır. Psoriasis plaklarının başlattığı lokal inflamasyonun otoantikör oluşumuna sebep olarak epitop yayılma fenomeni de denen olaylar zincirini tetiklemesi öne sürülen teorilerden biridir.<sup>81</sup> Büllöz pemfigoidli hastalarda IL-17+ hücrelerin lezyonel deride ve serumda

daha yüksek oranda izlenmiş olması, psoriasis patogenezinde de büyük öneme sahip Th17 hücrelerinin büllöz pemfigoid ile komplike olmasına sebep olduğu düşünülen bir diğer teoridir.<sup>82</sup> Keratinositlerin ürettiği nötrofil kemoatraktanı olan IL-8'in nötrofil infiltrasyonuna sebep olması, nötrofillerce salgılanan matriks metalloproteinazlarla matriks proteinlerinin yıkıma uğraması ve dermoepidermal bileşkedeki antijenik epitoplara açığa çıkmasının psoriasis otoimmün büllü hastalık birlikteliğini açıkladığını belirten yayınlar da mevcuttur.<sup>81</sup> Psoriasisın anti-laminin  $\gamma$ 1 ile olan kuvvetli ilişkisi sebebiyle laminin yıkımının da patogeneizde önemli olduğunu gösteren çalışmalar vardır.<sup>83</sup> Şimdiye kadar yapılmış çalışmalar içerisinde pemfigus gelişen psoriasis hastalarında sıklıkla pemfigus foliaceus görüldüğü bildirilmiştir.<sup>69</sup> Yine 1985 pemfigus hastasıyla yapılmış bir başka çalışmada psoriasis, pemfiguslu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda izlenmiştir.<sup>84</sup> Psoriasisın büllöz pemfigoid ile birlikte ortaya çıkışı, pemfigusa göre 3 kat daha sık gözlenmektedir. Püstüler psoriasis ise daha çok büllöz pemfigoid ile birlikte seyretmektedir. Bu çalışmada hastaların %78,7'sinin daha önce fototerapi almadığı belirtilmiştir.<sup>85</sup> Yine Tayvan'da 51,800 psoriasis hastasıyla yürütülen çalışmada pemfigoid görülme oranı kontrol grubuna göre daha yüksek izlenmiştir.<sup>86</sup> Bu durumun tam tersi olarak otoimmün büllü hastalığa sahip hastalarda psoriasis gelişme riski de yüksektir.<sup>84</sup> Olgu bildirimlerinde psoriasis ile birlikteliği tanımlanan diğer otoimmün büllöz hastalıklar lineer IgA büllöz dermatozu, akkiz epidermolizis büllöza ve Hailey-Hailey hastalığıdır.<sup>83</sup>

Psoriasisın otoimmün büllü hastalıklarla birlikteliğinde büllöz hastalık için sıklıkla kullanılan sistemik steroidlere dikkat edilmelidir. Metotreksat ve siklosporin her iki durumu yönetmek için kullanılabilen tedavi seçenekleridir.

**Alopesi areata (AA):** Skar yapmayan saç kaybıyla karakterize, yuvarlak-oval şekilde alopesik yamalarla giden, tüm saçları veya tüm vücut kıllarını da tutabilen yaygın görülen inflamatuvar bir hastalıktır. Psikolojik stres gibi çevresel faktörler hastalık gelişiminde önemli rol oynamaktadır. AA'nın diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceği bilinmektedir.<sup>86-88</sup> Psoriasis ile birlikte görülebilen otoimmün bir hastalıktır. Psoriasis dermatolojik hastalıklar içerisinde patogenezindeki immün mekanizmaların en çok araştırıldığı ve veriye ulaşıldığı hastalıktır. IL-23, AA, psoriasis, vitiligo gibi birçok hastalık patofizyolojisinde önemlidir. IL-23 inhibisyonu psoriasisde başarıyla kullanılan ustekinumabın AA'da da başarıyla kullanılabileceği gösterilmiştir.<sup>89</sup>

Psoriasis, AA ile birlikte görüldüğünde sistemik steroid tedavisinde dikkatli olunmalıdır. Topikal takrolimus, psoralen ve ultraviyole A (PUVA), siklosporin, metotreksat, JAK inhibitörleri, ustekinumab tedavide kullanılabilecek seçeneklerdir.<sup>87-89</sup> Psoriasisde olduğu gibi AA patofizyolojisinin de aydınlatılmasıyla, immün mekanizmaları hedef alan daha etkili ve güvenilir ilaçlar gelecek tedavilerde yer alacaktır.

## B. Ekzamatöz Hastalıklar

**Seboreik dermatit:** Sağlı deri, yüz, presternal alanları tutan, eritemli, üzeri ince yağlı skuamla kaplı plaklarla karakterize, sık görülen, kronik bir egzamadır.<sup>90</sup> Etiyopatogenez ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Öne sürülen *Malassezia* teorisinde deride fırsatçı olarak bulunan *Malassezia* grubu mantarların çoğalması suçlanmıştır. Hiperproliferasyon teorisinin, immünolojik yolakların da patogenezde rol oynadığını gösteren kanıtlar mevcuttur. HIV pozitif hastalarda sıklıkla görülmesi bu teoriyi desteklemektedir. Erkek cinsiyette daha sıktır. Androjenik uyarının da etiyopatogenezde önemli bir rolü vardır.

Sebopsoriasis, psoriasis ve seboreik dermatitin belirtilerinin bir arada görüldüğü kliniklidir. Hastalığın egzamanın bir çeşidi mi, *Malassezia* çoğalmasının eşlik etmesinden ötürü mantar hastalığı mı, yoksa psoriasisin bir alt tipi mi olduğu konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur.<sup>91</sup> Ayrıca, seboreik dermatit psoriasise eşlik de edebilmektedir.<sup>92</sup>

Psoriasis, SD ile birlikte görüldüğünde tedavide ilk aşamada topikal keratolitikler, antifungaller, kortikosteroidler tercih edilebilir.<sup>90</sup> Dirençli olgularda topikal kalsinörin inhibitörleri başarıyla kullanılabilir.<sup>93</sup> Şiddetli olgularda dar bant UVB bir diğer tedavi seçeneğidir.<sup>94</sup>

**Allerjik kontakt dermatit:** Deriye temas eden çevresel allerjenlerle ortaya çıkan inflamatuvar bir hastalıktır. İrritan reaksiyonlardan farklı olarak derinin önceden allerjene karşı duyarlanmasını gerektiren T-hücre aracılı gecikmiş tipte bir hipersensitivite reaksiyonudur. Allerjik kontakt dermatit psoriasise eşlik edebilen bir hastalıktır. İki hastalık oluşumundaki farklı mekanizmalar sebebiyle hangi psoriasis hastasında allerjik kontakt dermatit gelişeceği bilinmemektedir.<sup>95</sup> Allerjik kontakt dermatit ve psoriasis sıklığının az olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra sıklığının arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>96-99</sup> Son çalışmalarda ise geçmişte gösterilen bu ters ilişkinin psoriasis hastalığının kendisiyle değil, allerjen spesifik immün yanıtın allerjenler arası farklılık göstermesiyle ilişkili olduğu kanıtlanmıştır.<sup>100</sup> Palmar ve/veya plantar tutulumun izlendiği psoriasis hastalarıyla yapılan bir çalışmada kontakt duyarlanmanın, palmoplantar tutulumu olmayan psoriasis hastalarından daha sık olduğu gösterilmiştir.<sup>101</sup>

Psoriasis ve allerjik kontakt dermatit birlikteliğinde allerjenlere karşı duyarlanma psoriyatik lezyonları artırıp, köbnerize ederek tedaviye dirençli hale getirebilmektedir. Yama testiyle allerjeni saptayıp hastayı bu allerjenlerden kaçınması yönünde eğitmek çok önemlidir. Topikal steroidler ilk aşamada denenebilir. Bu hastalarda metotreksatın iyi tolere edilen etkili bir sistemik tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir.<sup>102</sup>

**Liken simpleks kronikus (LSK):** Şiddetli kaşıntıya sebep olan, deride kronik değişikliklerin izlendiği plaklarla karakterize, nörodermatit olarak da bilinen bir hastalıktır. Hastalığın patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Altta yatan psikolojik faktörler sebebiyle

başlayan kaşıntıyla artan inflamatuvar mediatörlerin kaşıntıyı daha da attırması ve bu durumun kısır döngüye girmesinin hastalıktan sorumlu olduğu düşünülmektedir. LSK, psoriasis eşlik edebilen bir hastalıktır. İki hastalık arasındaki ilişki çift yönlü olabilmektedir. Psoriasis lezyonları kaşıntılı olduğunda üzerine LSK eklenebileceği gibi; LSK'daki kaşıntının psoriasis lezyonlarını köbnerizasyonla alevlendirebileceği belirtilmektedir. İki hastalığın birlikteliği likenifiye psoriasis veya psoriasis nörodermatitiformis olarak adlandırılmaktadır.<sup>103</sup>

Psoriasis ve liken simpleks kronikus birlikteliğinde kaşıntı ve lezyon alevlenmesi döngüsü tedaviyi zorlaştırmaktadır. Tedavide kaşıntının kesilmesine yönelik özellikle sedatif etkili anti-histaminiklerin kullanımı önemli bir basamaktır. Emosyonel stresin her iki hastalık için de tetikleyici olması sebebiyle stres yönetimi konusunda hastaların destek alması için yönlendirilmesi gerekmektedir. Kuruluk her iki hastalığı da tetikleyebileceğinden topikal emolyentlerin kullanımı önemlidir. Topikal steroidler ilk tedavi seçeneğidir. Sürekli kaşımaya bağlı deri bütünlüğü bozulduysa ve enfeksiyon şüphesi varsa topikal ve/veya sistemik antibiyotikler tedaviye eklenmelidir. Topikal kalsinörin inhibitörleri dirençli olgularda denenebilir. Fototerapi şiddetli olgular için, genital tutulum dışında kullanılabilir tedavi seçeneğidir.<sup>104,105</sup>

### C. Enfeksiyonlar

Psoriasis hastalarında bozulmuş bariyer fonksiyonu ve immün sistem regülasyon bozukluğu enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmaktadır. Hastalığın yaygın olduğu durumlarda kullanılan sistemik immünoşüpresifler ve biyolojik tedavi seçenekleri, inflamatuvar süreci baskılayarak hastalığı kontrol altına alsın da yarattığı immünoşüpresyon enfeksiyonlar için risk oluşturmaktadır. Ayrıca psoriasis hastalarının diyabet, kilo alımı ve obeziteye yatkın olması enfeksiyon riskini artırmaktadır. Psoriasisli hastalarda derinin bariyer fonksiyonunun bozulmasına bağlı sekonder bakteriyel enfeksiyonlar görüleceği gibi bazen hayatı tehdit edebilecek ciddi enfeksiyonlar da gelişebilmektedir. Selülit, HSV enfeksiyonları, fungal enfeksiyonlar, infektif artrit, viral enfeksiyonlar, tüberküloz, osteomyelit, menenjit, nekrotizan fasiit, ensefalit, influenza, septisemi, enterokolit, pyelonefrit, endokardit, divertikülit, üriner enfeksiyonlar, pnömoni, peritonit, apandisit, metisilin duyarlı ve dirençli stafilokoksik enfeksiyonlar, *Pseudomonas* ve *Clostridium difficile* enfeksiyonları psoriasisli hastalarda gösterilmiştir.<sup>106-109</sup> Psoriyatik tırnak tutulumu tırnak mantarı oluşumuna yatkınlık oluşturmaktadır.<sup>107</sup> Bir çalışmada onikomikoz, psoriasis hastalarında en sık görülen komorbidite sebebi olarak gösterilmiştir. Aynı çalışmada verruka plantaris de psoriasis komorbiditeleri arasında belirtilmiştir.<sup>108</sup>

Bu hastaların uygun gözlem, muayene ve tetkiklerinin yapılması ve gerekli durumlarda enfeksiyon hastalıklarıyla da konsülte edilmesi gereklidir. Hastaların hayat kalitesini artırmaya yönelik önlemler alınmalı ve tedavileri en uygun şekilde düzenlenmelidir.

## D. Kutanöz Maligniteler

Psoriasis hastalarının maligniteyle ilişkisi, hem hastalığın kendisinin maligniteye yatkınlık oluşturması, hem de tedavide kullanılan sistemik tedavi seçeneklerinin yaratmış olduğu yatkınlıktan kaynaklanmaktadır. Sıklıkla skuamöz hücreli karsinom (SHK) görülsede, bazal hücreli karsinom (BHK) da bildirilmektedir. Melanom riskinde artış gözlenmemiştir.<sup>59,110</sup> Metotreksat ve siklosporin kullanımı melanom dışı deri kanserleri için risk oluşturmaktadır. Daha önce alınan PUVA tedavilerinin metotreksat kullanan hastalarda SHK oluşumu için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.<sup>111</sup> Psoriyatik artritte metotreksat ve siklosporinin birlikte kullanılmasının melanom dışı deri kanserlerine yatkınlık yarattığı kanıtlanmıştır.<sup>112</sup> TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin SHK için risk oluştururken, BHK için risk oluşturmadığı gösterilmiştir.<sup>113</sup> TNF- $\alpha$  ve melanoma ilişkisine bakıldığında çelişkili sonuçlar vardır. Psoriasis immünopatogenez yolaklarını hedefleyen yeni biyolojik tedavi seçeneklerinin de uzun dönemde malignite üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Psoriasis, kronik bir hastalık olması sebebiyle, hastaların geçmişte birçok sistemik ilacı kullanmış olabileceği ihtimali göz önünde bulundurularak, düzenli ve ayrıntılı dermatolojik muayene yapılması, göze çarpan şüpheli lezyonlardan biyopsi alınarak değerlendirilmesi çok önemlidir. Deri kanserleri için genel koruyucu önlemlere de dikkat edilmelidir.

## 4. Eşlik Edebilen Diğer Hastalıklar

Çalışmalarla gösterilen ve artık kabul gören çok sayıda hastalığın psoriasis eşlik ettiği bilinmektedir. Ayrıca çalışma sonuçlarının nispeten çelişkili olduğu ve henüz az sayıda çalışmada yer verilen bazı hastalıkların da eşlik edebileceği belirtilmektedir. Bu hastalıklar kronik böbrek hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obstrüktif uyku apne sendromu, osteoporoz ve parkinsonizmdir. Bu hastalıkların psoriasis eşlik etmesinin nedeni olarak da yine patogenezde ortaya çıkan inflamatuvar mediatörler suçlanmaktadır.<sup>114</sup>

Sonuç olarak, psoriasis çok sayıda hastalıkla birlikte seyreden ve seyri sırasında birçok hastalığın oluşmasına zemin hazırlayan bir hastalıktır. Psoriasis şiddetini, tedavisinde kullanılan seçeneklerin belirlenmesini ve yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen bu hastalıklar açısından dikkatli olunmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır.

## Kaynaklar

1. El-Mongy S, Fathy H, Abdelaziz A, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: a potential association. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24:661-6.
2. Sanchez-Carazo JL, López-Estebarez JL, Guisado C. Comorbidities and health-related quality of life in Spanish patients with moderate to severe psoriasis: a cross-sectional study (Arizona study). J Dermatol. 2014;41:673-8.



3. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296:1735-41.
4. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000062.
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
6. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': A concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011;20:303-7.
7. Ghazizadeh R, Shimizu H, Tosa M, Ghazizadeh M. Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. *Int J Med Sci*. 2010; 7:284-9.
8. Wu JJ, Poon KY. Association of gender, tumor necrosis factor inhibitor therapy, and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:650-1.
9. Pirro M, Stingeni L, Vaudo G, et al. Systemic inflammation and imbalance between endothelial injury and repair in patients with psoriasis are associated with preclinical atherosclerosis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:1027-35.
10. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis*. 2007;190:1-9.
11. Tobin AM, Hughes R, Hand EB, Leong T, Graham IM, Kirby B. Homocysteine status and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis: a casecontrol study. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36:19-23.
12. Ozden HK, Polat M, Ozturk S, Bugdayci G. Assessment of subclinical cardiac damage in chronic plaque psoriasis patients: a case control study. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2016;1:126-32.
13. Shiba M, Kato T, Izumi T, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis: A cross-sectional patient-population study in a Japanese hospital. *J Cardiol*. 2019;73:276-9.
14. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:262-7.
15. Kalkan G. Psoriazide komorbiditeler: Psoriazisin sistemik hastalık olarak kabul edilmesi ve güncel yaklaşım. *Turkderm*. 2017;51:71-7.
16. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36:21-8.
17. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: S systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:654-62.
18. Owen JG, Reisin E. Anti-hypertensive drug treatment of patients with and the metabolic syndrome and obesity: A review of evidence, meta-analysis, post hoc and guidelines publications. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17:558.
19. Singh S, Young P, Armstrong AW. Relationship between psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review. *G Ital Dermatol Venereol*. 2016;151:663-77.
20. Aurangabadkar SJ. Comorbidities in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(Suppl 7):10-7.
21. Günaydın A, Aytimur D, Özdemir F. Psoriasis ve metabolik sendrom. *Turkderm*. 2014;48:95-9.
22. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: Epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:416-22.
23. Wolk K, Sabat R. Adipokines in psoriasis: an important link between skin inflammation and metabolic alterations. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17:305-17.
24. Campanati A, Ganzetti G, di Sario A, et al. The effect of etanercept on hepatic fibrosis risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and psoriasis. *J Gastroenterol*. 2013;48:839-46.

25. Gisondi P, Conti A, Galdo G, Piaserico S, De Simone C, Girolomoni G. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: A prospective cohort study. *Br J Dermatol.* 2013;168:1124-7.
26. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes.* 2012;2:54.
27. Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, et al. Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:31-44.
28. Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica.* 1986;172:298-304.
29. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol.* 2005;141:1527-34.
30. Zamboni S, Zanetti G, Grosso G, Ambrosio GB, Gozzetti S, Peserico A. Dietary behaviour in psoriatic patients. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1989;146:182-3.
31. De Menezes Ettinger JE, Azaro E, de Souza CA, et al. Remission of psoriasis after open gastric bypass. *Obes Surg.* 2006;16:94-7.
32. Duarte GV, Oliveira Mde F, Cardoso TM, et al. Association between obesity measured by different parameters and severity of psoriasis. *Int J Dermatol.* 2013;52:177-81.
33. Ni C, Chiu MW. Psoriasis and comorbidities: links and risks. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014;7:119-32.
34. Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol.* 2011;20:81-7.
35. Jin Y, Zhang F, Yang S, et al. Combined effects of HLA-Cw6, body mass index and waist-hip ratio on psoriasis vulgaris in Chinese Han population. *J Dermatol Sci.* 2008;52:123-9.
36. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:393-403.
37. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat.* 2008;19:5-21.
38. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Margolis DJ, Gelfand JM. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;148:995-1000.
39. Avci O, Caliskan S, Caliskan M. Erythema measurements may allow early diagnosis of diabetes mellitus in adult psoriatics. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:280-4.
40. Armstrong AW, Guérin A, Sundaram M, et al. Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:968-77.
41. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: Implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(Suppl 2):3-11.
42. Farrokhi F, Taylor HC, McBride NM. Etanercept-induced hypoglycemia and improved glycemic control in a patient with type 2 diabetes. *Endocr Pract.* 2011;17:306-7.
43. Malhotra A, Shafiq N, Rajagopalan S, Dogra S, Malhotra S. Thiazolidinediones for plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Med.* 2012;17:171-6.
44. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of studies. *J Hypertens.* 2013;31:433-42.
45. Kim HN, Han K, Song SW, Lee JH. Hypertension and risk of psoriasis incidence: An 11-year nationwide population-based cohort study. *PLoS One.* 2018;13:e0202854.
46. Armstrong AW, Lin SW, Chambers CJ, Sockolov ME, Chin DL. Psoriasis and hypertension severity: results from a case-control study. *PLoS One.* 2011;6:e18227.
47. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013;168:486-95.

48. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2001;303:33-9.
49. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25:529-34.
50. Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2018;154:1417-23.
51. Yates VM, Watkinson G, Kelman A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol*. 1982;106:323-30.
52. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:805-21.
53. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:377-90.
54. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:656-62.
55. Prussick RB, Miele L. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a consequence of systemic inflammatory burden? *Br J Dermatol*. 2018;179:16-29.
56. Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol*. 2003;139:1425-9.
57. Boffetta P, Gridley G, Lindelöf B. Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. *J Invest Dermatol*. 2001;117:1531-7.
58. Kimball AB, Schenfeld J, Accortt NA, Anthony MS, Rothman KJ, Pariser D. Incidence rates of malignancies and hospitalized infectious events in patients with psoriasis with or without treatment and a general population in the U.S.A. 2005-09. *Br J Dermatol*. 2014;170:366-73.
59. Reddy SP, Martires K, Wu JJ. The risk of melanoma and hematologic cancers in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:639-47.
60. Lee JW, Jung KJ, Kim TG, et al. Risk of malignancy in patients with psoriasis: a 15-year nationwide population-based prospective cohort study in Korea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:2296-304.
61. Wu JJ, Feldman SR, Koo J, Marangell LB. Epidemiology of mental health comorbidity in psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2018;29:487-95.
62. Russo PA, Ilchef R, Cooper AJ. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. *Australas J Dermatol*. 2004;45:155-9.
63. Jankowiak B, Sekmistrz S, Kowalewska B, Niczyporuk W, Krajewska-Kula E. Satisfaction with life in a group of psoriasis patients. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013;30:85-90.
64. Gupta MA, Gupta AK, Kirkby S, et al. Pruritus in psoriasis. A prospective study of some psychiatric and dermatologic correlates. *Arch Dermatol*. 1988;124:1052-7.
65. Alpsy E, Polat M, Fettahoglu-Karaman B, et al. Internalized stigma in psoriasis: A multicenter study. *J Dermatol*. 2017;44:885-91.
66. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 1999;135:1490-3.
67. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*. 2005;125:61-7.
68. Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol*. 2005;141:1580-4.

69. Yanagita M, Kobayashi R, Kojima Y, Mori K, Murakami S. Nicotine modulates the immunological function of dendritic cells through per-oxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  upregulation. *Cell Immunol.* 2012;274:26-33.
70. Kirby B, Richards HL, Mason DL, Fortune DG, Main CJ, Griffiths CE. Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;158:138-40.
71. Liang SE, Cohen JM, Ho RS. Psoriasis and suicidality: A review of the literature. *Dermatol Ther.* 2019;32:e12771.
72. Goulding JM, Price CL, Defty CL, Hulangamuwa CS, Bader E, Ahmed I. Erectile dysfunction in patients with psoriasis: increased prevalence, an unmet need, and a chance to intervene. *Br J Dermatol.* 2011;164:103-9.
73. Radtke MA, Mrowietz U, Feuerhahn J, et al. Early detection of comorbidity in psoriasis: recommendations of the national conference on healthcare in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13:674-90.
74. Ergün T. Psoriasisli Hastaya Yaklaşım. *Turk J Dermatol.* 2015;3:132-7.
75. Sharma N, Koranne RV, Singh RK. Psychiatric morbidity in psoriasis and vitiligo: A comparative study. *J Dermatol.* 2001;28:419-23.
76. Sharquie KE, Salman HA, Yaseen AK. Psoriasis and vitiligo are close relatives. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:341-5.
77. Yen H, Chi CC. Association between Psoriasis and Vitiligo: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20:31-40.
78. Langley AR, Manley P, Asai Y. A Case of Colocalized Vitiligo and Psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2016;20:150-2.
79. Sawchuk M, Spano F, Loo WJ, Guenther L. The coexistence of psoriasis and vitiligo: a review. *J Cutan Med Surg.* 2012;16:300-5.
80. Dainichi T, Kabashima K. Interaction of Psoriasis and Bullous Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:222.
81. Chan LS, Vanderlugt CJ, Hashimoto T, et al. Epitope spreading: lessons from autoimmune skin diseases. *J Invest Dermatol.* 1998;110:103-9.
82. Arakawa M, Dainichi T, Ishii N, et al. Lesional Th17 cells and regulatory T cells in bullous pemphigoid. *Exp Dermatol.* 2011;20:1022-4.
83. Dainichi T, Koga H, Tsuji T, et al. From anti-p200 pemphigoid to anti-laminin gamma1 pemphigoid. *J Dermatol.* 2010;37:231-8.
84. Kridin K, Bergman R. Association between bullous pemphigoid and psoriasis: A case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:370-2.
85. Ohata C, Ishii N, Koga H, et al. Coexistence of autoimmune bullous diseases (AIBDs) and psoriasis: A series of 145 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:50-5.
86. Tsai TF, Wang TS, Hung ST, et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *J Dermatol Sci.* 2011;63:40-6.
87. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. The Changing Landscape of Alopecia Areata: The Therapeutic Paradigm. *Adv Ther.* 2017;34:1594-1609.
88. Triyankulsri K, Suchonwanit P. Role of janus kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:2323-35.
89. Guttman-Yassky E, Ungar B, Noda S, et al. Extensive alopecia areata is reversed by IL-12/IL-23p40 cytokine antagonism. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:301-4.
90. Dessinioti C, Katsambas A. Seborrhic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31:343-51.
91. Kieffer M, Bergbrant IM, Faergemann J, et al. Immune reactions to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic and seborrhic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:739-42.

92. Sticherling M. Psoriasis capitis and seborrheic eczema of scalp diseases. *Hautarzt*. 2017;68:457-65.
93. Wong E, Kurian A. Off-Label Uses of Topical Calcineurin Inhibitors. *Skin Therapy Lett*. 2016;21:8-10.
94. Pirkhammer D, Seeber A, Hönigsmann H, Tanew A. Narrow-band ultraviolet B (ATL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrheic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2000;143:964-8.
95. Quaranta M, Eyerich S, Knapp B, et al. Allergic contact dermatitis in psoriasis patients: typical, delayed, and non-interacting. *PLoS One*. 2014;9:e101814.
96. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:982-6.
97. Fedler R, Strömer K. Nickel sensitivity in atopics, psoriatics and healthy subjects. *Contact Dermatitis*. 1993;29:65-9.
98. Krupashankar DS, Manivasagam SR. Prevalence and relevance of secondary contact sensitizers in subjects with psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2012;3:177-81.
99. Clark AR, Sherertz EF. The incidence of allergic contact dermatitis in patients with psoriasis vulgaris. *Am J Contact Dermat*. 1998;9:96-9.
100. Claßen A, Buhl T, Schubert S, et al. The frequency of specific contact allergies is reduced in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2019;180:315-20.
101. Žužul K, Kostović K, Čeović R, Ljubojević Hadžavdić S. Contact hypersensitivity in patients with psoriasis. *Contact Dermatitis*. 2018;78:287-9.
102. Patel A, Burns E, Burkemper NM. Methotrexate use in allergic contact dermatitis: a retrospective study. *Contact Dermatitis*. 2018;78:194-8.
103. Koo J, Lee CS. *Psychocutaneous Diseases*. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby, Elsevier; 2008.p.111.
104. Dattola A, Silvestri M, Bennardo L, et al. Update of calcineurin inhibitors to treat inverse psoriasis: A systematic review. *Dermatol Ther*. 2018;31:e12728.
105. Porter WM, Bewley A, Dinneen M, et al. Nodular lichen simplex of the scrotum treated by surgical excision. *J Dermatol*. 2001;144:915-6.
106. Hsu DY, Gordon K, Silverberg JI. Serious infections in hospitalized patients with psoriasis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:287-96.
107. Rigopoulos D, Papanagiotou V, Daniel R 3rd, Piraccini BM. Onychomycosis in patients with nail psoriasis: a point to point discussion. *Mycoses*. 2017;60:6-10.
108. Zander N, Schäfer I, Radtke M, Jacobi A, Heigel H, Augustin M. Dermatological comorbidity in psoriasis: results from a large-scale cohort of employees. *Arch Dermatol Res*. 2017;309:349-56.
109. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol*. 2017;177:47-62.
110. Asgari MM, Ray GT, Geier JL, Quesenberry CP. Malignancy rates in a large cohort of patients with systemically treated psoriasis in a managed care population. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:632-8.
111. Geller S, Xu H, Lebwohl M, Nardone B, Lacouture ME, Kheterpal M. Malignancy Risk and Recurrence with Psoriasis and its Treatments: A Concise Update. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:363-75.
112. Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Photochemotherapy Follow-up Study*. *Cancer*. 1994;73:2759-64.
113. Raaschou P, Simard JF, Asker Hagelberg C, Askling J; ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *BMJ*. 2016;352:262.
114. Machado-Pinto J, Diniz Mdos S, Bavoso NC. Psoriasis: new comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2016;91:8-14.





## PSORIASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### A. YEREL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

- I. SALİSİLİK ASİT
- II. NEMLENDİRİCİLER
- III. KATRAN
- IV. ANTRALİN
- V. TOPIKAL KORTİKOSTEROİDLER
- VI. D VİTAMİNİ ANALOGLARI
- VII. TAKROLİMUS VE PİMEKROLİMUS
- VIII. TAZAROTEN

### B. FOTO (KEMO) TERAPİ SEÇENEKLERİ

- I. ULTRAVİYOLE B (GENİŞ VE DAR BANT)
- II. PSORALEN VE ULTRAVİYOLE A (YEREL VE SİSTEMİK)
- III. HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ

### C. SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

#### I. GELENEKSEL TEDAVİLER VE DİĞERLERİ

1. METOTREKSAT
2. SİKLOSPORİN
3. ASİTRETİN
4. FUMARİK ASİT
5. APREMİLAST

#### II. BİYOLOJİKLER

1. BİYOLOJİK TEDAVİYE ALINACAK HASTALARIN HAZIRLANMASI
2. TNF- $\alpha$  İNHİBİTÖRLERİ
  - 2.1. ETANERSEPT
  - 2.2. İNFLİKSİMAB
  - 2.3. ADALİMUMAB
  - 2.4. SERTOLİZUMAB PEGOL
3. IL-17 İNHİBİTÖRLERİ
  - 3.1. SEKUKİNUMAB
  - 3.2. İKSEKİZUMAB
  - 3.3. BRODALUMAB
4. IL-23 İNHİBİTÖRLERİ  
(USTEKİNUMAB, GUSELKUMAB, RİSANKİZUMAB, TİLDRAKİZUMAB)
5. BİYOENZERLER

#### III. GELECEKTEKİ TEDAVİLER

#### IV. DİĞERLERİ





# PSORİASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

## A. YEREL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### I. SALİSİLİK ASİT

İBRAHİM HALİL YAVUZ, GÖKNUR ÖZAYDIN YAVUZ

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

#### Giriş

Salisilik asit, antik zamanlardan beri herbal tedavi olarak kullanılan söğüt kabuğu olup iki hidroksi benzoik asit içerir. İlk olarak 1838 yılında tanımlanmış olan salisilik asit, 1885 yılında sentetik olarak büyük ölçekte üretilmeye başlanmıştır. Bilinen en eski keratolitik ilaçlardandır.<sup>1</sup>

#### Yapısı ve Özellikleri

Salisilik asitin orto izomeri farmakolojik olarak aktif olan komponentidir. Dermato terapötik etkiler sadece serbest asidin topikal uygulamaları ile meydana gelir; esterleri ve tuzları perkütan veya internal ajanlar olarak daha etkilidir. Genellikle uygulanan konsantrasyonlar %0,5-60 arasındadır.<sup>2</sup>

#### Mekanizması

Topikal salisilik asit iki farklı yol ile etkisini göstererek psoriasis plaklarındaki skuamlanmayı azaltır. Birinci basamakta keratinositler arasında hücrelerarası bağları gevşetir. İkinci basamakta stratum korneumda pH değerini düşürerek hidrasyon ve yumuşamayı sağlar.<sup>1</sup> Özellikle kalın skuamlı psoriasis plaklarında çok etkilidir. Skuamları azaltması ve penetrasyonu artırması nedeniyle diğer topikal tedavi seçeneklerinin etkisini artırmak için, onlarla birlikte kullanılır. Topikal salisilik asitin foto duyarlandırıcı etkisi de vardır. Bu nedenle fototerapiden önce salisilik asit tedavisi önerilmemektedir.<sup>3</sup> Salisilik asit %0,3'ün üstündeki konsantrasyonlarında özellikle gram negatiflere karşı bakteriyostatik ve bakterisidal etki gösterir.<sup>3</sup>

#### Histopatolojik Etkiler

Salisilik asit çeşitli konsantrasyonlarda (%2-12) ve parafin baz (%2-10) içinde deriye uygulandığında histolojik değerlendirmelerde asit formun (%2) stratum korneumu

daha fazla inceltiği belirlenmiştir. Elektron mikroskopik değerlendirmelerde epidermal irritasyon saptanmamış ve salisilik asitin hücrelerarası maddeyi zayıflatarak deskuamasyona sebep olduğu gösterilmiştir.<sup>4</sup>

Krochmal ve ark.<sup>5</sup> %2'lik salisilik asit ile birlikte dört farklı kortikosteroidi (hidrokortizon, desoksümetazon, triamsinolon, flusinonid) topikal olarak uygulaması ve salisilik asitin bu moleküllerin penetrasyonunu artırdığını göstermiştir.

## Klinik Kullanım

Salisilik asit skuamaları azaltmak amacıyla stratum korneumun kalınlaştığı birçok durumda uygulanabilmektedir. Tipik olarak kullanılan alanlar; saçlı deri, yüz, el ve ayaklardır. Nadiren gövdede kullanılır. Bu alanda göreceli olarak irritandır. Yine bu özelliğinden ötürü mukozalar, genital bölge ve göz çevresinde kullanımından sakınmak gerekir.<sup>1,3</sup>

Klinik kullanımda salisilik asidin bazı önemli avantajları vardır:<sup>1,3</sup>

1. Düşük konsantrasyonlarda iyi tolere edilir.
2. Hemen hemen bütün geleneksel kremler ile birlikte kullanılabilir. Bu moleküllerin emilim ve etkinliğini artırır.
3. Salisilik asit ile ilgili klinisyenlerin deneyimi fazladır.
4. Belirgin duyarlanma yapmaz.
5. Salisilik asitin avantajlarının yanı sıra bazı dezavantajları da bulunur.<sup>1,3</sup>
6. Sistemik emilim ile çocuklarda böbrek ve karaciğer hasarına neden olabilir.
7. Dar bant ultraviyole b ışınlarının emilimini engeller.
8. Yüksek konsantrasyonlarda irritasyon ve maserasyon yapabilir.
9. Diğer topikal tedavi seçeneklerinin toksik etkisini artırabilir.
10. Kalsipotriolün etkisini azaltır.

Salisilik asitin şampuan, saç losyonu ve merhem formları vardır.<sup>1</sup> Genel olarak günde 1 kez kullanılmaları önerilir. Sistemik toksik etki olasılığı nedeniyle oral salisilatlarla birlikte kullanılmaları önerilmez. Yine geniş vücut yüzey alanlarına (>%20) uygulanmamalıdır. Karaciğer veya böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda da benzer toksik etki riski nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır. Sistemik emilim ve toksik etki riski çocuklarda daha yüksek olduğundan bu yaş grubunda kullanımlarından olabildiğince kaçınılmalıdır.

Kortikostroidler ile kombine kullanılmaları gerektiğinde kalın ve skuamlı plakların tercih edilmesi gerekir. Eğer fototerapi ile birlikte kullanılacaksa salisilik asit uygulaması fototerapiden sonra yapılmalıdır.<sup>1,3</sup>

## Klinik Çalışmalar

Salisilik asit tek başına psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Kircik<sup>6</sup> %6'lık salisilik asitin saçlı deri psoriasisinde oldukça etkili olduğunu ve Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) değerlerinde önemli düşüşler yaptığını bildirmiştir. Randomize çift kör bir çalışmada %6 salisilik asit ile %20 alfa hidroksi asit/polihidroksi asit tedavisi karşılaştırılmış ve her iki topikal tedavinin skuam, eritem ve indürasyonda belirgin düzelleme gösterdiği saptanmıştır. Hekimin global değerlendirmesi sonuçları her iki seçenek için de benzer bulunmuştur. Fakat bu çalışmada etkilenen alanın boyutu değerlendirilmemiştir.<sup>7</sup> Başka bir çalışmada 30 şiddetli saçlı deri psoriasisli hastaya 3-6 hafta boyunca %6 salisilik asit tedavisi verilmiştir. Sonuçta hastaların %65-90'ında iyileşme saptanmıştır. Yan etki olarak kuruluk, batma ve üç hastada irritasyon saptanmıştır.<sup>8</sup>

Salisilik asit ile yapılan kombine tedaviler de mevcuttur. Nolting ve Hagemeyer<sup>9</sup> 100 hastada %2 salisilik asit ve %0,05 betametazon kombine tedavisi ile tek başına betametazonun etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, 3 hafta süreyle uygulanan kombinasyon tedavisiyle %100, tek başına betametazon ile %76 oranında cevap almışlardır. Bu çalışmada tedavilerle ilgili yan etki bildirilmemiştir. Yapılan diğer bir çalışmada toplam 359 hastada %5 salisilik asit ile %0,1 mometazon furoat merhem tedavisi, tek başına mometazon furoat tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Tedavi sonunda PAŞİ ve dermatoloji yaşam kalitesindeki düzelmeler kombine tedavide daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Bu çalışmada sadece bir hastada irritasyon gelişmiştir.<sup>10</sup> Koo ve ark.<sup>11</sup> randomize çalışmasında 341 orta ve şiddetli psoriasis hastasına 3 hafta boyunca mometazon furoat tek başına ve salisilik asit ile kombine olarak verilmiştir. Tedavi sonunda kombine tedavinin daha etkili olduğu gösterilmiştir. Benzer bir çalışmada 408 hasta randomize olarak aynı moleküller ile karşılaştırılmış ve kombine tedavinin daha üstün olduğu gösterilmiştir.<sup>12</sup> Kalsipotriol ve betametazon kombinasyonu ile kömür katranı ve salisilik asit kombinasyon tedavileri karşılaştırılmış. Bu çalışma sonucunda PAŞİ değerleri ve iyileşme oranları benzer bulunmuş ve sonuçta bu iki tedavinin birbirine üstünlüğünün olmadığı belirtilmiştir.<sup>13</sup> Kalsipotriol ile kömür katranı ve salisilik kombinasyon tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışmada 60 hafif ve orta şiddetli psoriasis hastası değerlendirilmiştir. Sekiz hafta sonunda kalsipotriolün daha iyi klinik yanıtının olduğu ve kozmetik olarak daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir.<sup>14</sup> Psoriasis vulgarisli hastalarda 308 nanometre ekzimer lazer ve flumetazon/salisilik asit kombinasyon tedavisi araştırılmış ve kombine tedavinin etkili olduğu ve verilen total lazer dozunun daha düşük olması nedeniyle tek başına lazer tedavisinden üstün olduğu belirtilmiştir.<sup>15</sup>

## Yan Etkiler

Yapılan çalışmalarda salisilik asidin akut ve kronik toksisitesinin sınırlı olduğu gösterilmiştir. Semptomları ağızda yara, baş ağrısı, merkezi sinir sistemi semptomları, metabolik asidoz, kusma, bulantı, tinnitus ve hiperventilyasyondur. Bu semptomlar vücut yüzey alanının %20'sinden fazla kullanımında ve uzun süre kullanımlarında ortaya çıkmaktadır.<sup>1,3,16</sup> On iki yaş altı çocuklarda renal ve hepatik bozukluklar yapabilir. Lokal iritasyon, yanma, kuru deri, kontakt dermatit ve deride soyulma görülmektedir. Geçici telogen effluvium yapabilir.<sup>1</sup> Yapılan bir çalışmada 1966 ile 2014 yılları arasında topikal salisilik asit kullanımına toksik etki; 13 psoriasis, 8 iktiyoz, 2 tinea imbricata, 1 eritrodermi, 1 seboreik dermatit olgusunda saptanmıştır. Toksikite uygulamadan sonra 1-2 gün içerisinde görülmüştür. Psoriasisli 2 olguda koma ve ölüm saptanmıştır. Bu olgular incelendiğinde %10 konsantrasyonda vücudun %80'inden fazlasına uygulandığı görülmüştür. Ayrıca neonatal olgularda %1-2 konsantrasyonlarda olsa bile vücudun geniş alanlarına uygulandığında toksisiteye sebep olduğu görülmüştür.<sup>16</sup>

## Gebelik ve Laktasyon

Avusturalya psoriasis grubu tarafından belirtilen konsesusa göre salisilik asidin gebelik döneminde kullanımıyla ilgili veri yoktur ve bu nedenle gebelik kategorisi bilinmemektedir. Emzirme dönemiyle ilgili olarak süte geçebildiği için Reye sendromuna sebep olabileceğinin unutulmaması ve kullanılacaksa günde 20 gramı geçmemesi gerektiği vurgulanmıştır. Genel hasta kullanımı içinde konsantrasyonun %3'den az ve haftada en fazla 100 gram kullanılması gerektiği bildirilmiştir.<sup>17</sup>

## Sonuç

Salisilik asit plak psoriasisde skuamaları yumuşatmak ve uzaklaştırmak amacıyla çok uzun yıllar boyunca kullanılmıştır. Günümüzde tek başlarına etkinlikleri sınırlı olduğu için daha çok diğer yerel tedavi seçeneklerinin etkinliğini artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Klinik pratikte diğer önemli kullanım alanı ise plak psoriasisin başlangıç tedavisinde skuamaları azaltmak içinde birkaç gün süreyle uygulanmalarıdır.

## Kaynaklar

1. Leibold M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol.* 1999;38:16-24.
2. Weirich EG. Dermatopharmacology of salicylic acid. I. Range of dermatotherapeutic effects of salicylic acid. *Dermatologica.* 1975;151:268-73.
3. Jacobi A, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2015;5:1-18.
4. Davies M, Marks R. Studies on the effect of salicylic acid on normal skin. *Br J Dermatol.* 1976;95:187-92.
5. Krochmal L, Wang JCT, Patel B, Rodgers J. Topical corticosteroid compounding: effects on physiochemical stability and skin penetration rate. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21:979-84.

6. Kircik L. Salicylic Acid 6% in an ammonium lactate emollient foam vehicle in the treatment of mild-to-moderate scalp psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2011;10:270-3.
7. Akamine KL, Gustafson CJ, Yentzer BA, et al. A double-blind, randomized clinical trial of 20% alpha/poly hydroxy acid cream to reduce scaling of lesions associated with moderate, chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2013;12:855-9.
8. Going SM, Guyer BM, Jarvie DR, Hunter JA. Salicylic acid gel for scalp psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 1986;11:260-2.
9. Nolting S, Hagemeyer HH. Therapie erythrosquamöser Dermatosen. Betamethason-Dipropionat plus Salizylsäure im Vergleich zu Betamethason-Dipropionat-Lösung. *Fortschr Med.* 1983;101:1679-83.
10. Tiplica GS, Salavastru CM. Mometasone furoate 0.1% and salicylic acid 5% vs. mometasone furoate 0.1% as sequential local therapy in psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:905-12.
11. Koo J, Cuffie CA, Tanner DJ, et al. Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a multicenter study. *Clin Ther.* 1998;20:283-91.
12. Katz HI, Tanner DJ, Cuffie CA, et al. A comparison of the efficacy and safety of the combination mometasone furoate 0.1%/salicylic acid 5% ointment with each of its components in psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 1998;9:151-6.
13. Khandpur S, Sahni K. An open label prospective randomized trial to compare the efficacy of coal tar-salicylic Acid ointment versus calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment in the treatment of limited chronic plaque psoriasis. *Indian J Dermatol.* 2014;59:579-83.
14. Singh P, Gupta S, Abidi A, Krishna A. Comparative evaluation of topical calcipotriol versus coal tar and salicylic acid ointment in chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2013;12:868-73.
15. Dong J, He Y, Zhang X, Wang Y, Tian Y, Wang J. Clinical efficacy of flumetasone/salicylic acid ointment combined with 308-nm excimer laser for treatment of psoriasis vulgaris. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2012;28:133-6.
16. Madan RK, Levitt J. A review of toxicity from topical salicylic acid preparations. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:788-92.
17. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol.* 2018;59:86-100.

# PSORIASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

## A. YEREL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### II. NEMLENDİRİCİLER

SERAP GÜNEŞ BİLGİLİ, GÖKNUR ÖZAYDIN YAVUZ

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

Nemlendiriciler psoriasis tedavisinde tedaviye yardımcı olarak sık kullanılan tedavi seçenekleridir. Psoriasisde nemlendirici kullanımının amaçları stratum korneumun hidrasyonu, hiperkeratotik derinin deskuamasyonu, kaşıntının giderilmesi, deri bariyerinin onarımı, topikal olarak uygulanan antipsoriyatik ilaçların emilimlerinin artırılmasına katkı sağlamaktır.<sup>1</sup> Nemlendirici kullanımı derinin bariyer fonksiyonunu iyileştirerek psoriasisin alevlenmelerini azaltabilir.<sup>2</sup>

#### Etki Mekanizması

Nemlendiriciler, hiperproliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozisin düzenlenmesine yardımcı olur.<sup>3</sup> Bariyer fonksiyonunu artıran antiinflamatuvar etkileri vardır. Koebner fenomenini baskılamakta yardımcı olur.<sup>4</sup> Ayrıca epidermal turnover oranını yavaşlatabilirler.<sup>3</sup> Derinin daha derin kısımlarından suyun buharlaşmasını engelleyen kapatıcı bir tabaka oluşturarak stratum korneumun rehidrasyonunu sağlarlar. Doğal nemlendirici faktörlerin uygulanması stratum korneumun su tutma kapasitesinde bir artışa neden olur. Ayrıca topikal kortikosteroidlerin deriye penetrasyonunu artırarak etkinliklerini artırır.<sup>1,2</sup> Tedavi arası dönemlerde nemlendiricilerin kullanımı deri kuruluşunu engelleyerek relaps gelişmesini geciktirir.<sup>5</sup> Nemlendirici olarak kullanılan vazelin bozulmuş deri bariyerinin onarımını sağlarken, araşidonik asit metabolizmasını inhibe ederek inflamatuvar sitokin yapımının azalmasını da sağlar.<sup>6</sup>

Nemlendiriciler diğer kremlerden ve losyonlardan daha fazla yağ ve daha az su içerir. Çoğu nemlendirici ürün, temel olarak hidrofilik nemlendirici bileşenler için bir çözücü işlevi gören sudan (%65-85) oluşur. Su uygulama sırasında ve uygulamadan kısa bir süre sonra buharlaşarak cildin nem içeriğini geri kazanmaya yardımcı olan lipit bileşenlerini geride bırakır.<sup>7</sup>

Fototerapi tedavisinden önce nemlendirici kullanımı tartışmalı olup su içinde yağ şeklinde nemlendiricilerin fototerapi öncesinde kullanıldığında ultraviyole (UV) A ışığı

veya UVB ışığının penetrasyonunu arttırdığı ve böylece fototerapinin etkinliğini arttırdığı gösterilirken, çoğu çalışmada vazelinin ultraviyole ışığının deriye penetrasyonunu bloke edici etkileri olduğu gösterilmiştir.<sup>8,9</sup> Nemlendiricilerin fototerapi ile birlikte kullanımında zamanlama önemlidir. Fototerapi tedavisinden önce nemlendirici kullanımın amacı, psoriyatik plaklardan UV'nin penetrasyonunu artırmak ve UV'nin yansımaları önlemektir. Bu amaçla kullanılacak nemlendiricinin UV geçişini bloke etmeyecek özellikte sıvı kıvamlı olması gerekmektedir. Bu amaçla en çok mineral yağ veya gliserol kullanılmaktadır. Genellikle UV tedavisinden birkaç dakika öncesinde uygulanmalıdır.<sup>10</sup> Nemlendiriciler ve UV'nin beraber kullanılması ayrıca UV'nin deriyi kurutucu etkilerinden deriyi korumaktadır.<sup>11</sup> Topikal vazelin, baz krem, gliserin ve zeytinyağının UVB geçişine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada UVB tedavisinden hemen önce beyaz vazelin ve baz krem uygulamasının UVB'yi bloke edici etkileri olduğu gözlenirken gliserin ve zeytinyağının fototerapiden önce kullanılmasının UVB'yi bloke edici herhangi bir etkisi olmadığı görülmüştür.<sup>12</sup>

Plak psoriasis ve saçlı deri psoriasisinde düzenli nemlendirici kullanımı fissür, skuam ve kaşıntıyı azaltır, diğer topikal ajanların penetrasyonunu artırır.<sup>2,13</sup>

**Etkinlik:** Psoriasis tedavisinde nemlendiriciler monoterapi olarak değil, topikal ve sistemik tedavi ile birlikte adjuvan tedavi olarak tercih edilirler.<sup>3</sup>

Nemlendiriciler; krem, merhem, losyon, banyo yağları gibi birçok farklı formda bulunur.<sup>6</sup> Sıvı kremler sabun yerine kullanılabilir.<sup>5</sup> Krem ve merhemler daha kalın ve daha oklüzif bir tabaka oluşturarak daha etkili olmalarından dolayı losyonlara göre daha çok tercih edilir.<sup>6,14</sup> Merhemler aşırı kuru, kalınlaşmış veya hassas deri için daha uygundur ve geceleri kullanılabilir. Daha hafif, daha az yağlı kremler veya losyonlar ise gündüz kullanımı için idealdir. Kremler, merhemler veya losyonlar derinin dehidratasyonunu engellemek için sık aralıklarla kullanılmalıdır.<sup>3</sup>

Psoriasisde hangi nemlendiricilerin daha etkili olduğunu gösteren karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır. Genellikle kontrol grupsuz ve randomize olmayan az sayıda hasta ile yapılmış çalışmalar mevcuttur.<sup>15,16</sup> Topikal steroid çalışmalarında bir kontrol grubu olarak kullanıldığında sadece kortikosteroid kullanımına göre nemlendiricilerle birlikte kortikosteroid kullanımının daha etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>17-19</sup>

En sık kullanılan nemlendiriciler, vazelin, sıvı parafin ve mineral yağlardır.<sup>3</sup> Nemlendirici olarak kullanılan ürenin proteolitik, keratolitik, nemlendirici, higroskopik, penetrasyon artırıcı, epidermis inceltici ve antipruritik etkiler gösterdiği bilinmektedir.<sup>1</sup> Psoriasisde üre kullanımının keratolitik etkisinin yanı sıra epidermal hiperproliferasyonu azalttığı ve hücre diferansiyasyonunu artırdığı gösterilmiştir.<sup>20</sup> Yüksek konsantrasyonda topikal üre kullanımı lipid biyosentezini de artırabilir.<sup>21</sup> Tedavi öncesi veya eş zamanlı üre kullanımı diğer topikal tedavilerin etkinliğini de artırabilir. Üre iyi tolere edilen bir topikal tedavi ajanıdır, üre kullanımına bağlı sistemik yan etki bildirilmemiş olup, en sık görülen yan

etki deride hafif irritasyondur.<sup>22</sup> Güvenli olması nedeniyle üre içeren nemlendiriciler juvenil psoriasisde adjuvan tedavisinde standart olarak tercih edilir.<sup>23</sup> Ülkemizde %2, %4 ve %10 konsantrasyonlarda nemlendirici losyon, krem ve emülsiyon formunda bulunmaktadır.

Orta-hafif şiddetli plak psoriasisde aloe vera jel ile yapılan plasebo kontrollü randomize iki çalışmadan birinde plaseboya kıyasla etkinlik gözlenirken, diğerinde plaseboyla karşılaştırıldığında hiçbir fayda gözlenmemiştir.<sup>24,25</sup>

**Yan etkiler:** Nemlendiriciler genellikle iyi tolere edilmekle birlikte iritan dermatit, alerjik kontakt dermatit, koku (fragrance) alerjisi veya diğer bileşenlere alerji, yanma, kozmetik akne ve pigmentasyon bozuklukları gibi yan etkilere neden olabilirler.<sup>21</sup> Folikülit çok nadiren görülebilir.<sup>6</sup> Ayrıca uzun süreli nemlendirici kullanımı iritanların stratum korneuma penetrasyonunu artırıcı etki gösterebilir.<sup>21</sup>

**Kontrendikasyon:** Herhangi bir kontrendikasyonu bulunmamaktadır. Nemlendiricilerin gebelik, laktasyon dönemi ve çocuk hastalarda kullanımı güvenlidir.<sup>3</sup>

### Kaynaklar

1. Jacobi A, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015;5:1-18.
2. Gelmetti C. Therapeutic moisturizers as adjuvant therapy for psoriasis patients. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10 Suppl 1:7-12.
3. Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8:235-45.
4. Comaish JS, Greener JS. The inhibiting effect of soft paraffin on the Kobner response in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1976;94:195-200.
5. Kaya Tİ. Psoriyazisin topikal tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005;1:68-73.
6. Kamili QU, Menter A. Topical treatment of psoriasis. *Curr Probl Dermatol*. 2009;38:37-58.
7. Jackson EM. Latest information on how moisturizers work. *Cosmet Dermatol*. 1992;5:35-7.
8. Demirsoy EO, Bayramgürler D, Aktürk AŞ, Kıran R, Bilen N. Farklı Nemlendiricilerin Minimal Fototoksik Doz ve Minimal Eritem Dozu Üzerine Etkileri. *Türkderm*. 2011;45:33-6.
9. Akarsu S, Fetil E, Ozbacivan O, Gunes AT. Blocking or enhancing effects of some basic emollients in UVA penetration. *An Bras Dermatol*. 2018;93:238-41.
10. Asztalos ML, Heller MM, Lee ES, Koo J. The impact of emollients on phototherapy: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:817-24.
11. Boyvat A, Erdi H, Birol A, Gurgey E. Interaction of commonly used emollients with photochemotherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2000;16:156-60.
12. Fetil E, Akarsu S, İlknur T, Kuşku E, Güneş AT. Effects of some emollients on the transmission of ultraviolet. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006;22:137-40.
13. Cohen SN, Baron SE, Archer CB; British Association of Dermatologists and Royal College of General Practitioners. Guidance on the diagnosis and clinical management of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37 Suppl 1:13-8.
14. Witman PM. Topical therapies for localized psoriasis. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:943-9.
15. Rim JH, Jo SJ, Park JY, Park BD, Youn JI. Electrical measurement of moisturizing effect on skin hydration



- and barrier function in psoriasis patients. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30:409-13.
16. Seité S, Khemis A, Rougier A, Ortonne JP. Emollient for maintenance therapy after topical corticotherapy in mild psoriasis. *Exp Dermatol.* 2009;18:1076-8.
  17. Pauporte M, Maibach H, Lowe N, et al. Fluocinolonaceetonide topical oil for scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2004;15:360-4.
  18. Watsky KL, Freije L, Leneveu MC, Wenck HA, Leffell DJ. Water-in-oil emollients as steroidsparing adjunctive therapy in the treatment of psoriasis. *Cutis.* 1992;50:383-6.
  19. Singh S, Gopal J, Mishra RN, Pandey SS. Topical 0.05% betamethasone dipropionate: efficacy in psoriasis with once a day vs. twice a day application. *Br J Dermatol.* 1995;133:497-8.
  20. Raut AS, Prabhu RH, Patravale VB. Psoriasis clinical implications and treatment: a review. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2013;30:183-216.
  21. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2008;26:380-6.
  22. Pan M, Heinecke G, Bernardo S, Tsui C, Levitt J. Urea: a comprehensive review of the clinical literature. *Dermatol Online J.* 2013;19:20392.
  23. Sticherling M, Augustin M, Boehncke W, et al. Therapy of psoriasis in childhood and adolescence—a German expert consensus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9:815-23.
  24. Syed TA, Ahmad SA, Holt AH, Ahmad SA, Ahmad SH, Afzal M. Management of psoriasis with Aloe vera extract in a hydrophilic cream: A placebo-controlled, double-blind study. *Trop Med Int Health.* 1996;1:505-9.
  25. Paulsen E, Korsholm L, Brandrup F. A double-blind, placebo-controlled study of a commercial Aloe vera gel in the treatment of slight to moderate psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:326-31.

# PSORIASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

## A. YEREL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### III. KATRAN

İBRAHİM HALİL YAVUZ, GÖKNUR ÖZAYDIN YAVUZ

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

#### Giriş

Antik zamanlardan beri katran çeşitli deri hastalıklarının topikal tedavisinde kullanılmaktadır. Katranın kliniko-farmakolojik etkisi onun kaynağına bağlıdır. Doğada dört çeşit temel katran tipi vardır. Bunlar; odun katranı, bitümen katran, petrol ve kömür katranıdır. Petrol katranının farmakolojik etkilerinin eksikliğinden dolayı klinik değeri yoktur.<sup>1</sup> Odun katranı önemli ölçüde duyarlandırıcı kontakten maddeler içerdiği için klinik kullanımı sınırlıdır. Bitümen katran veya ham ihtiyol fosil balıklardan elde edilen, sülfür içeriği yüksek katrandır. Kömür katranı dermatolojide en sık kullanılan katrandır.<sup>1,2</sup> 1925'den beri psoriasis tedavisinde kullanılan en eski ve güvenilir tedavilerden biridir.<sup>3</sup> Kömür katranı yaklaşık 10.000'den fazla madde içermesine rağmen günümüzde 400 tanesinin etkisi bilinebilmektedir. Temel olarak kömür katranı karbon, su ve polisiklik hidrokarbonlardan oluşmaktadır. Yüksek sıcaklıkta (1.000 °C-1.300 °C) ve düşük sıcaklıkta (400 °C-700 °C) elde edilen kömür katranlarının polisiklik hidrokarbon konsantrasyonları değişmektedir.<sup>3,4</sup>

#### Etki Mekanizması

Topikal kömür katranının etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Fakat DNA sentezini inhibe etmesi ve epidermal hiperpoliferasyonu azaltması en önemli etkileridir. Arbiser ve ark.<sup>5</sup> çalışmasında, kömür katranında bulunan hidrokarbonlardan olan karbazolün, sinyal ileticisi ve transkripsiyon 3 aktivatörü yolağı ile interlökin 17'yi inhibe ederek psoriasisde inflamasyonu azalttığı ileri sürülmüştür. Kömür katranının aril hidrokarbon reseptörleri aracılığı ile normal keratinosit farklılaşmasını sağladığı da öne sürülmüştür. Bazı yazarlar deriyi ultraviyoleye daha hassas hale getirerek fototerapinin etkisini artırdığı ileri sürülmüştür.<sup>1</sup> Diğer çalışmaların sonucunda ise katranın antibakteriyel, antifungal, anti-parazitik, antipruritik etkilere sahip olduğu ve sebum ayarımını azalttığı da belirtilmiştir.<sup>4-7</sup>

## Kullanımı

Kömür katranın merhem, solüsyon, köpük ve sabun formları mevcuttur. Bu ürünlerin kötü kokusu, elbise ve saçları boyaması nedeniyle hastalar tarafından çok iyi tolere edilememektedir.<sup>7</sup> Fakat son yıllarda yeni jenerasyon katran molekülleri ile bu yan etkiler önemli ölçüde azaltılmıştır.<sup>8,9</sup> Topikal olarak kullanılan kömür katranı günde dört defaya kadar sürülebilmektedir. Fakat kanamalı ve erode alanlarda kullanılması sakıncalıdır. Topikal olarak uygulanan merhem yaklaşık olarak 2-3 saat deride tutulmaktadır.<sup>7</sup> Etkisini artırmak için bandajlar kullanılmaktadır. İrritasyon riskini artıracığından plastik bandajlar genellikle tercih edilmemektedir. Eğer deri kuru ise önceden emolyentler kullanılmalıdır. Banyo uygulamalarında katran, su ile karıştırılıp yaklaşık 15 dakika beklenmelidir. Bu tedavi günde bir defa, 30-45 gün boyunca devam edilebilir. Saçlı deride kullanırken köpük ve şampuan formları tercih edilmektedir. Bu tedavi saç ıslak iken ve genellikle haftada 2 defa uygulanmaktadır.<sup>7,10</sup>

## Gebelik ve Çocuklarda Kullanımı

Katran için yapılmış çalışma olmadığından klinisyenlerin gebelikte kullanırken dikkatli olması gerekir. Aynı şekilde süt veren anneler ve çocuklarda kullanımı ile ilgili veri eksikliğinden dolayı dikkat edilmesi gerekmektedir.<sup>4,11</sup>

## Klinik Çalışmalar

Goeckerman tedavisi kömür katranı ile dar bant ultraviyole B tedavisinin kombinasyonudur. Bu tedavi en eski ve en güvenilir psoriasis tedavilerinden biridir. Diğer psoriasis tedavileri ile karşılaştırıldığında etkili bir tedavi alternatifi olduğu gösterilmiştir.<sup>1,12</sup> Goeckerman tedavisi birçok merkezde farklı olarak uygulanmaktadır. Kömür katranının %2-10 konsantrasyondaki formları hastalara yaklaşık 3 saat süre ile uygulanır. Daha sonra hastalar temizlenip ultraviyole B (UVB) tedavisine alınır. Bazı farklı uygulamalarda katran tedavisinden önce UVB tedavisi verilmektedir. Hergün uygulanan bu tedavi yaklaşık olarak 3 hafta devam ettirilmektedir. Bu tedavide hızlı yanıt alınması ve özellikle remisyon süresinin uzun olması diğer tedavilere olan üstünlüğüdür. Fakat tedavinin hastanede uygulanması, katranın kanser ile şüpheli ilişkisi önemli dezavantajlarındandır.<sup>7,12</sup> Çalışkan ve ark.<sup>13</sup> çalışmasında Goeckerman tedavisinin tek başına dar bant UVB tedavisinden daha yüksek etkinliğe sahip olduğu saptanmış, retinoid ile birlikte uygulanan Goeckerman tedavisinin ise tek başına kullanılan Goeckerman tedavisi ile benzer etkinlikte olduğu bildirilmiştir. Goeckerman tedavisi pediyatrik olgularda da etkilidir. Yirmi bir yıllık retrospektif bir çalışmada pediyatrik psoriasis olgularında etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir.<sup>14</sup>

Serrao ve Davis<sup>15</sup> çalışmasında biyolojik tedaviye yanıt alınmayan hastalarda Goeckerman tedavisinin etkili olduğu belirtilmiştir. Goeckerman tedavisinin güvenilirliği

ile ilgili yapılmış çalışmada toplamda 13.200 Gockerman tedavisi alan hastada artmış düzeyde kanser riski saptanmamıştır. Bu çalışmada katranın sınırlı miktarda sistemik emiliminin olduğu da gösterilmiştir. Özellikle artmış bir kardiyovasküler risk, tüberküloz ve şiddetli infeksiyon saptanmamıştır.<sup>16</sup> Yapılan randomize çift kör kontrollü çalışmalarda %1 ve %5 katran preparatlarının tek başlarına psoriasisin topikal tedavisinde etkili oldukları gösterilmiştir.<sup>8,17,18</sup> Topikal kalsipotriol %0,005 merhem ile %5 kömür katranı karşılaştırılmış ve bu iki tedavinin de birbirine üstün olmadığı görülmüştür. Fakat topikal kalsipotriol ile tedaviye yanıtın daha erken başladığı saptanmıştır.<sup>19</sup> Topikal kortikosteroid ve kömür katranı kombine tedavisinin psoriasis hastalığında etkili ve güvenilir olduğu da gösterilmiştir.<sup>20</sup> Topikal tazaroten ile kömür katranının karşılaştırıldığı çalışmada etkinlik yönünden anlamlı fark olmadığı ancak tazaroten grubunda daha sık yan etki geliştiği görülmüştür. Bu nedenle katran tedavilerinin göz ardı edilmemesi gerektiği yazarlarca vurgulanmıştır.<sup>21</sup> Yapılan olgu bildirimlerinde özellikle palmoplantar, intertrijnoz ve saçlı deri gibi tedavisi zor olan psoriasis hastalarında topikal katranın etkili ve ucuz bir tedavi şekli olduğu belirtilmiştir.<sup>22</sup>

## Yan Etkiler

Kömür katranı kısa dönemde birkaç yan etkiye sahiptir. Özellikle yüksek konsantrasyonlarda (%5 ve üstü) kullanıldığında follikülit riski yüksektir. Püstüller psoriasis, eritrodermik psoriasis, ve stabil olmayan psoriasis formlarında, katran deriyi irrite edebilir.<sup>7,23</sup> Kömür katranı tedavisi sırasında hastaların güneşten uzak durması gerekmektedir. Çünkü fototoksik olaylara neden olabileceği bildirilmiştir. Diğer önemli yan etkisi kontakt dermatittir. Topikal katran kullanımı sonucunda akneiform erupsiyonlar, atrofi, telenjektaziler, pigmentasyon, eritrodermi, akut katran toksisitesi (bulantı, kusma, siyah idrar) keratoakantom bildirilmiştir.<sup>7,11</sup>

Kömür katranının aromatik hidrokarbon içeriği nedeniyle karsinojenik olabileceği ileri sürülmüştür. Hayvan çalışmaları ve aromatik hidrokarbona uzun süre maruz kalan işçilerde yapılan çalışmalarda maligniteye sebep olacağı bildirilmiştir. Fakat dermatolojik tedavilerde kısa süreli maruziyet olduğu için bu etkinin ortaya çıkmayacağını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>11,23</sup> Jones ve ark.<sup>24</sup> yaptığı çalışmada 719 hastada, kanser riskinde artış saptanmamıştır. Hannuksela ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5.887 hasta incelenmiş ve malinite riskinde artış olmadığı vurgulanmıştır.<sup>25</sup> Stern ve ark.<sup>26</sup> yaptığı çalışmada UV radyasyon ve katran tedavisi alan, ciddi psoriasisli 59 deri kanseri olan hasta ile 924 kontrol değerlendirilmiştir. Çalışmada uzun süre (90 aydan fazla) katran ve ultraviyole tedavisine maruz kalan hastalarda, kısa süre (30 aydan az) maruz kalanlara oranla 4,7 kat oranında deri kanseri riskinde artış saptanmıştır. Yazarlar her iki grubun daha

önce benzer şekilde psoriasisle yönelik olarak birçok sistemik ve topikal tedaviyi almış olduğunu, bu nedenle kanser riskindeki artışın, sadece katran ile açıklanamayacağını iddia etmişlerdir. Yazarlar, UV tedavisinin zaten karsinojenik olduğu bilindiği için kısa süreli kombine tedavinin teorik olarak güvenli olduğunu bildirmişlerdir. Tüm bu sonuçlarla kömür katranı tedavisi ile kanser arasındaki ilişkinin tam olarak açıklanamayacağı görüşüne ulaşılabilir.

## Sonuç

Katran kolay ulaşılabilen ve ucuz bir molekül olduğu için dünyanın birçok yerinde psoriasis hastalığında ilk basamakta kullanılabilecek tedavi seçenekleri arasında yer alabilmektedir. Yaklaşık 100 yıldan uzun süredir psoriasisde kullanılan ve etkinliği kanıtlanan katran deriverileri psoriasis hastalığının tedavisinde mutlaka değerlendirilmesi gereken güvenli tedavi seçenekleridir.

## Kaynaklar

1. Thami G, Sarkar R. Coal tar: past, present and future. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:99-103.
2. Lin AN, Moses K. Tar revisited. *Int J Dermatol.* 1985;24:216-8.
3. Sekhon S, Jeon C, Nakamura M, et al. Review of the mechanism of action of coal tar in psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2018;29:230-2.
4. Moustafa GA, Xanthopoulou E, Riza E, Linos A. Skin disease after occupational dermal exposure to coal tar: a review of the scientific literature. *Int J Dermatol.* 2015;54:868-79.
5. Arbiser JL, Govindarajan B, Battle TE, et al. Carbazole is a naturally occurring inhibitor of angiogenesis and inflammation isolated from antipsoriatic coal tar. *J Invest Dermatol.* 2006;126:1396-402.
6. van den Bogaard EH, Bergboer JG, Vonk-Bergers M, et al. Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 2013;123:917-27.
7. Paghdal KV, Schwartz RA. Topical tar: back to the future. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:294-302.
8. Alora-Palli MB, Perkins AC, Van Cott A, Kimball AB. Efficacy and tolerability of a cosmetically acceptable coal tar solution in the treatment of moderate plaque psoriasis: a controlled comparison with calcipotriene (calcipotriol) cream. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11:275-83.
9. Katare OP, Raza K, Singh B, Dogra S. Novel drug delivery systems in topical treatment of psoriasis: rigors and vigors. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76:612-21.
10. Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J.* 2017;8:235-45.
11. Roelofzen JH, Aben KK, van der Valk PG, van Houtum JL, van de Kerkhof PC, Kiemene LA. Coal tar in dermatology. *J Dermatolog Treat.* 2007;18:329-34.
12. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:487-98.
13. Çaliskan E, Tunca M, Açıkgöz G, Arca E, Yürekli A, Akar A. Narrow band ultraviolet-B versus Goeckerman therapy for psoriasis with and without acitretin: A retrospective study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015;81:584-7.
14. Kortuem KR, Davis MD, Witman PM, McEvoy MT, Farmer SA. Results of Goeckerman treatment for psoriasis in children: a 21-year retrospective review. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:518-24.
15. Serrao R, Davis MD. Goeckerman treatment for remission of psoriasis refractory to biologic therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:348-9.

16. Roelofzen JH, Aben KK, Oldenhof UT, et al. No increased risk of cancer after coal tar treatment in patients with psoriasis or eczema. *J Invest Dermatol.* 2010;130:953-61.
17. Laws PM, Young HS. Topical treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:1999-2009.
18. Goodfield M, Kownacki S, Berth-Jones J. Double-blind, randomised, multicentre, parallel group study comparing a 1% coal tar preparation (Exorex) with a 5% coal tar preparation (Alphosyl) in chronic plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2004;15:14-22.
19. Sharma V, Kaur I, Kumar B. Calcipotriol versus coal tar: a prospective randomized study in stable plaque psoriasis. *Int J Dermatol.* 2003;42:834-8.
20. 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.* 2011;36:613-6.
21. Kumar U, Kaur I, Dogra S, De D, Kumar B. Topical tazarotene vs. coal tar in stable plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35:482-6.
22. Zeichner JA. Use of Topical Coal Tar Foam for the Treatment of Psoriasis in Difficult-to-treat Areas. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3:37-40.
23. Arnold WP. Tar. *Clin Dermatol.* 1997;15:739-44.
24. Jones SK, Mackie RM, Hole DJ, Gillis CR. Further evidence of the safety of tar in the management of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1985;113:97-101.
25. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Läärä E, Poikolainen K, Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol.* 2000;114:587-90.
26. Stern RS, Zierler S, Parrish JA. Skin carcinoma in patients with psoriasis treated with topical tar and artificial ultraviolet radiation. *Lancet.* 1980;1:732-5.

## PSORİASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### A. YEREL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

#### IV. ANTRALİN

SERAP GÜNEŞ BİLGİLİ, İBRAHİM HALİL YAVUZ

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

Ditranol (signolin) olarak da bilinen antralin (1,8-dihydroxy-9-anthrone) Güney Amerika'da bulunan Araroba ağacının kabuğundan ekstrakte edilen, krisarobinin sentetik türevi bir hidrokarbondur.<sup>1,2</sup> Psoriasisin topikal tedavisi için bir yüzyıl boyunca ilk sıralarda tercih edilen tedavilerden olan antralinin kullanımı, kozmetik olarak daha kabul edilebilir yeni tedavilerin ortaya çıkmasıyla giderek azalmıştır.<sup>3</sup> Başlangıçta günlük katran banyosu ve ultraviyole (UV) tedavisinden oluşan Ingram rejimine uygun olarak kullanılan antralin, daha sonraları salisilik asit içeren 24 saatlik ditranol merhemleri şeklinde uygulanmıştır.<sup>3</sup> Salisilik asit ditranolün oksidatif inaktivasyonunu önlemektedir. İritasyon ve boyama yan etkisinden dolayı özellikle vitamin D analoglarının tedavide kullanılmaya başlanmasından sonra kullanımı oldukça azalmıştır.

Sıklıkla gövde veya saçlı deri yerleşimli, lokalize, stabil plak psoriasis tedavisinde kısa süreli temas antralin tedavisi (KTAT) olarak kullanılması en etkili yöntemlerdendir.<sup>4</sup> Antralin stabil plak tip psoriasisde tercih edilmesi gereken bir topikal tedavi seçeneğidir. Stabil olmayan, püstüler ve eritrodermik psoriasisde kullanılmaları önerilmez.

**Etki mekanizması:** Kesin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte mitokondri üzerine doğrudan etki ile keratinosit farklılaşmasını düzenlediği ve T-hücre aktivasyonunu önlediği düşünülmektedir.<sup>5,6</sup> Fizyolojik koşullar altında antralinin oksidasyonu, bir anahtar ara ürün olan 9-antron-10-yl radikalinin oluşumunun yanı sıra süperoksit ve hidroksil radikallerinin de oluşmasına neden olur.<sup>1</sup> Antralin tarafından deride serbest radikallerin uyarılması psoriasisde inflamasyonun düzenlenmesi ve antiproliferatif etkiler ile sonuçlanır.<sup>6</sup> Keratinosit ve lökositler üzerinde nötrofil süperoksit oluşumunu ve monosit kaynaklı interlökin-6 (IL-6), IL-8 ve tümör nekroz edici faktör- $\alpha$  üretimini inhibe ederek doğrudan etki gösterir.<sup>7</sup>

**Kullanım şekli:** Antralinin farklı uygulama yöntemleri vardır. Antralin konsantrasyonu tolerans ve tedaviye cevabın derecesine bağlı kademeli olarak %0,05'ten %4'e kadar yükseltilir. Zamanla inaktif antrona döneceği için antralinin stabilitesini güçlendirmek,

penetrasyonunu ve etkinliğini artırmak için formüle salisilik asit (%0,5-1) eklenerek bozulması önlenir.<sup>4</sup>

**İngram tekniği:** Seksen litre ılık su ve 120 mL karbon solüsyonu ile günlük kömür katranı banyosu yaptırılır. Ardından her gün artan sürelerde UV ışığı uygulanır. Sonrasında psoriyatik plaklara topikal antralin uygulanır. Lezyonların üzerine talk pudrası serpilir, lezyonun çevresindeki etkilenmemiş deriyi korumak için yumuşak beyaz parafin ile kapatılır.<sup>7</sup> Topikal antralin psoriyatik plaklarda 12-24 saat bırakılabilir, daha sonra likit parafin ile temizlenerek çıkarılır. Hastanın toleransı ve tedaviye yanıtına bağlı olarak antralin konsantrasyonu %0,05-0,1 arasında değişir. En ideal yanıtı elde etmek için 10-14 gün uygulama gerekir. İngram yönteminin daha uygun modifikasyonlarında, kısa temaslı yüksek potens antralin ve selektif UVB tedavisi kullanılır.<sup>1</sup>

**Kısa temas süreli antralin tedavisi:** Temel olarak antralinin yüksek konsantrasyonlarının uygun psoriyatik plaklara kısa süreli uygulanmasıdır. 1980'lerde geliştirilmiştir. Farmakokinetik çalışmalarda antralinin etkilenmemiş deriden daha çok psoriyatik epidermise 100 dakikadan daha kısa süre içinde hızla penetre olması tedavinin temelini oluşturmuştur. Çeşitli KTAT rejimleri kullanılmıştır. En iyi hasta uyumu 20-60 dakika arasında değişen uygulama süreleridir. Stabil plak tipi psoriasis hastalarında tercih edilir. Antralin konsantrasyonları %0,1-2 arasındadır. Başlangıç temas süresi 15-20 dakika arasında olmalı, daha sonra antralin vazelin veya sabun gibi bir çözücü ile silinmelidir. Suda erimediğinden yağla temizlemek gerekir. Sonrasında deriyi bir nemlendirici uygulanabilir. Eğer persistan bir irritasyon gelişirse antralin tamamen kesilmelidir.<sup>8-10</sup>

Günümüzde KTAT daha çok tercih edilmektedir. En sık tercih edilen KTAT yönteminde %1 veya daha yüksek konsantrasyonlarda antralin ilk gün 5 dakika ile psoriyatik deriyeye uygulanır. Temas süresi hafif irritasyon gelişinceye kadar her gün 5 dakika olmak üzere artırılır. İritasyon geliştikten sonra lezyonlar temizleninceye kadar aynı süre ile tedaviye devam edilir.<sup>4,11</sup>

Ülkemizde önceki yıllarda salisilik asit, antralin içeren kremler (krem: anthralin %0,25, salisilik asit %0,2, fort krem: anthralin %0,5, salisilik asit %0,2) mevcut olup günümüzde üretilmemektedir. Majistral olarak eczanelerde hazırlanmaktadır (formül: cignolin 0,5 gr, asit salisilik 1,5 gr, huile de recine 10 gr, vazelin 100 gr).

Yurtdışında bulunan antralin preparatları:<sup>4</sup>

1. Merhem: Vazelin bazlı, ditranol %1,15, katran %5,3, %1,15 salisilik asit,
2. Micanol: Isıya duyarlı mikrokapsüller taşıyıcıda %1 antralin içerir. Mikrokapsüller antralini ancak deri ısısında bırakır. Bu sayede giysilerin ve eşyaların boyanması engellenir. Deriden uzaklaştırmak için yeniden kristalleşmeye yol açan soğuk su ile yıkayarak temizlemek gerekir. Özellikle saçlı deri psoriasisinde başarılı bulunmuştur.



3. Bir antioksidan olarak %0,1 w/w askorbil palmitatlı emülsifiye merhem bazlı yeni formülasyonlar 52 haftaya kadar stabildir.
4. Emülsifiye yağ bazlı (biyo-yıkama yağı) ditranol, saçlı deri psoriasis için faydalıdır.
5. Liposomal ditranol, daha az irritasyon ve lekelenme yapan, etkili bir formülasyondur.<sup>12</sup>

**Etkinlik:** Antralin ile genellikle stabil plak psoriasisde çalışmalar yapılmıştır. Az sayıda saçlı deri<sup>13</sup> ve tırnak psoriasisinde<sup>14</sup> antralin ile yapılmış çalışmalar da bulunmaktadır.

Antralinin etkinliği ile ilgili plasebo kontrollü klinik çalışmalar sınırlı sayıdadır. Psoriasis tedavisinde topikal preparatların değerlendirildiği bir sistematik derlemede, antralinin 4-8 haftada psoriasis şiddet skorlarını plaseboya göre anlamlı şekilde daha fazla azalttığı bulunmuştur.<sup>15</sup>

Antralin merhem (%1, %2 ve %3) ile yapılan kısa süreli temas (30 dakika) ve gece tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki yöntemle benzer bir etkinlik saptanmış fakat KTAT'nin daha rahat ve pratik olduğu gösterilmiştir.<sup>16</sup>

Antralin, vitamin D analogları ile benzer, güçlü topikal kortikosteroidlerden daha düşük etkinliğe sahiptir.<sup>4</sup> Randomize kontrollü çalışmalarda kısa temas süreli antralin tedavisinin vitamin D analogları (kalsipotriol) ile benzer etkinlikte olduğu fakat D vitamini analoglarının daha iyi tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir.<sup>17-19</sup>

**Yan etkiler:** Psoriasisin topikal tedavisinde antraline bağlı yan etki görülme oranı en yüksek olarak %72 oranında bildirilmiştir. En sık görülen yan etki doza bağımlı iritan kontakt dermatittir. Süperoksit radikalleri oluşturan antralin inflamatuvar bir yanıt oluşturarak irritasyon gelişmesine yol açabilir. Ayrıca erken eritemle orantılı olarak antralin uygulamasından 12 saat sonra prostaglandin E2 konsantrasyonu da artmaktadır. Eritem genellikle uygulamadan altı saat sonra gelişir, 48-72 saatte pik yapar ve 90-120 saat sonra azalır. Eritemin şiddeti antralin konsantrasyonu ve temas süresi ile doğrudan orantılıdır. Antralinin irritasyon riskini azaltmak için antralin konsantrasyonu ve temas süresi üç günde bir artırılacak şekilde tedavi planlanabilir. Ödem 24 saatte en yüksek seviyeye ulaşır. Psoriyatik deri ile karşılaştırıldığında sağlam deride daha belirgindir.<sup>1</sup> Yüz ve intertrijinoz bölgelerde kullanımı irritasyon riskinden dolayı çok gerekmedikçe tercih edilmez.<sup>4</sup> Yine genital bölgede kullanılması önerilmez.

Antralin deri, tırnak, saç, giysi ve hastanın temas ettiği eşyalarda sarı, kahverengi boyanma yapar.<sup>4</sup> Saçlı deri uygulamalarında saçın rengi değişebilir. Saçlı deriden antralini yıkarken saçı arkaya doğru yıkamak gerekir. Yıkama öne doğru yapılırsa suyun yüzden akmasına bağlı yüzde ve gözlerde irritasyon ve yüzde boyanma oluşabilir.<sup>20</sup> Trietanolaminin ditranolün uzaklaştırılmasının ardından bir yıkama çözeltisi olarak uygulanması, derideki antralin kalıntılarını nötralize ederek derinin boyanma ve irritasyonunu azaltır.<sup>3</sup> Hipoklorlu deterjanlar ev eşyalarındaki, hafif asitli sabunlar ise

derideki antralin lekelerini çıkarmak için kullanılabilir.<sup>11</sup> Eğer iyi sınırlı psoriasis plakları mevcutsa komşu normal doku çinko içeren kremlerle kapatılarak korunabilir.<sup>4</sup>

Psoriasis plaklarının çevresindeki etkilenmemiş derinin antraline bağlı koyu renk alması ile psoriyatik lezyonların hipopigmente görüldüğü psodolökodermaya yol açabilir. Bu boyanma stratum korneumun üst katmanlarında olduğu için zamanla deskuame olarak kaybolur.<sup>20</sup>

Antralinin yeni formülasyonları daha kabul edilebilir hasta uyumu sağlar. Fosfolipid lipozom içerikli vehiküllerde geliştirilen yeni antralin formülasyonlarının konvansiyonel antralin krem formülasyonlarına göre daha etkili, belirgin şekilde daha az iritasyon ve çok sınırlı düzeyde boyama yaptığı gösterilmiştir. Bu yeni formülasyonların gelecekte dithranol kullanımını artıracığı ümit edilmektedir.<sup>12</sup>

**Gebelerde ve çocuklarda kullanımı:** Gebelik kategorisi C'dir. Gebelerde lokalize plak psoriasis tedavisinde kullanılabilir.<sup>21</sup> Bebeklerde kullanımı önerilmemektedir, çocuklarda dikkatli kullanım gerekmektedir.<sup>22,23</sup> Uzun süreli antralin uygulamalarından sonra bile sistemik toksisite bildirilmemiştir.<sup>4</sup>

## Kaynaklar

1. Sehgal VN, Verma P, Khurana A. Anthralin/dithranol in dermatology. *Int J Dermatol.* 2014;53:e449-60.
2. Mahle G. Dithranol. *Clin Dermatol.* 1997;15:723-37.
3. Kamili QU, Menter A. Topical treatment of psoriasis. *Curr Probl Dermatol.* 2009;38:37-58.
4. Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J.* 2017;8:235-45.
5. Bayramgürler D, Odyakmaz E. Psoriyaziste Topikal Tedavi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics.* 2012;5:32-42.
6. McGill A, Frank A, Emmett N, Turnbull DM, Birch-Machin MA, Reynolds NJ. The anti-psoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. *FASEB J.* 2005;19:1012-4.
7. James WD, Berger TG, Elston DM. *Andrews' disease of the skin.* 10th ed. Elsevier; 2006.
8. Schaefer H. Short-contact therapy. *Arch Dermatol.* 1985;121:1505-9.
9. Marsden JR, Coburn PR, Marks J, Shuster S. Measurement of the response of psoriasis to short-term application of anthralin. *Br J Dermatol.* 1983;109:209-18.
10. Lowe NJ, Ashton RE, Koudsi H, Verschoore M, Schaefer H. Anthralin for psoriasis: short-contact anthralin therapy compared with topical steroid and conventional anthralin. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10:69-72.
11. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:487-98.
12. Saraswat A, Agarwal R, Katara O, Kaur I, Kumar B. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study of a novel liposomal dithranol formulation in psoriasis. *J Dermatol Treat.* 2007;18:40-5.
13. Wulff-Woesten A, Ohlendorf D, Henz BM, Haas N. Dithranol in an emulsifying oil base (bio-wash-oil) for the treatment of psoriasis of the scalp. *Skin Pharmacol Physiol.* 2004;17:91-7.
14. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Topical anthralin therapy for refractory nail psoriasis. *J Dermatol.* 1998;25:231-3.

15. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2002;146:351-64.
16. Jones SK, Campbell WC, Mackie RM. Out-patient treatment of psoriasis: short contact and overnight dithranol therapy compared. *Br J Dermatol.* 1985;113:331-7.
17. van de Kerkhof PC, van der Valk PG, Swinkels OQ, et al. A comparison of twice-daily calcipotriol ointment with once-daily short-contact dithranol cream therapy: a randomized controlled trial of supervised treatment of psoriasis vulgaris in a day-care setting. *Br J Dermatol.* 2006;155:800-7.
18. Hutchinson PE, Marks R, White J. The efficacy, safety and tolerance of calcitriol 3 microg/g ointment in the treatment of plaque psoriasis: A comparison with short-contact dithranol. *Dermatology.* 2000;201:139-45.
19. de Korte J, van der Valk PG, Sprangers MA, et al. A comparison of twice-daily calcipotriol ointment with once-daily short-contact dithranol cream therapy: quality-of-life outcomes of a randomized controlled trial of supervised treatment of psoriasis in a day-care setting. *Br J Dermatol.* 2008;158:375-81.
20. Kaya Tİ. Psoriyazisin Topikal Tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2005;1:68-73.
21. Tauscher AE, Fleischer AB Jr, Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg.* 2002;6:561-70.
22. Zvulunov A, Anisfeld A, Metzker A. Efficacy of short contact therapy with dithranol in childhood psoriasis. *Int J Dermatol.* 1994;33:808-10.
23. de Jager ME, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:1013-30.

# PSORİASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

## A. YEREL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### V. TOPIKAL KORTİKOSTEROİDLER

GÖKHAN ŞAHİN, MÜGE GÜLER ÖZDEN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Samsun, Türkiye

#### Giriş

1950 yılında Hench ve ark.<sup>1</sup> romatolojik hastalıklarda kortikosteroidlerin etkilerini değerlendirdikleri çalışmadan 2 yıl sonra Sulzberger ve Witten<sup>2</sup> topikal steroidleri dermatolojik hastalıklarda ilk kez kullanmışlardır. Topikal kortikosteroidler birçok deri hastalığının yönetiminde majör rol oynamaktadır. Yeni topikal tedavi seçenekleri geliştirilmesine rağmen, topikal kortikosteroidler psoriasisin topikal tedavisinin temelini oluşturmaya devam etmektedir. Topikal kortikosteroidler; hafif psoriasisli hastalarda etkilidirler ve iyi tolere edilirler.<sup>3</sup> Sistemik tedavi alan şiddetli psoriasisli hastalarda, sistemik tedavinin tamamlayıcısı olarak kullanılabilirler.

**Etki mekanizması:** Topikal kortikosteroidler hücreye girdikten sonra sitoplazmik glukokortikoid reseptörüne bağlanırlar ve nükleusa taşınırlar. Topikal kortikosteroid-glukokortikoid reseptör kompleksi ilgili genlerin promotor bölgelerindeki yanıt elemanlarına (response elements) bağlanırlar ve spesifik mRNA ve protein sentezini transkripsiyonunu inhibe/aktive ederek bazı genlerin transkripsiyonunu düzenlerler. Glukokortikoid reseptörü; nükleer faktör- $\kappa$ B, aktivatör protein 1 gibi inflamatuvar cevapta merkez rol oynayan diğer transkripsiyon faktörleriyle de etkileşime girer.<sup>4,5</sup> Bu olaylar prostoglandin ve diğer inflamasyon medyatörlerinin hücrelerden salıverilmesinin ve sentezinin süpresyonuna ve antiinflamatuvar proteinlerin serbest bırakılmasının aktivasyonuna neden olur. İnflamatuvar sitokinlerin azalmasıyla T-hücre aktivasyonu inhibe olur, endotelial hücre, granülositler, mast hücreleri ve Langerhans hücrelerinin fonksiyonları değişir, epidermal hücre ve dermal fibroblastların mitotik aktivitesi azalır.<sup>6,7</sup>

**Topikal preparat şekilleri:** Topikal kortikosteroidlerin ülkemizde ve dünyada kullanılan pek çok preparatı bulunmaktadır. İdeal preparatın uygun vücut alanında veya lezyonda kullanılması; topikal kortikosteroidlerin yan etkisinin azalması ve etkinliğinin artması açısından önemlidir.

**Solüsyonlar:** İki veya daha fazla aktif maddenin çözücü bir sıvı içerisinde çözüldüğü ilaçlardır.

**Losyonlar:** Erimeyen bir ilacın sıvı çözücü içerisinde homojen olmayan bir şekilde dağılmasıyla oluşur. Bu yüzden kullanılmadan önce çalkalanmaları önerilir. Losyonların kıllı ve/veya geniş alanlarda kullanımları daha uygundur.

**Jeller:** Transparan, renksiz, yarı katı emülsiyonlardır. Jel preparatlarında; kremlerin en iyi kozmetik avantajları ile merhemlerin en iyi terapötik avantajları birlikte bulunur.<sup>8</sup> Deriden kolaylıkla emilirler ve kıllı alanlarda topikal steroidlerin absorbe olabilmesi için uygun preparatlardır.

**Kremler:** Su miktarının yağdan fazla olduğu emülsiyonlardır. Akut ve subakut lezyonların tedavisinde daha çok tercih edilirler. Merhemler ile kullanılan yerdeki hiperkeratotik lezyonun kalınlığı azaldıktan sonra benzer içeriğin krem preparatına geçilebilir.

**Merhemler:** Yağ miktarının sudan fazla olduğu emülsiyonlardır. Aynı topikal kortikosteroid için krem preparatı losyondan güçlü iken, merhemden güçsüzdür.<sup>9</sup> Kalın, hiperkeratotik lezyonlarda ve el içi-ayak tabanındaki lezyonlarda kullanım için daha uygundur.

**Köpükler:** Sıvı bir filmin matriksindeki gaz kabarcıklarının basınçlı koleksiyonlarıdır. Kolay yayılmaları nedeniyle skalp dermatozlarında ve inflame deride kullanımları uygundur.

**Topikal kortikosteroidlerin sınıflandırılması:** Topikal kortikosteroidler vazokonstriktif özelliklerine göre Dünya Sağlık Örgütü tarafından 7 sınıfı kapsayan 4 ana gruba ayrılmıştır (**Tablo 1**).<sup>10,11</sup>

**Kullanım ve etkinlik:** Topikal kortikosteroidlerin kullanımında temel prensip ihtiyaç olan en düşük potent kortikosteroidin olabildiğince kısa süre kullanılmasıdır. Topikal kortikosteroidlerin etkinliğini uygulanım bölgesi, uygulanan alanın kalınlığı, aktif ilaç molekülünün preparat şekli, aktif ilaç molekülünün kortikosteroid reseptörlerini aktif edebilme düzeyi ve belki de en önemlisi hastanın tedaviye uyumu etkiler. Optimal absorpsiyon için tedavi öncesi deri nemlendirilebilir veya kalın-hiperkeratotik lezyonlarda üre-salisilik asit eklenebilir. Skalpte veya dış kulak yolunda potent kortikosteroidlerin solüsyonları genellikle tercih edilir. Skalp üzerinde yoğun vaskülarizasyon bulunması ve adneksiyal yapıların bolluğu taşıflaksi ve yan etki olasılığını azaltmaktadır.<sup>12</sup> Yüz, inguinal bölge, aksilla gibi derinin ince olduğu alanlarda ve pediyatrik popülasyonda düşük potent kortikosteroidler tercih edilir. Steroidlerin oklüzyonla uygulanmaları kutanöz hidrasyonu destekleyerek, ilacın absorpsiyonunu ve potensini artırır. Oklüzyonla topikal steroidlerin uygulanması kortikosteroidlerin gücünü 100 kata kadar artırabilir.<sup>13</sup>

Tablo 1. Sık kullanılan bazı topikal kortikosteroidlerin potentleri			
DSÖ potent grubu	ABD sınıfı	Etken madde	Preparat şekli
Süper potent	1	Betametazon dipropionat %0,05 (optimize)	Jel, losyon, merhem
		Klobetazol propionat %0,05	Jel, merhem, losyon, köpük, solüsyon, sprej, şampuan
		Diflukortolon valerat %0,1	Merhem, yağlı krem
		Fluosinonid* %0,1	Krem
		Flurandrenolid* 4 mcg/cm <sup>2</sup>	Bant
		Halobetasol propionat* %0,05	Krem, merhem, losyon
Yüksek potent	2	Amsinonid* %0,1	Merhem
		Betametazon dipropionat %0,05	Merhem, krem, losyon
		Dezoksimetazon* %0,25	Krem, merhem, sprej
		Diflorason diasetat* %0,05	Krem, merhem
		Fluosinonid* %0,05	Krem, merhem, jel, solüsyon
		Halsinonid* %0,1	Krem, merhem
	3	Mometazon furoat %0,1	Merhem
		Amsinonid* %0,1	Krem, losyon
		Betametazon valerat %0,1	Krem
		Dezoksimetazon* %0,05	Krem
		Flutikason propionat %0,005	Merhem
		Triamsinolon asetonid %0,1	Merhem, krem (%0,5)
Orta potent	4	Dezoksimetazon* %0,05	Krem
		Fluosinolon asetonid* %0,025	Merhem
		Flurandrenolid* %0,05	Merhem
		Hidro Kortizon valerat* %0,2	Merhem
		Mometazon furoat %0,1	Krem, losyon
		Triamsinolon asetonid %0,1	Krem, merhem
	5	Betametazon dipropionat* %0,05	Losyon
		Desonid* %0,05	Merhem, jel
		Fluosinolon asetonid* %0,025	Krem
		Flutikason propionat %0,05	Merhem, krem, losyon
		Hidro Kortizon butirat %0,1	Merhem, krem, losyon, solüsyon
		Hidro Kortizon valerat* %0,2	Krem
		Prednikarbat %0,1	Merhem, krem

Tablo 1. Devamı

DSÖ potens grubu	ABD sınıfı	Etken madde	Preparat şekli
Düşük potens	6	Alklometazon dipropionat* %0,05	Merhem, krem
		Betametazon valerat %0,05	Losyon
		Desonid* %0,05	Krem, losyon
		Fluosinolon asetonid* %0,01	Krem, solüsyon
	7	Hidrokortizon* %1-2,5	Merhem, krem
		Hidrokortizon asetat %0,5-2,5	Merhem, krem, jel, losyon
		Deksametazon sodyum fosfat* %0,1	Krem

\*Türkiye'de bulunmayan etken maddeleri.  
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

Topikal kortikosteroidlerin günde bir kez uygulanmasının günde iki kez uygulanmasıyla benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Günde iki kez uygulanma sistemik absorpsiyon riskini ve maliyeti artırır.<sup>14</sup> Psoriasis tedavisinde topikal kortikosteroid endikasyonları; hafif ve orta şiddetli psoriasisde monoterapi veya kombinasyon tedavisi ile ilk basamakta, şiddetli psoriasisde genellikle vitamin D3 analogları, topikal retinoid, antralin veya katran ile kombine ve sistemik tedavilere veya fototerapiye yardımcı olarak, fleksural ve fasiyal psoriasisde monoterapi olarak genellikle hafif potence topikal steroid, dirençli plak tarzı lezyonlarda oklüzyon tedavisi olarak kullanılmasıdır.<sup>15</sup>

Psoriasis tedavisinde topikal tedavilerin etkinliğinin değerlendirildiği bir sistematik derlemede, etkinlik sıralamasının süperpotent kortikosteroidler, potent kortikosteroid-topikal vitamin D analogu, potent kortikosteroid, vitamin D analogu, kömür katranı ve plasebo olduğu gösterilmiştir.<sup>16</sup> Yinede yapılan randomize kontrollü çalışmaların azlığı nedeniyle topikal kortikosteroidlerin psoriasis tedavisinde ilk basamakta önerilmesinin nedeni daha çok uzun süredir kullanılmaları nedeniyle uzman görüşüne dayanmaktadır.<sup>17</sup>

Topikal kortikosteroid kullanımının miktarını belirlemede parmak ucu ünitesi [FingerTip Unit (FTU)] uygun bir methodur. Bir parmak ucu ünitesi yaklaşık 0,5 gr'dır. Vücut bölgesine göre önerilen günlük topikal kortikosteroidin miktarı; yüz ve boyunda 2,5 FTU, gövdede (ön veya arka) 7 FTU, bir kolda 3 FTU, bir elde (dorsal veya palmar alan) 0,5 FTU, bir bacakta 6 FTU ve bir ayakta 2 FTU'dur. Çocuklar için önerilen miktar erişkinlerin 1/2-1/3'ü arasındadır.<sup>18,19</sup>

Süperpotent kortikosteroidlerin uygulanım süresi mümkünse dört haftayı geçmemelidir.<sup>20</sup> Lezyonun kalınlığına göre değişmekle birlikte potent ve orta potent

topikal kortikosteroidlerde yan etki riskini azaltmak için önerilen süre 6-8 haftadan az olmalıdır. Fasiyal, intertriginöz ve genital alanlarda düşük potent topikal kortikosteroidler 1-2 haftadan fazla önerilmemelidir. Lezyonun durumuna göre daha uzun süre topikal kortikosteroid önerilecekse hastanın yan etki gelişim riski açısından yakın takip altında olması mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

**Pediyatrik popülasyonda topikal kortikosteroid kullanımı:** Erişkinlerde olduğu gibi pediyatrik popülasyonda da topikal kortikosteroid kullanımı randomize kontrollü çalışmaların eksikliğinden dolayı klinik tecrübeye dayanılarak önerilmektedir. Pediyatrik hastalar topikal kortikosteroidlerden yan etki gelişmesi açısından daha duyarlıdır. Pediyatrik popülasyonda özellikle yüz ve genital bölge gibi alanlarda güçlü topikal kortikosteroidlerin kullanımından kaçınılmalıdır.<sup>21,22</sup>

**Gebelik ve laktasyonda topikal kortikosteroid kullanımı:** Topikal kortikosteroidlerin gebelik kategorisi C'dir. Gebelikte topikal kortikosteroid kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Düşük-orta potent topikal kortikosteroidlerin gebelikte kullanımı anne ve fetüste erken doğum, fetal ölüm, doğum defekti gibi yan etkilerin riskinin artışı ile ilgili görünmemektedir.<sup>23</sup> Ancak; potent topikal kortikosteroidlerin uzun süre kullanımları ile düşük doğum ağırlığı riskinin artığına dair veriler mevcuttur.<sup>24</sup>

Laktasyonda topikal kortikosteroid kullanımı ile ilgili veriler de sınırlıdır. Topikal kortikosteroidlerin emzirmeden önce meme başına sürülmemeleri önerilmektedir.<sup>20</sup>

**Topikal kortikosteroidlerin yan etkileri:** Kutanöz ve sistemik yan etkiler topikal kortikosteroidlerin uygunsuz kullanımları ile ortaya çıkabilir. Kutanöz yan etkiler; atrofi, telenjektazi, stria oluşumu, akneiform erüpsiyon, purpura, pigmentasyonda değişim ve hipertrikoz olarak sıralanabilir.<sup>25</sup> Atrofi oluştuğunu görür görmez topikal kortikosteroid kullanımı kesilirse birkaç hafta içerisinde deri normal görünümüne kavuşabilir. Topikal kortikosteroidlerin kronik uygulanımı ağız çevresinde kuru, skuamlı, foliküler püstüller lezyonlara (perioral dermatit), yüzde ise rozasea benzeri döküntüye neden olabilir.<sup>26</sup>

Özellikle yüz ve genital bölgede uzun süreli topikal kortikosteroid kullanımından sonra eritem, yanma veya acı hissi, kaşınma ve yüzde flashing oluşması "Çekilme sendromu" olarak bilinir. Bu durumun yönetiminde topikal kortikosteroid tedavisinin kesilmesi, serin baskı uygulama ve psikolojik destek önerilmesi en etkili stratejidir.<sup>27</sup>

Psoriasis gibi kronik dermatozu olan hastalarda topikal kortikosteroid uygulanmasından sonra ekzaserbasyon görülürse topikal kortikosteroide karşı allerjik kontakt dermatitten şüphelenilir. Bu durumda yapılacak yama testi kontakt dermatitin nedeninin topikal steroidden mi yoksa preparattaki ek maddelerden mi olduğunu belirlemede yardımcı olabilir.<sup>28</sup>

Süperpotent topikal kortikosteroidlerin kronik kullanımı, geniş alanlara uygulanımı, uzun süre oklüzyon ile kullanımı ve pediyatrik hastalarda kullanımı deriden emilerek



kanda steroid miktarının artmasıyla Hipotalomo-Pitüiter Aks (HPA) süpresyonuna neden olabilir. Yapılan bir meta-analizde topikal kortikosteroidlerin erişkinlerde %4,7 oranında HPA süpresyonuna neden olduğu görülmüşken başka bir meta-analizde pediyatrik popülasyonda bu oranın %3,8 olduğu gösterilmiştir.<sup>29,30</sup>

Topikal kortikosteroidlerin hiperglisemi riskini artırdığı, glokom veya posterior subkapsüler katarakta neden olabileceği bildirilmişken; kemik mineral dansitesi üzerine olumsuz etkileri rapor edilmemiştir.<sup>25,31,32</sup> Topikal kortikosteroidler derinin bakteriyel ve fungal infeksiyonlara karşı savaş kabiliyetini inhibe ederler. Mantar infeksiyonu olan bölge üzerine kortikosteroid uygulanırsa tinea inkognito oluşabilir.<sup>33</sup>

**Taşiflaksi:** Topikal kortikosteroidin birkaç kez kullanımıyla elde edilen etkinliğin azalması olarak adlandırılabilir. Pratikte genellikle hastalara topikal kortikosteroid önerilmesinden birkaç hafta sonra etkinlikte azalma olduğu görülürken, psoriasisli 32 hastada yapılan bir klinik çalışmada 12 hafta sonunda hastaların hiçbirinde taşiflaksi bulgusu saptanmamıştır.<sup>34</sup> Topikal kortikosteroid etkinliğinde zamanla azalma gözlenmesinin nedeni hastaların tedaviye bağlılığının zamanla azalıyor olmasından kaynaklanmış olabilir.

## Kaynaklar

1. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Effects on cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis fever, and certain other conditions. Study in clinical physiology. Arch Intern Med. 1950;85:545-666.
2. Sulzberger MB, Witten VH. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. J Invest Dermatol. 1952;19:101-2.
3. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. J Am Acad Dermatol. 2009;60:643-59.
4. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. N Eng J Med. 2005;353:1711-23.
5. Barnes PJ. Corticosteroids effects on cell signalling. Eur Respir J. 2006;27:413-26.
6. Sautebin L, Carnuccio R, Ialenti A, Di Rosa M. Lipocortin and vasocortin: two species of antiinflammatory proteins mimicking the effects of glucocorticoids. Pharmacol Res. 1992;25:1-12.
7. Oyanagui Y, Suzuki S. Vasoregulin, a glucocorticoid-inducible vascular permeability protein. Agents Actions. 1986;17:270-7.
8. Trookman NS, Rizer RL. Randomized controlled trial of desonide hydrogel 0.05% versus desonide ointment 0.05% in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis. J Clin Aesthet Dermatol. 2011;4:34-8.
9. Feldman SR, Yentzer BA. Topical clobetasol propionate in the treatment of psoriasis: a review of newer formulations. Am J Clin Dermatol. 2009;10:397-406.
10. Schadt CR, Jackson SM. Glucocorticoids. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. Dermatology. 4th ed. Elsevier Limited; 2018.p.2186-99.
11. Horn EJ, Domm S, Katz HI, Lebwohl M, Mrowietz U, Kragballe K; International Psoriasis Council. Topical corticosteroids in psoriasis: strategies for improving safety. J EUR Acad Dermatol Venereol. 2010;24:119-24.

12. Van der Vleuten CJ, Van de Kerkhof PC. Management of scalp psoriasis: guidelines for corticosteroid use in combination treatment. *Drugs*. 2001;61:1593-8.
13. Griffiths CE, Tranfaglia MG, Kang S. Prolonged occlusion in the treatment of psoriasis: a clinical and immunohistologic study. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:618-22.
14. Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P, Payne E. Clinical and cost-effectiveness of once-daily versus more frequent use of same potency topical corticosteroids for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2004;8:iii,iv, 1-120.
15. Van de Kerkhof PCM, Nestlé FO. Psoriasis. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier Limited; 2018.p.138-60.
16. Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, Tucker R, Smith CH. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol*. 2013;168:954-67.
17. Castela E, Archier E, Devaux S, et al. Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of efficacy and treatment modalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(Suppl 3):36-46.
18. Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit--a new practical measure. *Clin Exp Dermatol*. 1991;16:444-7.
19. Ference JD, Last AR. Choosing topical corticosteroids. *Am Fam Physician*. 2009;79:135-40.
20. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al. Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:615-9.
21. Balkrishnan R, Camacho FT, Pearce DJ, et al. Factors affecting prescription of ultra-high potency topical corticosteroids in skin disease: an analysis of US national practice data. *J Drugs Dermatol*. 2005;4:699-706.
22. Ozon A, Cetinkaya S, Alikasifoglu A, Gonc EN, Sen Y, Kandemir N. Inappropriate use of potent topical glucocorticoids in infants. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20:219-25.
23. Chi CC, Kirtschig G, Aberer W, et al. Updated evidence-based (S2e) European Dermatology Forum guideline on topical corticosteroids in pregnancy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:761-73.
24. Chi CC, Mayon-White RT, Wojnarowska FT. Safety of topical corticosteroids in pregnancy: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol*. 2011;131:884-91.
25. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:1-15.
26. Litt JZ. Steroid-induced rosacea. *Am Fam Physician*. 1993;48:67-71.
27. Hajar T, Leshem YA, Hanifin JM, et al; (the National Eczema Association Task Force). A systematic review of topical corticosteroid withdrawal ("steroid addiction") in patients with atopic dermatitis and other dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:541-9.e2.
28. Tadicherla S, Ross K, Shenefelt PD, Fenske NA. Topical corticosteroids in dermatology. *J Drugs Dermatol*. 2009;8:1093-105.
29. Wood Heckman LK, Davallow Ghajar L, Conaway M, Rogol AD. Evaluation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis suppression following cutaneous use of topical corticosteroids in children: A meta-analysis. *Horm Res Paediatr*. 2018;89:389-96.
30. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2171-80.
31. Daniel BS, Orchard D. Ocular side-effects of topical corticosteroids: what a dermatologist needs to know. *Australas J Dermatol*. 2015;56:164-9.
32. Vestergaard P. Skeletal effects of systemic and topical corticosteroids. *Curr Drug Saf*. 2008;3:190-3.
33. Arenas R, Moreno-Coutiño G, Vera L, Wells O. Tinea incognito. *Clin Dermatol*. 2010;28:137-9.
34. Miller JJ, Roling D, Margolis D, Guzzo C. Failure to demonstrate therapeutic tachyphylaxis to topically applied steroids in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:546-9.

## PSORİASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### A. YEREL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

#### VI. D VİTAMİNİ ANALOGLARI

DİDEM DİDAR BALCI<sup>1</sup>, IŞIL GÖĞEM İMREN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Sentetik D vitamini analogları, kalsipotriol (KAL), kalsitriol ve takalsitol 1990'lardan beri psoriasis vulgarisin tedavisinde kullanılmaktadır. Avrupa S3 kılavuzuna göre vitamin D analoglarının tek başına veya topikal kortikosteroidlerle fiks doz kombinasyonları; lokalize, hafif şiddette psoriasis tedavisinde birinci basamak tedavi seçeneğidir.<sup>1,2</sup>

Randomize kontrollü çalışmalardan yapılan iki ayrı sistematik derlemede kronik plak psoriasisde KAL plasebodan daha etkili olmakla birlikte en az topikal kortikosteroidler kadar etkili bulunmuştur.<sup>3,4</sup> KAL ve topikal kortikosteroidlerin ardışık haftalarda olacak şekilde veya hafta içi KAL, haftasonu kortikosteroidler olacak şekilde sıralı kullanımı gündeme gelmiştir. Ancak, hastaların iki farklı ajanı kullanmaları tedaviye uyumlarını azaltmıştır.<sup>5,6</sup> Lezyonel ve perilezyonel irritasyon, yanma hissi ve kaşıntı en sık rastlanan yan etkilerdir. Tedavinin devamında giderek azalır KAL'nin topikal steroidlerle kombinasyonu bu yan etkiyi hafifletir. KAL, kortikosteroidlerin miktarca daha az kullanımını sağlarken, betametazonda (BET) KAL'nin iritan etkisini yatıştırılmaktadır.<sup>2,5</sup> Yapılan prospektif çalışmalar ve Cochrane veritabanı meta-analizleri, KAL ile kortikosteroidlerin fiks doz kombinasyonunun herbirinin tek başına kullanımlarından daha etkili olduğunu göstermektedir.<sup>6</sup> 2006 yılında Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi KAL/BET dipropiyonat fiks doz kombinasyonuna 12 yaş üzerinde kullanımını onaylamıştır.

#### Etki Mekanizması

Derimiz tüm vücut için birincil vitamin D3 kaynağı olarak işlev görür. Vitamin D3 sentezinde ilk basamak, 280-310 nanometre dalga boyundaki ultraviyole ışınlarının etkisiyle, deride bulunan provitamin D'nin (7-dehidrokolesterol) kolekalsiferole dönüşmesidir. Daha sonra D vitamini bağlayan proteinlere bağlanarak karaciğere taşınır

burada 25-hidroksilaz enzimiyle 25-hidroksi vitamin D [25(OH)D] oluşur. Böbreklerin proksimal tübüllerindeki mitokondrilerde, 25(OH)D'nin 1,25-dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)D] ileri hidroksilasyonu gerçekleşir. 1,25(OH)D, D vitaminin fizyolojik olarak aktif formudur ve insan vücudunda sentezlenebilen tek vitamin olma özelliğini taşır. Ayrıca keratinositler karaciğer ve böbrekteki hidroksilasyonlara ihtiyaç duymadan kendi enzimleriyle 1,25(OH)D sentezleyebilirler ve hidroksilaz enzimleriyle lokal olarak son ürüne metabolize edebilirler. Bütün bu özellikleriyle keratinositler D vitamin sentez ve yıkım basamaklarındaki tüm aşamalara sahip tek hücredir.<sup>7</sup> KAL, 1,25(OH)D D<sub>3</sub>'ün sentetik analogudur ve retinoid reseptörü (RXR) ile heterodimer olarak çalışan vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanır. Vitamin D reseptörleri epidermal keratinositler, melanositler, dermal fibroblastlar ve aktive T lenfositlerde gösterilmiştir. VDR/RXR kompleksi nükleusa transloke olarak koregülatörlerin de yardımıyla hedef geni etkileyerek ilgili proteinlerin transkripsiyonlarını aktive veya inhibe eder.<sup>8</sup> Epidermal hiperpolarizasyonu ve anormal keratinizasyonu azaltır, keratinositlerin terminal diferansiyasyonunu uyarır.<sup>7</sup> KAL ile tedavi edilen psoriasis hastalarında klinik düzelme yedinci günden itibaren gözlenmeye başlanırken, 3. haftada epidermal kalınlığındaki azalma belirginleşir.<sup>9</sup> KAL'nin T-lenfositler üzerindeki etkilerinin görülmesi için daha uzun süreye ihtiyaç vardır. Keratin gen ekspresyonunu değiştirmeden epidermal keratinositlerin terminal diferansiyasyonunu düzenlediği için KAL hiperkeratoz, akantoz, parakeratoz ve epidermal hiperproliferasyonla karakterize psoriasis vulgarisin yanında, pitriazis rubra pilaris ve palmoplantar keratodermalar gibi birçok hastalıkta tedavi seçenekleri arasında yer alır.<sup>10,11</sup>

Fototerapi ve KAL-BET kullanımının etkilerinin ultrasonografik olarak deri kalınlığı üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarında Polańska ve ark.<sup>12</sup> 58 plak psoriasisli hastayı toplam 4 hafta izlemişlerdir. Her iki grupta da 4 haftanın sonunda PAŞİ değerlerinde ve sonografik olarak deri inflamasyonunu ve kalınlığını gösteren subepidermal alçak ekojenik bant ölçümlerinde benzer değerler saptanmış, bu iki tedavi yaklaşımının birbirine üstünlükleri gösterilememiştir.

KAL lenfositlerdeki apoptozu tetikleyip, T helper 1 (Th-1) sitokinlerinin üretimini inhibe ederek antiinflamatuvar ve immünomodülatör etki gösterir.<sup>13</sup> 1, 25(OH<sub>2</sub>)D<sub>3</sub> ile *in vitro* yapılan deneysel çalışmalarda interferon gama (IFN- $\gamma$ ) düzeyini azaltıp, interlökin-4 (IL-4) düzeyini artırmış ayrıca Th17 diferansiyasyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>14</sup> KAL'nin bu etkiyi tam olarak yaratıp yaratmadığı henüz tam aydınlatılamamıştır. Dyring-Andersen ve ark.<sup>15</sup> yaptığı çalışmada 18 plak psoriasisli hastanın 14 gün boyunca günde 2 defa KAL uyguladıkları bölgelerden alınan deri örnekleriyle sadece nemlendirici uygulanan bölgelerden alınan örnekleri immünohistokimyasal olarak karşılaştırılmıştır. KAL uygulanan deri örneklerinde CD4+ lenfositler, IL-22 ve IFN- $\gamma$  düzeylerinde değişiklik gözlenmezken CD8+IL17+ lenfositlerde belirgin azalma gözlenmiştir.<sup>15</sup> KAL'nin

lenfositler üzerine 4 haftalık etkilerini gösteren Vissers ve ark.<sup>13</sup> çalışmasında CD4+ ve CD8+ T lenfositlerinin sayılarında azalma görüldüğü bildirilmiştir.

KAL, koebnerisin (S100A15) ve psoriasis (S100A7) gibi IL-17 ile indüklenen antimikrobiyal peptitlerin ve IL-17 reseptörünün ekspresyonunu da inhibe eder.<sup>16</sup>

Vitamin D analoglarının vasküler endotelial büyüme faktörü ile uyarılan anjiyogenez üzerine de etkileri vardır. Anjiyogenezini inhibe ederek inflamatuvar hücrelerin lezyona göçünü azaltır. Rosina ve ark.<sup>17</sup> vidyokapillaroskopıyla psoriasis lezyonlarının incelendiği çalışmalarında KAL-BET kombinasyonunun 30 gün boyunca günde bir defa uygulanmasının eritem, infiltrasyon, deskuamasyon, kapiller ağın çapı, kapiller sayısı/mm<sup>2</sup> üzerine etkilerinin tek başına günde 2 defa KAL veya BET uygulamasından daha etkili olduğunu göstermiştir.

### Saçlı Deri Psoriasisinde Kalsipotriol

Cochrane veritabanındaki derlemelerden yapılan meta-analizlere göre KAL solüsyonları ve topikal steroidlerin tedavi etkinlikleri benzer ve plaseboya göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. KAL-BET kombinasyonu uygulamaları hem etkinlik hem de hasta uyumu ve yan etki açısından tek başına KAL ve topikal steroid kullanımına göre daha üstün bulunmuştur.<sup>18</sup>

Çocukluk çağında görülen psoriasisın yaklaşık %90'ında (%87,6) çeşitli derecelerde saçlı deri tutulumu görülmektedir.<sup>19</sup> Sistemik antipsoriyatik tedavi almayan, 18 yaş altı, 73 çocuk, saçlı deri psoriasisine KAL-BET solüsyonunun etkilerinin değerlendirildiği 12 haftalık prospektif gözlemsel Child-CAPTURE çalışmasına dahil edilmiştir. Bu çalışmada ortalama yaş 10,8 (4-17), ortalama başlangıç Psoriasis Saçlı Deri Şiddet İndeksi (PSSİ) 18,7, ortalama psoriasis süresi 37,7 hafta olarak bildirilmiştir. Tedavinin başlangıcında, hastalara solüsyonu ilk 2 hafta boyunca günde bir kez ve ardından haftada üç kez kullanmaları önerilmiştir. Seksendört tedavi epizodu analiz edilmiştir. On ikinci haftada PSSİ'de %32,1 düzelleme ve yaşam kalitesi üzerinde belirgin olumlu etki saptanmıştır, hasta grubunun 48 haftalık uzun dönem izleminde etkinliğin ve tedaviye uyumun devam ettiği gözlenmiştir. Üç hastada (%4,1) stria gelişmiştir. Solüsyon yan etki açısından da güvenli olarak değerlendirilmiştir.<sup>19</sup>

### Tırnak Psoriasisinde Kalsipotriol

Öncelikle tırnaklar mutlaka travmadan ve sürtünmeden korunmalıdır. Topikal KAL psoriasisin tırnak tutulumunda kullanılır ve tırnak plağı kalınlığını ve subungual hiperkeratozu azaltır. Tosti ve ark.<sup>20</sup> yaptığı çalışmada uzun süreli kullanımda KAL'nin, topikal steroidlerle karşılaştırıldığında daha az yan etkisi olduğu ve hastalar tarafından daha iyi tolere edilebildiğini göstermiştir. KAL'nin diğer topikal ajanlarla karşılaştırıldığı çalışmalarda, KAL'nin etkisinin, topikal steroid ve salisilik asit kombinasyonunun etkisine

yakın düzeyde olduğu bildirilmiş olup, lokal deri atrofisi riskinin olmaması sebebiyle uzun süreli tedavide iyi bir alternatif olduğu belirtilmiştir.<sup>20,21</sup>

## **İnvers Psoriasisde Kalsipotriol**

Ortonne ve ark.<sup>22</sup>, orta-ağır şiddetli intertriginöz lezyonları bulunan 75 hastanın, günde 2 defa, sağ ve sol taraflarından birine KAL diğerine kalsitriol kullandıkları karşılaştırmalı çalışmada kalsitriolun KAL'ye göre iritasyon etkisinin daha az olduğu ve hastalar tarafından daha iyi tolere edilebildiği için tedavi uyumunun daha iyi olduğunu göstermişlerdir.

Kreuter ve ark.<sup>23</sup> tarafından intertriginöz psoriasis hastalarında topikal pimekrolimus, KAL ve BET'in karşılaştırıldığı 4 haftalık randomize çift kör çalışmada, Modifiye Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (M-PAŞİ) skorlarındaki azalma BET kullanan grupta %86,4, %0,005 KAL kullanan grupta %62,4, %1 pimekrolimus kullanan grupta %39,7 ve nemlendirici kullanılan kontrol grubunda %21,1 olarak saptanmıştır. BET'in pimekrolimusa üstünlüğü anlamlı değerlendirilirken, BET KAL ile veya KAL pimekrolimusla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir. Ayrıca BET'in pruritusu azaltıcı etkisinin KAL ve pimekrolimustan daha üstün olduğu saptanmıştır.<sup>23</sup>

İnvers psoriasis hastalarında topikal tedavilerin etki ve uzun dönem yan etki profilleri göz önünde bulundurulduğunda; kısa dönem akut tedavide topikal steroidler hastada hızlı semptomatik düzelmeye sağlarken, idame tedavide KAL ve pimekrolimus etkin ve güvenli seçenekler olarak görünmektedir.<sup>24</sup>

## **Farmakokinetik Özellikleri**

KAL, asidik rezidülere duyarlıdır ve sıvı ortamda maksimum stabilitesini korumak için alkali (pH >8) koşullar gerekir. BET ise bunun tam tersi stabilitesini pH 4-6 arasındaki asidik koşullarda sağlar. Bu farklı özellikleri sebebiyle sulu ortamda, ikisi aynı anda kullanılırsa birbirlerinin stabilitesini bozup etkisizleştirirler. O yüzden KAL ve BET'in krem formları biri sabah diğeri akşam olacak şekilde ayrı zamanlarda kullanımı önerilmektedir, krem formlarının karışımı yapılmamalıdır.<sup>25</sup>

Sistemik olarak emilimi olursa hepatik yolla metabolize olarak keton analoglarına dönüşür, son olarak da kalsitriol asit olarak metabolize olur. 0,05 mg KAL (monohidrat) ve 0,5 mg BET (dipropionate) pomad formunda kombine edilmiştir. Gövde ve ekstremitelerdeki psoriyatik plakların tedavisinde kolay kullanılabilir ve etkin olmasına rağmen, saçlı deride kullanımıyla ilgili yapılan 25 hastalık bir çalışmada sadece hastaların %40'ında etkinlik gözlemlenmiş, diğer hastalar yapışkan yapısı ve uzun saçlarda yıkanma zorluğu sebebiyle tedaviye uyum gösterememişlerdir.<sup>26</sup>

Son yıllarda fiks doz 0,05 mg KAL (monohidrat) ve 0,5 mg BET (dipropionate) kombinasyonu aerosol köpük formunda geliştirilmiştir ve Avrupa'da erişkin psoriasis

hastalarında 2016 yılından beri kullanılmaktadır. Bu formda aktif substratların aerosol köpük taşıyıcı içinde süpersature olması sayesinde deriye penetrasyonu artmıştır, aerosol köpük formun biyoyararlanımı ve etkinliği pomad ve solüsyon-jel formlarına göre üstün bulmuştur.<sup>27</sup>

## Doz Rejimi

KAL ülkemizde bulunan tek vitamin D analogudur. Krem, pomad ve solüsyon formunda bulunmaktadır. KAL dışındaki sentetik D vitamini türevleri takalsitol ve kalsitriol halen ülkemizde bulunmamaktadır. KAL'nin krem, pomad veya solüsyon-jel formunun günde iki kez kullanılması önerilir.<sup>28</sup>

Topikal kortikosteroidlerle birlikte kullanımında, zamanla hafta sonu kortikosteroid, hafta içi KAL kullanımına geçilerek, uzun dönemde kortikosteroidlere bağlı gelişebilen atrofi, stria ve telenjektazi gelişimi gibi yan etki riskleri azaltılabilmektedir.<sup>29</sup>

Reich ve ark.<sup>30</sup>, KAL-BET kombinasyonunun jel formunu, 1,795 hasta üzerinde 8 hafta boyunca günde tek uygulama ile etkin ve tercih edilir bulmuştur.

Bu kombinasyonun uzun dönem etkilerinin araştırıldığı 52 haftalık 828 hasta içeren bir çalışmada, hastaların %69-74'ünde lezyonlarda tamamen veya tama yakın düzelme tanımlanırken, herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır.<sup>31</sup>

Sentetik bir vitamin D3 analogu ve sentetik kortikosteroid (KAL 0,05 mg ve BET 0,5 mg) sabit doz (günde 1 kez) kombinasyonunun aerosol köpük formülasyonu son zamanlarda erişkinlerde plak psoriasis topikal tedavisi için tanıtılmıştır. Randomize kontrollü çalışmalar, olgu raporları ve gerçek yaşam verileri; daha önce sınıf 3 veya 4 topikal kortikosteroid ile tedavi edilen hafif-orta şiddette psoriyatik hastalar, fototerapi ile topikal tedavi ile kombinasyonundan memnun olmayan hastalarda ve orta-şiddetli psoriasisli hastalarda, KAL-BET aerosol köpüğünün hızlı klinik yanıtı, etkinliği, güvenliği ve tolere edilebilirliğinin altını çizmektedir.<sup>32</sup>

## Yan etkiler

Vitamin D analoglarının en sık görülen yan etkisi lezyonel ve perilezyonel irritasyon, yanma hissi ve kaşıntı olup tedavinin devamında giderek azalır, ayrıca KAL-BET kombine preparatlarda bu irritasyon etkisi oldukça hafiflemiştir. Nadiren de olsa irritasyonun Koebner fenomenini tetiklemesiyle püstüler psoriasis gelişen olgular bildirilmiştir.<sup>33</sup> Ülkemizde bulunmayan kalsitriol, intertriginöz alanlar ve yüz için daha az iritan bir seçenektir.<sup>34</sup>

Gilissen ve ark.<sup>35</sup> psoriasis vulgaris tedavisi için KAL kullanan 6 hastada gelişen allerjik kontakt dermatit bildirmişlerdir. Bu hastalara KAL ile yama testi uygulandığında hepsi pozitif reaksiyon vermiştir ve topikal steroidlerle lezyonları gerilemiştir.<sup>34</sup> KAL yüze, genital bölgeye, mukoz membranlara uygulamamalıdır.

Bazı çalışmalarda fotosensitiviteye sebep olduğu bildirilmiş, mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte KAL'nin immünomodülatör etkisi ve stratum korneum kalınlığının azalmasının etkili olduğu düşünülmüştür.<sup>36</sup>

KAL'nin krem, pomad veya solüsyon-jel formunun 4 hafta boyunca günde iki kez kullanılması önerilir. Fakat tedaviye devam edilmesi gerekliliğinde; 52 haftaya kadar güvenli kullanıldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Maksimum günlük doz 15 gramı, maksimum haftalık doz ise 100 gramı geçmemelidir. Tedavi edilen vücut yüzeyi ise toplam vücut yüzeyinin %30'unu aşmamalıdır. Bu dozlar aşıldığında nadiren de olsa %1 sistemik emiliminden dolayı kalsiyum metabolizmasını etkileyerek hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye sebep olabilmektedir.<sup>37</sup> Fakat bu sistemik yan etkiler oldukça nadirdir.

Morita ve ark.<sup>38</sup>, VYA 20-30 arasında plak psoriasis olan 22 hastanın 8 hafta boyunca günde bir defa KAL-BET uygulamaları sonucunda kan kalsiyum değerlerinde anlamlı yükselme saptamamışlardır.

Hiperkalsemi riski taşıyan sarkoidoz, hiperparatroidi ve malign tümörlerin kemik metastazları gibi durumlarda ve renal yetmezlikte kontrendikedir.<sup>39</sup>

## Gebelerde ve Çocuklarda Kullanım

Gebelik kategorisi C'dir. Çocuklardaki kullanımının hafif iritasyonlar dışında etkili ve tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda kalsipotriol kullanılırken haftalık vücut yüzey alanı olarak m<sup>2</sup>'de 50 mg aşılmamalıdır.<sup>38,39</sup>

## Kaynaklar

1. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - update 2015 - short version- EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:2277-94.
2. Reich K, Bewley A. What is new in topical therapy for psoriasis? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25:15-20.
3. van de Kerkhof PC. An update on topical therapies for mild-moderate psoriasis. Dermatol Clin. 2015;33:73-7.
4. Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. BMJ. 2000;320:963-7.
5. Guenther L, Van de Kerkhof PCM, Snellman E, et al. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle controlled clinical trial. Br J Dermatol. 2002;147:316-23.
6. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;28:CD005028.
7. Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin. Mol Cell Endocrinol. 2011;347:80-9.
8. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. Calcif Tissue Int. 2013;92:77-98.



9. Sakai Y, Demay MB. Evaluation of keratinocyte proliferation and differentiation in vitamin D receptor knockout mice. *Endocrinology*. 2000;141:2043-9.
10. Van de Kerkhof PC, Steijlen PM. Topical treatment of pityriasis rubra pilaris with calcipotriol. *Br J Dermatol*. 1994;130:675-8.
11. Kragballe K, Steijlen PM, Ibsen HH, et al. Efficacy, tolerability, and safety of calcipotriol ointment in disorders of keratinization. Results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, right/left comparative study. *Arch Dermatol*. 1995;131:556-60.
12. Polańska A, Gaura T, Bowszyc-Dmochowska M, et al. Calcipotriol/betamethasone ointment compared to narrow-band UVB in plaque psoriasis: first clinical and ultrasonographic study. *Int J Dermatol*. 2019;58:108-13.
13. Vissers WH, Berends M, Muys L, van Erp PE, de Jong EM, van de Kerkhof PC. The effect of the combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate versus both monotherapies on epidermal proliferation, keratinization and T-cell subsets in chronic plaque psoriasis. *Exp Dermatol*. 2004;13:106-12.
14. Lemire JM. Immunomodulatory Role of 1, 25-Dihydroxyvitamin D3. *J Cell Biochem*. 1992;31:26-31.
15. Dyring-Andersen B, Bonefeld CM, Bzorek M, et al. The Vitamin D Analogue Calcipotriol Reduces the Frequency of CD8+IL-17+ T Cells in Psoriasis Lesions. *Scand J Immunol*. 2015;82:84-91.
16. Hegyi Z, Zwicker S, Bureik D, et al. Vitamin D Analog Calcipotriol Suppresses the Th17 Cytokine-Induced Proinflammatory S100 "Alarmins" Psoriasin (S100A7) and Koebnerisin (S100A15) in Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2012;132:1416-24.
17. Rosina P, Giovannini A, Gisondi P, et al. Microcirculatory modifications of psoriatic lesions during topical therapy. *Skin Res Technol*. 2009;15:135-8.
18. Schlager J, Rosumeck S, Werner R, et al. Topical treatments for scalp psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD009687.
19. Oostveen AM, de Jong EM, Donders AR, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Treatment of paediatric scalp psoriasis with calcipotriene/ betamethasone dipropionate scalp formulation: effectiveness, safety and influence on children's quality of life in daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1193-7.
20. Tosti A, Piraccini BM, Cameli N, et al. Calcipotriol ointment in nail psoriasis: a controlled double-blind comparison with betamethasone dipropionate and salicylic acid. *Br J Dermatol*. 1998;139:655-9.
21. Lamba S, Lebwohl M. Combination therapy with vitamin D analogues. *Br J Dermatol*. 2001;144:27-32.
22. Ortonne JP, Humbert P, Nicolas JF, et al. Intra-individual comparison of the cutaneous safety and efficacy of calcitriol 3 mg g<sup>-1</sup> ointment and calcipotriol 50 mg g<sup>-1</sup> ointment on chronic plaque psoriasis localized in facial, hairline, retroauricular or flexural areas. *Br J Dermatol*. 2003;148:326-33.
23. Kreuter A, Sommer A, Hyun J, et al. 1% Pimecrolimus, 0.005% calcipotriol, and 0.1% betamethasone in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized controlled study. *Arch Dermatol*. 2006;142:1138-43.
24. Reynolds KA, Pithadia DJ, Lee EB, Wu JJ. Treatments for inverse psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2019;31:1-8.
25. Segaert S, Duvoid LB. Calcipotriol cream: A review of its use in the management of psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2006;17:327-37.
26. Cassano N, Vena GA. Treatment of scalp psoriasis with betamethasone dipropionate and calcipotriol twocompound product. *Acta Derm Venereol*. 2007;87:85-6.
27. Queille-Roussel C, Olesen M, Villumsen J, Lacour JP. Efficacy of an innovative aerosol foam formulation of fixed combination calcipotriol plus betamethasone dipropionate in patients with psoriasis vulgaris. *Clin Drug Investig*. 2015;35:239-45.
28. McCormack PL. Calcipotriol/betamethasone dipropionate: a review of its use in the treatment of psoriasis vulgaris of the trunk, limbs and scalp. *Drugs*. 2011;16;71:709-30.

29. Rogalski C. Calcipotriol/betamethasone for the treatment of psoriasis: efficacy, safety, and patient acceptability. *Psoriasis (Auckl)*. 2015;5:97-107.
30. Reich K, Zschocke I, Bachelez H, et al; TTOP study group. Efficacy of a fixed combination of calcipotriol/betamethasone dipropionate topical gel in adult patients with mild to moderate psoriasis: blinded interim analysis of a phase IV, multicenter, randomized, controlled, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1156-63.
31. Kragballe K, Austad J, Barnes L, et al. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2006;154:1155-60.
32. Pinter A, Thormann H, Angeletti F, Jalili A. Calcipotriol/betamethasone dipropionate aerosol foam for the treatment of psoriasis vulgaris: case series and review of the literature. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:451-9.
33. Geogala S, Rigopoulos D, Aroni K, et al. Generalized pustular psoriasis precipitated by topical calcipotriol cream. *Int J Derm*. 1994;33:515-6.
34. Kim GK. The rationale behind topical vitamin d analogs in the treatment of psoriasis: where does topical calcitriol fit in?. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010;3:46-53.
35. Gilissen, L, Huygens, S, Goossens, A. Allergic contact dermatitis caused by calcipotriol. *Contact Dermatitis*. 2017;78:139-42.
36. McKenna KE, Stern RS. Photosensitivity Associated With Combined UV-B and Calcipotriene Therapy. *Arch Dermatol*. 1995;131:1305-7.
37. Yamamoto A, Furuhashi T, Matsumoto K, et al. Safety profiles of topical vitamin D3 in psoriasis patients: a retrospective large-scale study. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2012;2:81-8.
38. Morita A, Muramatsu S, Kubo R, et al. Low incidence of hypercalcemia following combined calcipotriol hydrate/betamethasone dipropionate ointment treatment in Japanese patients with severe psoriasis vulgaris. *J Dermatolog Treat*. 2018;29:496-500.
39. Guilhou JJ. [Calcipotriol]. *Ann Dermatol Venereol*. 2001;128:229-37.

## PSORİASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### A. YEREL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

#### VII. TAKROLİMUS VE PİMEKROLİMUS

BİLGE FETTAHLIOĞLU KARAMAN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Topikal kalsinörin inhibitörleri olan takrolimus ve pimekrolimus, atopik dermatit tedavisinde onay almış olsa da, psoriasis gibi birçok inflamatuvar dermatozun tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle yüz ve intertrijnoz bölgeleri etkileyen psoriasis olgularının topikal tedavisinde, atrofiye yol açmamaları nedeniyle, uzun süreli kullanımda ilk tercih edilecek ilaçlardır.<sup>1</sup>

**Farmakoloji:** Takrolimus ve pimekrolimus çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu engelleyerek, spesifik olarak T-hücreleri üzerinden kutanöz immün sistemi etkilemektedir.<sup>2</sup> Takrolimus, kalsinörin tarafından aktive edilen T-hücrelerinin nükleer transkripsiyon faktörünün defosforilasyonunu engeller. Böylece nükleusta interlökin-2 (IL-2) yapımında rol alan genlerin aktivitesini baskılar.<sup>3</sup> Ayrıca; IL-3, IL-4, IL-8, tümör nekroz edici faktör- $\alpha$ , interferon gama (INF- $\gamma$ ) ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör başta olmak üzere T-hücrelerinden, keratinositlerden ve Langerhans hücrelerinden salınan pek çok inflamatuvar sitokinin sentezini baskılar. Bunun yanı sıra, *in vitro* çalışmalarda psoriyatik deride p53 seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Takrolimus tedavisi ile p53 gen ekspresyonu artarken epidermal hiperproliferasyon azalmaktadır.<sup>3,4</sup>

Pimekrolimus yapısal olarak takrolimusa benzer bir moleküldür. Ancak pimekrolimus daha lipofiliktir. Bu nedenle uygulama sonrası deride tutulabilme kapasitesi daha fazladır ve sistemik emilimi son derece düşüktür.<sup>3</sup>

**Etkinlik:** Doksanlı yıllardan bu yana topikal kalsinörin inhibitörlerinin psoriasisdeki etkinliğini değerlendiren pek çok çalışma yapılmıştır. Bunlardan ilki, plak psoriasisli 70 hastanın katıldığı çift kör randomize kontrollü bir çalışmadır.<sup>5</sup> Bu çalışmada takrolimus %0,3 pomadın etkinliği, kalsipotriol %0,005 pomad ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Kalsipotriol tedavisi belirgin olarak üstün iken, takrolimus plasebodan üstün bulunmamıştır. Yazarlar, takrolimusun yüksek molekül ağırlığı nedeniyle yeterli miktarda emilemediğini, bu yüzden kalın psoriyatik plakların tedavisinde etkisiz olduğunu belirtmiştir. Bu çalışma, topikal takrolimusun deriye penetrasyonunu artıracak kombinasyon tedavilerinin

ilacın etkinliğini de artırabileceğine işaret etmiştir. Bir başka çalışmada, plak psoriasisli hastalarda takrolimusun penetrasyonu artırmak amacıyla lezyonlara önce %6'lık asit salisilik jel sürülmüş, kuruduktan sonra takrolimus %0,1 pomad uygulanmış ve tedavi grubunda eritem, skuam ve kaşıntıda istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlenmiştir.<sup>6</sup> Penetrasyon artırıcı olarak %1 diizopropil adipat kullanılan bir diğer çalışmada da, emilimi artırıcı kombinasyonların ve topikal takrolimus oklüzyon altında uygulamanın tedavi başarısını artırdığı gösterilmiştir.<sup>7</sup> Plak tip psoriasisde tedavi etkinliğini artırmak amacıyla, farklı konsantrasyon ve formülasyonda takrolimus preparatları kullanılarak çalışmalar yapılmış, ancak konsantrasyon artışının etkinliği artırmadığı gözlenmiştir.<sup>8-10</sup> Ortonne ve ark.<sup>8</sup>, beş Avrupa ülkesinden 16 merkezin katılımı ile 124 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında takrolimus %0,3 jel, takrolimus %0,5 krem ve kalsipotriol %0,005 pomadın etkinliğini karşılaştırmışlar. On iki hafta sonunda hedeflenen psoriyatik lezyonlarda, psoriasis şiddet indeksindeki medyan yüzdelerik değişim sırasıyla %55,6, %50,0 ve %58,6 bulunmuştur. Tedavi gruplarının etkinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış, ancak takrolimusun %0,5'lik krem formunun tedavi başarısı hafifçe daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle, yüksek konsantrasyonlardaki topikal takrolimus formlarının kullanımı önerilmemektedir.<sup>8,9</sup> Genel olarak yapılan klinik çalışmalar, topikal kalsinörin inhibitörlerinin klasik plak tipi psoriasis tedavisinde etkinliğinin düşük olduğunu göstermektedir.<sup>1,3</sup>

İki bin yılından itibaren topikal takrolimus, yüz yerleşimli psoriasis (fasiyal psoriasis) olgularının tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir.<sup>11-14</sup> Ardından, derinin ince ve hassas olduğu intertrijinöz bölgelerde de uygulanmış ve hem yüz hem de intertrijinöz bölgelerin tedavisinde güvenli ve etkili bir seçenek olduğu vurgulanmıştır.<sup>15</sup> İki bin dört yılında, her iki kalsinörin inhibitörünün de invers psoriasis hastalarının tedavisinde başarılı sonuçlarını gösteren çalışmalar yayımlanmıştır.<sup>16,17</sup> Yüz altmış yedi fasiyal ve invers psoriasis hastasının dahil edildiği, çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmanın sekizinci gününde takrolimus %0,1 pomad ile belirgin düzelme sağlanmış, sekiz haftalık tedavi sonunda hastaların %65,2'sinde tama yakın veya tam iyileşme elde edilmiştir.<sup>16</sup> Gribetz ve ark.<sup>17</sup> çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmalarında, 57 invers psoriasis hastasında pimekrolimus %1 krem ile sekiz haftada hastaların %82'sinde tama yakın veya tam iyileşme gözlenmiştir. Sonraki yıllarda yapılan pek çok çalışma yüz, intertrijinöz alanlar ve genital bölgelerdeki psoriyatik lezyonların tedavisinde topikal takrolimusun etkinliğini göstermektedir.<sup>18-21</sup> Topikal kalsinörin inhibitörleri yüz ve intertrijinöz bölgeleri etkileyen psoriasis olgularının topikal tedavisinde, atrofiye yol açmamaları ve tedavi etkinliği nedeniyle uzun süreli kullanımda ilk tercih edilecek ilaçlar olarak öne çıkmaktadır.<sup>1-3</sup>

Topikal takrolimus tırnak psoriasis tedavisinde de kullanılmış ve umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Yirmi bir tırnak psoriasisli hasta ile yapılan, plasebo kontrollü çalışmada,

hastalar akşam yatmadan önce tırnaklarına bir kez takrolimus pomad sürmüşler ve sabaha kadar ellerini yıkamamışlar. On iki haftanın sonunda tedavi alan grupta Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi skorunda ortalama 13 puan, plasebo grubunda ortalama üç puan azalma gözlenmiştir.<sup>22</sup>

Ayrıca, jeneralize püstüler psoriasisde de topikal takrolimus tedavisi ile başarılı sonuçlar alınan olgular bildirilmiştir.<sup>23,24</sup>

**Pediyatrik olgularda tedavi:** Pediyatrik yaş grubundaki psoriasisli hastalarda topikal takrolimus tedavisini inceleyen iki çalışma bulunmaktadır. Bunlardan ilki, 2005 yılında Steele ve ark.<sup>25</sup> invers psoriasisli 13 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmadır. Yaşları 22 ay ile 16 yıl arasında değişen hastaların 12'sine takrolimus %0,1 pomad uygulanmış ve bu hastaların tamamının psoriyatik lezyonları iki hafta içinde gerilemiştir. Takrolimus %0,03 pomad uygulanan bir hasta, yanma hissi ve irritasyon nedeniyle tedaviye uyum sağlayamamış ve deri lezyonlarında düzelleme olmamıştır. Brune ve ark.<sup>26</sup>, yüz ve intertrijinöz alanlarda lezyonları olan, hafif-orta şiddette psoriasisli 11 pediyatrik yaş grubu hastayı dahil ettikleri prospektif çalışmalarında, takrolimus %0,1 pomad ile başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. On bir hastanın sekizi çalışmayı tamamlamış, 180 gün sonunda bu sekiz hastada hastalık şiddet skoru ortalama 1,63'ten 0,71'e gerilemiştir. Kaşıntıdan yakınan bir hasta dışında yan etki gözlenmemiştir. Tedaviye en belirgin yanıt ve klinik düzelleme ilk bir ayda gerçekleşmiştir. Bu iki çalışma da topikal takrolimusun pediyatrik yaş grubunda, fasiyal ve invers psoriasis hastalarında güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

**Doz:** Her iki kalsinörün inhibitörünün de günde iki kez uygulanması önerilmektedir.<sup>1,3</sup> Psoriasis tedavisinde takrolimusun %0,1'lik formu tercih edilmektedir.

**Yan etkiler:** Topikal kalsinörün inhibitörlerinin en sık rastlanan yan etkisi, uygulama bölgesinde hafif kaşıntı ve yanma hissidir. Tedavinin başlangıcında oluşabilen bu his, genellikle tedaviye devam edilmesiyle kısa sürede kaybolur. Ayrıca topikal vitamin D analoglarına oranla daha az sıklıkla, perilezyonel eritem ve lokal irritasyona neden olabilirler.<sup>3</sup> Nadir görülen bir diğer yan etki ise uygulama alanında follikülit gelişimidir.<sup>20</sup>

Topikal takrolimus tedavisine bağlı hiçbir sistemik yan etki bildirilmemiştir. Ancak uzun dönem kullanımı ile ilgili kanıt bulunmamaktadır.<sup>3</sup> Bariyer fonksiyonu baskılanmış deride topikal takrolimusun sistemik emiliminin daha fazla olduğu bildirilmiş olsa da, sağlam deriden sistemik emilim olmamaktadır.

Topikal kalsinörün inhibitörlerinin en çok tartışılan istenmeyen etkisi ise uzun süreli kullanımlarının malinite gelişimine neden olma riskidir. Atopik dermatitli az sayıda hastada topikal kalsinörün inhibitörleri ile tedavi edilirken deri malinitesi gelişimi bildirilmiş olması nedeniyle, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi topikal kalsinörün inhibitörleri kullanan çocuk ve yetişkinlerde deri malinitesi ve lenfoma gelişimi konusunda uyarıda

bulunmuş ve 2006 yılında bu ilaçların ambalajına "siyah kutu" uyarısı eklenmiştir. Ancak sonrasında yapılan çalışmalarda, artmış lenfoma ve deri malinitesi riski ile ilgili veri elde edilememiş ve bu riskin tedaviye değil, hastalığın şiddetine bağlı olarak artmış olduğu düşüncesi kabul görmüştür.<sup>27-32</sup> Yine de özellikle şiddetli psoriasis olan olgularda, uzun süre kullanımda hastalar malinite gelişimi açısından takip edilmeli, absorpsiyonu artıracak oklüzif tedavilerden kaçınılmalıdır. Yine fototerapi ile birlikte kullanılması önerilmemektedir.

**Gebelik ve emzirme dönemi:** Topikal kalsinörin inhibitörlerinin gebelik kategorisi C'dir. Gebelik ve süte geçebildiği için laktasyon dönemlerinde kullanılmaları önerilmez.<sup>1</sup>

## Kaynaklar

1. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al ; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. J Am Acad Dermatol. 2009;60:643-59.
2. Dattola A, Silvestri M, Bennardo L, et al. Update of calcineurin inhibitors to treat inverse psoriasis: A systematic review. Dermatol Ther. 2018;31:e12728.
3. Malecic N, Young H. Tacrolimus for the management of psoriasis: clinical utility and place in therapy. Psoriasis (Auckl). 2016;6:153-63.
4. Lemster BH, Carroll PB, Rilo HR, Johnson N, Nikaein A, Thomson AW. IL-8/IL-8 receptor expression in psoriasis and the response to systemic tacrolimus (FK506) therapy. Clin Exp Immunol. 1995;99:148-54.
5. 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.
6. Carroll CL, Clarke J, Camacho F, Balkrishnan R, Feldman SR. Topical tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. Arch Dermatol. 2005;141:43-6.
7. Remitz A, Reitamo S, Erko P, Granlund H, Lauerma AI. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. Br J Dermatol. 1999;141:103-7.
8. Ortonne JP, van de Kerkhof PC, Prinz JC, et al; European Tacrolimus Psoriasis Study Group. 0.3% Tacrolimus gel and 0.5% Tacrolimus cream show efficacy in mild to moderate plaque psoriasis: results of a randomized, open-label, observer-blinded study. Acta Derm Venereol. 2006;86:29-33.
9. Maloney JM, Flores J, Sheehan M, Schlessinger J. Efficacy and safety of 0.1% and 0.5% tacrolimus cream versus vehicle for treatment of mild to moderate plaque psoriasis in adults. J Am Acad Dermatol. 2007;56(2 Suppl 2):AB10.
10. Vissers WH, van Vlijmen I, van Erp PE, de Jong EM, van de Kerkhof PC. Topical treatment of mild to moderate plaque psoriasis with 0.3% tacrolimus gel and 0.5% tacrolimus cream: the effect on SUM score, epidermal proliferation, keratinization, T-cell subsets and HLA-DR expression. Br J Dermatol. 2008;158:705-12.
11. Yamamoto T, Nishioka K. Topical tacrolimus is effective for facial lesions of psoriasis. Acta Derm Venereol. 2000;80:451.
12. Yamamoto T, Nishioka K. Topical tacrolimus: an effective therapy for facial psoriasis. Eur J Dermatol. 2003;13:471-3.
13. Clayton TH, Harrison PV, Nicholls R, Delap M. Topical tacrolimus for facial psoriasis. Br J Dermatol. 2003;149:419-20.
14. Kroft EB, Erceg A, Maimets K, Vissers W, van der Valk PG, van de Kerkhof PC. Tacrolimus ointment for the treatment of severe facial plaque psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005;19:249-51.

15. Freeman AK, Linowski GJ, Brady C, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of psoriasis on the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:564-8.
16. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, Feldman SR, Hartle JE, Henning A. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:723-30.
17. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:731-8.
18. Rallis E, Nasiopoulou A, Kouskoulis C, et al. Successful treatment of genital and facial psoriasis with tacrolimus ointment 0.1%. *Drugs Exp Clin Res.* 2005;31:141-5.
19. Martin Ezquerro G, Sanchez Regana M, Herrera Acosta E, Umberto Millet P. Topical tacrolimus for the treatment of psoriasis on the face, genitalia, intertriginous areas and corporal plaques. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:334-6.
20. Liao YH, Chiu HC, Tseng YS, Tsai TF. Comparison of cutaneous tolerance and efficacy of calcitriol 3 microg g(-1) ointment and tacrolimus 0.3 mg g(-1) ointment in chronic plaque psoriasis involving facial or genitofemoral areas: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2007;157:1005-12.
21. Bissonnette R, Nigen S, Bolduc C. Efficacy and tolerability of topical tacrolimus ointment for the treatment of male genital psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2008;12:230-4.
22. De Simone C, Maiorino A, Tassone F, D'Agostino M, Caldarola G. Tacrolimus 0.1% ointment in nail psoriasis: a randomized controlled open-label study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:1003-6.
23. Nagao K, Ishiko A, Yokoyama T, Tanikawa A, Amagai M. A case of generalized pustular psoriasis treated with topical tacrolimus. *Arch Dermatol.* 2003;139:1219.
24. Rodriguez Garcia F, Fagundo Gonzalez E, Cabrera-Paz R, et al. Generalized pustular psoriasis successfully treated with topical tacrolimus. *Br J Dermatol.* 2005;152:587-8.
25. Steele JA, Choi C, Kwong PC. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:713-6.
26. Brune A, Miller DW, Lin P, Cotrim-Russi D, Paller AS. Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatric Dermatol.* 2007;24:76-80.
27. Rubel D, Thirumoorthy T, Soebaryo RW, et al. Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: an Asia-Pacific perspective. *J Dermatol.* 2013;40:160-71.
28. Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Br J Dermatol.* 2011;165:465-73.
29. Legendre L, Barnette T, Mazereeuw-Hautier J, Meyer N, Murrell D, Paul C. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:992-1002.
30. Arana A, Wentworth CE, Fernandez-Vidaurre C, Schlienger RG, Conde E, Arellano FM. Incidence of cancer in the general population and in patients with or without atopic dermatitis in the UK. *Br J Dermatol.* 2010;163:1036-43.
31. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2001;137:778-83.
32. Hagstromer L, Ye W, Nyren O, Emtestam L. Incidence of cancer among patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 2005;141:1123-7.

# PSORİASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

## A. YEREL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### VIII. TAZAROTEN

#### ESRA ADIŞEN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yerel tedavi seçenekleri hafif şiddetteki psoriasis tedavisinde tek başına, orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde ise sistemik tedavi seçenekleriyle birlikte kullanılmaktadırlar. Yerel tedavi seçenekleri monoterapi şeklinde veya daha sıklıkla kombinasyon rejimleri halinde veya sırayla uygulanırlar. Psoriasis yerel tedavileri içerisinde yerel kortikosteroidler ve kalsipotriol en sık kullanılan ilaçlardır. Yerel kortikosteroidler ve kalsipotriol inflamasyonu baskırlar, plak kalınlığını, eritemi ve kaşıntıyı azaltırlar. Bununla birlikte yerel kortikosteroidlerin deri atrofisi ve tedavi sonlandırıldıktan sonra relapsa, kalsipotriolün ise irritasyona neden olabilmesi kullanımlarını kısıtlamaktadır.<sup>1-4</sup>

Retinol (A vitamini) deride normal keratinizasyon için gerekli bir bileşiktir. Retinol ve retinoidler akne, keratinizasyon bozuklukları ve psoriasis benzeri deri hastalıklarının tedavisinde yer almaktadırlar. Tazaroten psoriasis tedavisinde kullanılan ilk yerel retinoid olup, 2000 yılında onaylanmıştır.<sup>1-4</sup>

#### Tazarotenin Etki Mekanizması, Farmakodinamik ve Farmakokinetik Özellikleri

Tazaroten, aktif formu olan tazarotenik asite hidrolize olan sentetik bir asetilenik retinoiddir. Tazarotenik asit diğer retinoidlerden farklı olarak, epidermiste eksprese edilen retinoik asit reseptörleri (RAR)  $\gamma$  ve  $\beta$  için seçici bir afiniteye sahiptir. *In vitro* deneylere göre RAR- $\alpha$  üzerinde daha az etki göstermektedir ve retinoid X reseptörleri üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Tazarotenin RAR'lere bağlanmasıyla stratum korneum tabakasının yapısı değişmekte, bariyer fonksiyonları bozularak inflamatuvar sitokinler salınmakta ve irritasyon ortaya çıkmaktadır.<sup>5,6</sup>

Psoriasis tedavisinde yerel tazarotenin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte psoriasis fizyopatogenezindeki üç temel özellik olan anormal keratinosit farklılaşması, keratinosit hiperproliferasyonu ve inflamasyonu düzenlemeye yönelik etkileri bulunduğu gösterilmiştir. Tazarotenik asidin keratinosit farklılaşmasının belirteçleri olan keratinosit transglutaminaz, keratin 6 ve 16, involukrin, göç inhibitör



faktörü ile ilişkili protein 8 ve deri kökenli anti-lökoproteinazın ekspresyonunda azalma, filagrin ekspresyonda ise artma sağladığı belirlenmiştir. Ayrıca tazaroten lezyonlarda ve keratinosit kültürlerinde küçük prolin bakımından zengin protein 2 ekspresyonunda azalmaya neden olmaktadır. Tazarotenik asidin hücrel proliferasyon belirteçleri üzerindeki etkileri üzerine yapılan araştırmalarda, lezyonda epidermal büyüme faktörü reseptörü ekspresyonunda azalma sağladığı gösterilmiştir. Lezyonel deride intersellüler adezyon molekülü tip-1 ve insan lökosit antijeni-D'nin (HLA-D) ekspresyonunda azalma sağlayarak inflamasyon üzerinde kontrol sağladığı düşünülmektedir.<sup>6-12</sup>

Yerel uygulamadan sonra, tazaroten derideki esterazlarla aktif metabolit olan tazarotenik aside metabolize edilir.<sup>6</sup> Yerel uygulamadan 10 saat sonra, uygulanan dozun %4-6'sı stratum korneum ve dermiste, %2'si epidermiste bulunur. Yerel tazarotenin sistemik olarak absorpsiyonu sınırlıdır. Bir çalışmada psoriasisli 24 hastada, günde bir kez yerel tazaroten %0,05 veya %0,1 jelin, tek bir uygulamadan sonra <%1'den az olan sistemik biyoyararlanımı, iki haftalık tedaviden sonra sırasıyla %2,6 ve %5,3'e yükselmiştir. On iki haftalık tedaviden sonra ise sistemik biyoyararlanım %0,05 tazaroten grubunda %1,8, %0,1 tazaroten grubunda ise %3,9 değerine ulaşmıştır.<sup>6</sup> Sağlıklı gönüllülerde, tazarotenik asidin sistemik biyoyararlanımı, 7 gün boyunca tazaroten %0,1 jelin vücut yüzey alanının %20'sine yerel olarak uygulanmasından sonra bile ancak %1 düzeyindedir.<sup>1,6</sup>

Tazarotenin %0,05 jel veya %0,1 krem formlarının plak psoriasis hastalarında monoterapi olarak kullanıldığı çalışmalarda 12. haftada ilaç plazma konsantrasyonlarının ( $\leq 0,15$   $\mu\text{g/L}$ ) düşük değerlerde olduğu saptanmıştır. Ek olarak psoriasis hastalarında hızlı epidermal döngü sayesinde uygulanan dozun büyük bir kısmının ortadan kaldırıldığı düşünülmektedir.<sup>1,6</sup>

Tazarotenik asit, plazma proteinlerine yüksek oranda (>%99) bağlanır. Tazarotenin ortalama yarılanma ömrü 18 saattir, ilaç 12 hafta süreyle uygulandığında bile yarılanma ömrü zamanla değişmemektedir. Tazaroten, esas olarak sülfoksitler ve sülfonlar gibi iki üç günde üriner ve yedi gün içinde de fekal yolla elimine edilir.<sup>6-10</sup>

## Tedavi Etkinliği

Yerel tazaroten, vücut yüzey alanının %20'sinden azını etkileyen plak tip psoriasis tedavisinde, günde bir kez, tek başına ya da kortikosteroid, kalsipotriol veya fototerapi ile birlikte kullanılmaktadır. Ülkemizde yerel tazarotenin %0,1 jel ve %0,1 krem formları bulunmaktadır.

Plak psoriasisli hastalarda günde bir kez yerel tazarotenin etkinliği ve güvenlik profili randomize, çift ya da tek kör, çok merkezli araştırmalarda sıklıkla 12 haftalık tedavi

ve izlem sürelerinde taşıyıcı krem veya jel, yerel kortikosteroid, yerel kalsipotriol veya fototerapi ile karşılaştırılmıştır.<sup>13-31</sup>

Plak psoriasisli 318 hastanın 12 hafta boyunca günde bir kez taşıyıcı karşılaştırmalı randomize kontrollü bir çalışmada, %50 veya daha fazla oranda lezyon iyileşmesi sağlanan hastaların oranları tazaroten %0,1 jel ve %0,05 jel ile tedavi edilen hastalarda %63 ve %50 olarak belirlenmiştir.<sup>14</sup> Benzer şekilde plak psoriasisli 1303 hastanın tazaroten %0,1 ve %0,05 krem formülasyonlarının etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada 12 hafta süreyle günde bir kez uygulamada başarılı tedavi yanıtları tazaroten grubunda %40 ile %51 iken plasebo grubunda %25 olarak belirlenmiştir. Araştırmada her iki krem formunda da plak kalınlığı ve kepeklerin azalması belirgin olarak izlenmiştir.<sup>15</sup>

Plak tip psoriasis tedavisinde tazaroten %0,1 jelin günde bir kez kullanımı, gün aşırı uygulanan klobetasol propiyonat %0,05 merhemden daha az etkili bulunmuştur.<sup>16</sup> Tazaroten jelinin her iki konsantrasyonda da günde bir kez 12 hafta süreyle uygulamayla, günde iki kez uygulanan fluosinonid %0,05 kremin etkinliği benzer oranda saptanmıştır. Ancak, tazaroten ile elde edilen tedavi etkinliğinin daha uzun süre korunduğu gözlenmiştir.<sup>17</sup>

Çalışmalarda yerel tazarotenin diğer yerel psoriasis tedavi seçenekleriyle birlikte kullanımı da araştırılmıştır.<sup>13-31</sup> Stabil plak psoriasisli hastalarda 12 hafta süreyle tazaroten %0,1 jele orta-yüksek potensli yerel kortikosteroidlerin eklenmesinin tazaroten %0,1 jel monoterapisiyle karşılaştırıldığı çalışmalarda elde edilen sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:<sup>12,17,19,20,22,23,25,32</sup>

- i. Tazaroten ve yerel kortikosteroid kombinasyonu, tazaroten monoterapisine göre klinik olarak eritem, plak kalınlığı, skuamlanma ve kaşıntıyı belirgin derecede azaltmıştır. Çalışmalarda tazarotenle birlikte kullanılan mometazon furoat, betametazon dipropiyonat, flutikason propiyonat, fluosinonid veya klobetazol propiyonat, tazarotenin tek başına uygulanmasına göre daha etkili bulunmuştur. Buna karşın tazarotenin diflorazon diasetat %0,05 krem veya fluosinolon asetonid ile birlikte kullanımıyla benzer etkinlik artışı ortaya konamamıştır.
- ii. Tazaroten ve yerel kortikosteroid kombinasyonu yerel kortikosteroid monoterapisine göre klinik olarak eritemin, plak kalınlığının, skuamlanmanın ve kaşıntının belirgin derecede azalmasını sağlamaktadır. Tazaroten ve yerel kortikosteroid kombinasyonu tazaroten ilişkili dermatitin gelişme sıklığını da önlemektedir.
- iii. Tazaroten ve yerel kortikosteroid kombinasyonu, bu ilaçların tek başına kullanımına göre etkinliğin daha uzun süre korunmasını sağlamaktadır.
- iv. Tazaroten ve yerel kortikosteroid kombinasyonu kortikosteroid ile gelişen kutanöz atrofiye karşı koruyucu etki sağlamaktadır.

Yakın zamanda yapılan bir araştırmada halobetazol ve tazaroten losyon kombinasyonunun plak tip psoriasisdeki etkinliği faz-2 çalışmalarda araştırılmış ve günde bir kez uygulamanın etkisinin iki hafta gibi kısa sürede başladığı ve kombinasyon rejiminin 8. haftada sağladığı iyileşme oranının her iki seçeneğin tek başına kullanımından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.<sup>21</sup>

Tazaroten ve kalsipotriolün birlikte kullanılmasıyla tek başına tazaroten uygulanan plaklara göre skuamlanma, kalınlık ve perilezyonel eritemde daha hızlı ve belirgin bir düzelme gözlenmektedir. Bir çalışmada plak psoriasis tedavisinde günde iki kez kalsipotrien ve günde bir kez uygulanan tazaroten jel kombinasyonun, günde iki kez klobetazol propiyonat kullanımı kadar başarılı olduğu gösterilmiştir.<sup>26,27</sup>

Tazarotenin günde bir kez uygulandığı ve geniş bant ultraviyole B (UVB), dar bant UVB ve psoralen ve ultraviyole A ile birlikte kullanıldığı kombinasyon rejimlerinde etki daha hızlı ortaya çıkmakta, plak yüksekliği ve skuamlanmanın azalması şeklindeki tedavi etkinliği de UV monoterapisinden daha belirgin olmaktadır. Kombinasyon rejimlerinde iyileşmeyi sağlayan ortalama kümülatif UV dozu, fototerapinin tek başına kullanımına göre daha azdır. Bu çalışmalarda hastalar tazaroteni iyi tolere etmişler ve fotoallerjik veya fototoksik yan etkiler ortaya çıkmamıştır.<sup>28-31</sup>

Tazarotenin plak psoriasis dışında palmoplantar psoriasis ve tırnak psoriasis tedavisinde de etkinliğini gösteren çalışmalar vardır.<sup>31-33</sup>

## Yan Etkiler

Plak psoriasis tedavisinde günde bir kez uygulanan tazaroten jel veya krem ile ilişkili en sık görülen advers olaylar kaşıntı, yanma ve eritem gibi hafif-orta derecede deri ile ilişkili olaylardır. Çalışmalarda genel olarak tek başına tazaroten jel kullanan hastaların %9-20'sinin bu yan etkiler nedeniyle tedaviyi bıraktığı bildirilmektedir. Tazaroten jel yerel kortikosteroid veya fototerapi ile birlikte uygulandığında advers olayların görülme sıklığı azalmaktadır.<sup>1,2,6,8,9,13</sup>

Psoriasisli hastalarda uygulama alanında, eritem, kaşıntı, yanma ve batma şeklinde irritasyon, akneli hastalarda ise ışığa duyarlılık, desküamasyon, kuruluk ve eritem izlenmiştir. Doza bağlı gelişen bu yan etkiler hafif ve orta şiddette saptanmıştır.<sup>1,2,6,8,9,13</sup>

Tazarotenin en yaygın yan etkisi lezyon ve perilezyonel deride lokal irritasyondur. Bu sorun düşük konsantrasyonlu ürünün kullanımı, ilacın nemlendiricilerle birlikte kullanılması, alternatif gün uygulaması, kısa süreli temas (30-60 dakika) tedavisi ve yerel kortikosteroidlerle kombinasyon halinde uygulanma (aşağıya bakınız) ile önlenabilir. Derinin bütünlüğünün bozulduğu ya da aşırı kuru olduğu alanlarda tazaroten uygulamasından kaçınılmalıdır.<sup>1,2,6,8,9,13</sup>

Tazarotenin deriyi irrite edebilmesine karşın kontakt duyarlılık, fototoksik ve fotoallerjik reaksiyonlara yol açmadığı bildirilmektedir. İlacın kullanımı ile tam kan, biyokimyasal parametreler, tam idrar tetkiki ve kemik grafilerinde değişiklik beklenmemektedir. İlacın mutajenik veya karsinojenik etkisi bulunmamaktadır.<sup>1,2,6,8,9,13</sup>

Tazaroten ve UVB kombinasyon tedavilerinde lezyonlu deride düşük kümülatif UV dozlarıyla tedavi etkinlik süresinde kısalma sağlandığı gösterilmiştir, bununla birlikte tazaroten epiderminin incelmesine neden olduğundan fototerapi ile kombinasyon tedavilerinde dikkatli olunmalıdır.<sup>1,2,6,8,9,13</sup>

Tazaroten bir teratojenik retinoiddir ve gebelik kategorisi X'tir, bu nedenle gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır. Hayvan çalışmalarında süte geçtiği bilinmesine rağmen anne sütüne ne kadarının geçtiği bilinmemektedir. Emziren annelerin bebeklerinin tazaroten sürülmüş lezyonel deriye teması da önlenmelidir. Akne tedavisinde tazaroten 12 yaş ve üstü çocuklar için onaylanmış olmakla birlikte 18 yaşın altındaki psoriasis hastalarında tazaroten kullanımı ilgili veri bulunmamaktadır.<sup>34</sup>

Sonuç olarak, yerel tazaroten plak tip psoriasis lezyonlarında hastalığın semptomlarının kontrolünde etkilidir. Tek başına veya daha sıklıkla yerel kortikosteroidler, kalsipotriol veya UV ışık tedavisi ile birlikte kullanıldığında plak psoriasisli hastalarda yararlı bir yerel tedavi seçeneğidir.

## Kaynaklar

1. Dando TM, Wellington K. Topical tazarotene: a review of its use in the treatment of plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6:255-72.
2. Talpur R, Cox K, Duvic M. Efficacy and safety of topical tazarotene: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009;5:195-210.
3. Roeder A, Schaller M, Schäfer-Korting M, Korting HC. Tazarotene: therapeutic strategies in the treatment of psoriasis, acne and photoaging. *Skin PharmacolPhysiol.* 2004;17:111-8.
4. Chandraratna RAS. Rational design of receptor-selective retinoids. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(Pt 2):S124-8.
5. Chandraratna RAS. Tazarotene—first of a new generation of reseptor – selective retinoids. *Br J Dermatol.* 1996;135:18-25.
6. Tang-Liu DD-S, Matsumoto RM, Usansky JI. Clinical pharmacokinetics and drug metabolism of tazarotene: a novel topical treatment for acne and psoriasis. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37:273-87.
7. Heath MS, Sahni DR, Curry ZA, Feldman SR. Pharmacokinetics of tazarotene and acitretin in psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14:919-27.
8. Tanghetti E, Lebwahl M, Stein Gold L. Tazarotene Revisited: Safety and Efficacy in Plaque Psoriasis and Its Emerging Role in Treatment Strategy. *J Drugs Dermatol.* 2018;17:1280-7.
9. Marks R. Pharmacokinetics and safety review of tazarotene. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:134-8.
10. Duvic M, Asans AT, Hager C, Mays S. The pathogenesis of psoriasis and mechanism of action of tazarotene. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:129-33.
11. Asano AT, Nagpal S, Chandraratna RAS, et al. Tazarotene (AGN 190168), a topical retinoid, improves psoriasis and alters epidermal gene expression in vivo. *J Invest Dermatol.* 1994;58:1-90.

12. Green L, Sadoff W. A clinical evaluation of tazarotene 0.1% gel, with and without a high- or mid-high-potency corticosteroid, in patients with stable plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2002;6:95-102.
13. Krueger GG, Drake LA, Elias PM, et al. The safety and efficacy of tazarotene gel, a topical acetylenic retinoid, in the treatment of psoriasis. *Archives Dermatol.* 1998;134:57-60.
14. Weinstein GD, Krueger GG, Lowe NJ, et al. Tazarotene gel, a new retinoid, for topical therapy of psoriasis: vehicle-controlled study of safety, efficacy, and duration of therapeutic effect. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:85-92.
15. Weinstein GD, Koo JY, Krueger GG, et al. Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05% and 0.1% applied once daily for 12 weeks. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:760-7.
16. Lebwohl M, Ast E, Callen JP, et al. Once-daily tazarotene gel versus twice-daily fluocinonide cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:705-11.
17. Breneman DL, Ling MR. Tazarotene %0.1 jel plus corticosteroid cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:590-6.
18. Lyn Guenther MD. Tazarotene combination treatments in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:36-42.
19. Lebwohl MG, Breneman DL, Goffe BS, et al. Tazarotene 0.1% gel plus corticosteroid cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:590-6.
20. Koo JY, Martin D. Investigator-masked comparison of tazarotene gel q.d. plus mometasone furoate cream q.d. vs. mometasone furoate cream b.i.d. in the treatment of plaque psoriasis. *Int J Dermatol.* 2001;40:210-2.
21. Sugarman JL, Gold LS, Lebwohl MG, et al. A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Vehicle Controlled Clinical Study to Assess the Safety and Efficacy of a Halobetasol/Tazarotene Fixed Combination in the Treatment of Plaque Psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2017;16:197-204.
22. Kaidbey K, Kopper SC, Sefton J, et al. A pilot study to determine the effect of tazarotene gel 0.1% on steroid-induced epidermal atrophy. *Int J Dermatol.* 2001;40:468-71.
23. van de Kerkhof PC, Kragballe K, et al. International Psoriasis Council. Factors impacting the combination of topical corticosteroid therapies for psoriasis: perspectives from the International Psoriasis Council. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1130-9.
24. Angelo JS, Kar BR, Thomas J. Comparison of clinical efficacy of topical tazarotene 0.1% cream with topical clobetasol propionate 0.05% cream in chronic plaque psoriasis: a double-blind, randomized, right-left comparison study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007;73:65.
25. Lebwohl M, Lombardi K, Tan MH. Duration of improvement in psoriasis after treatment with tazarotene 0.1% gel plus clobetasol propionate 0.05% ointment: comparison of maintenance treatments. *Int J Dermatol.* 2001;40:64-6.
26. Guenther LC, Poulin YP, Pariser DM. A comparison of tazarotene 0.1% gel once daily plus mometasone furoate 0.1% cream once daily versus calcipotriene 0.005% ointment twice daily in the treatment of plaque psoriasis. *Clin Ther.* 2000;22:1225-38.
27. Bowman PH, Maloney JE, Koo JY. Combination of calcipotriene (Dovonex) ointment and tazarotene (Tazorac) gel versus clobetasol ointment in the treatment of plaque psoriasis: a pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:907-13.
28. Koo JYM, Lowe NJ, Lew-Kaya DA, et al. Tazarotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:821-4.
29. Lowe NJ. Optimizing therapy: tazarotene in combination with phototherapy. *B J Dermatol.* 1999;140:8-11.
30. Dayal S, Kaura R, Sahu P, Jain VK. Tazarotene gel with narrow-band UVB phototherapy: a synergistic combination in psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2018;93:385-90.
31. Huang YC, Chou CL, Chiang YY. Efficacy of pulsed dye laser plus topical tazarotene versus topical tazarotene alone in psoriatic nail disease: a single-blind, inpatient left-to-right controlled study. *Lasers Surg Med.* 2013;45:102-7.

32. Koo K, Jeon C, Bhutani T. Beyond monotherapy: a systematic review on creative strategies in topical therapy of psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2017;28:702-8.
33. Mehta BH, Amladi ST. Evaluation of topical 0.1% tazarotene cream in the treatment of palmoplantar psoriasis: an observer-blinded randomized controlled study. *Indian J Dermatol.* 2011;56:40-3.
34. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US);2006. PMID: 29999727. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500668/PubMed>

## PSORİASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### B. FOTO (KEMO) TERAPİ SEÇENEKLERİ

#### I. ULTRAVİYOLE B (GENİŞ VE DAR BANT)

ERCAN ARCA

Güven Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Psoriasis hastalığının tedavi seçenekleri arasında fototerapi önemli bir yer tutar. Psoriasis tedavisinde doğal güneş ışınları antik çağlardan beri kullanılırken, yapay güneş ışığı veren floresan lambaların kullanımı ancak geçtiğimiz yüzyılda yaygınlaşmıştır. Uzun yıllardır kullanılmasının sonucu olarak, uzun-dönem güvenilirlik verileri bulunur. Yan etki profilleri de iyi değerlendirilmiştir. Fotoyaşlanma ve fotokarsinogenez gibi etkiler, özellikle psoralen ve ultraviyole A (PUVA) ile ilgili olmak üzere kümülatif UV toplam dozu ile ilişkili bulunmuştur. Ancak dar bant UVB (dbUVB) ile yapılan en geniş iki çalışmada fotokarsinogenez ile bir ilişki gösterilmemiştir.<sup>1-5</sup>

Fototerapinin, 1920'lerde UVB, 1970'lerde PUVA, 1980'lerde dbUVB ve sonrasında da 1990'larda "excimer" (ekzimer) lazerin geliştirilmesi ile birçok hastalıkta olduğu gibi psoriasis tedavisinde de etkili olduğu bilinirken, 2000'li yıllarda kullanımının azaldığı yönünde görüşler ortaya çıkmıştır. Biyolojik tedavi seçeneklerinin gelişmesi, fotokarsinogenez korkusu, uygulama zorlukları gibi nedenler ileri sürülmüştür. Ancak bu konuda yapılan geniş serili çalışmada 2000-2015 yılları arasında fototerapi uygulamalarında yıllık %5 artış olduğu gözlenmiştir. En belirgin artış yıllık %29 oranla ekzimer lazerde olmuştur. UVB tedavisinde %6 artış gösterirken PUVA tedavisinde yıllık %9 düşüş olduğu bildirilmiştir.<sup>3,6,7</sup>

Psoriasis tedavisinde fototerapinin etkinliğini bildiren birçok çalışma ve derlemeler olmasına rağmen, başlangıç dozları, doz artırımı, seans sıklığı ve süresi bakımından oldukça fazla farklılıklar vardır. Ancak vücut yüzey alanının %10'undan fazla tutulum olan veya şiddetli palmoplantar psoriasis veya şiddetli saçlı deri psoriasis olan olgularda sistemik tedavilerden önce fototerapi kullanımının önerilmesi genel kabul gören bir yaklaşımdır. Psoriasis tedavisinde kullanılan fototerapi yöntemleri geniş bant UVB (gbUVB) ve dbUVB, sistemik, krem veya banyo PUVA, hedefe yönelik fototerapi (ekzimer lazer, ekzimer ışık kaynakları vb.), balneoterapi, ev fototerapisi ve fotodinamik tedavidir. Ayrıca PUVA ve gbUVB ve dbUVB tedavilerinin yerel ve sistemik ilaçlarla kombinasyon

tedavileri de kullanılmaktadır. Son zamanlarda dbUVB'nin birçok avantajları nedeniyle diğer fototerapi yöntemlerinden önce kullanılması görüşü hakimdir.<sup>8-10</sup>

Bu bölümde psoriasis tedavisinde kullanılan gbUVB, dbUVB ve PUVA (sistemik ve yerel) yöntemlerinden bahsedilecektir.

### **i. Ultraviyole B (Geniş ve Dar Bant)**

UVB tedavisi psoriasis hastalığında ilk kullanılan fototerapi yöntemidir. Amerika Birleşik Devletleri Mayo Kliniği'nden Goeckerman'ın 1923 yılında psoriasis hastalarında kullandığı kömür katranı ve sonrasında gbUVB uygulaması sonuçlarını 1925'te yayınlaması ile psoriasisde fototerapi uygulaması hızla ilerlemiştir. 1953 yılında İngiliz dermatolog olan John Ingram kömür katranı yerine antralin kullanıp gbUVB uygulayarak, Ingram yöntemini geliştirmiştir. Daha sonraları 1981'de Parrish ve Jaenicke, psoriasis lezyonları üzerine en etkili dalga boyunun 313 nm olduğunu göstermesini takiben, 311-313 nm dalga boyunda ışık veren floresan lambaların gelişmesi ile dbUVB kullanılmaya başlanmıştır.<sup>10-14</sup>

**Ultraviyole B'nin etki mekanizması:** UVB ışını, keratinosit, melanosit ve Langerhans hücreleri gibi epidermal yapılar tarafından absorbe edilir ve endojen kromoforlar tarafından emildikten sonra fotokimyasal reaksiyonlar gelişir. Böylece klinikte tedavi edici etkiler ortaya çıkar. En önemli kromoforlar keratin, melanin, kollajen, elastin, ürokanik asit ve nükleer DNA'dır. UV'nin nükleotidler tarafından emilmesini takiben DNA ürünleri özellikle de primidin dimerleri oluşur. Pigmentasyonu artırması, lokal deri immün sistem yanıtını ve inflamasyonu düzenlemesi, T-hücre apoptozu ve serbest radikal düzeyini artırması önemli etki mekanizmalarıdır. Ayrıca, keratinositlerde p53 gen ekspresyonunu, C-Jun ve C-Fos proto-onkogen transkripsiyonunu artırarak DNA hasarına yol açıp sentezini inhibe ederek de psoriasisde etkili olduğu düşünülür.<sup>7,15</sup>

**Psoriasisde Ultraviyole B'nin tedavi protokolü:** Hem dbUVB hem de gbUVB tedavi protokolünde dikkat etmemiz gereken konular, başlangıç dozu, tedavi sıklığı ve doz artımıdır. Bu konuda birçok tedavi rehberleri yayınlanmış olsa da tam bir görüş birliği yoktur. İyi bir sonuç için başlangıç dozu çok önemlidir. Bu konuda iki uygulama vardır; birincisi, kişisel minimal eritem dozuna (MED) göre belirleme ve buna bağlı doz artışları, ikinci olarak da Fitzpatrick deri tipine göre başlangıç dozu seçimi ve doz artımıdır.<sup>8,9,16,17</sup>

**Tablo 1'**de gbUVB ve dbUVB'nin psoriasis tedavisindeki başlangıç dozları, doz artışları ve tedavi protokolleri gösterilmiştir.

MED hesaplaması ile saptanan dozun %50'si ile %100'ü arası bir başlangıç dozu ile tedaviye başlanır. En sık kullanılan başlangıç dozu MED'in %70'idir. Daha sonraki her seansta eritem yoksa %20 oranında artışlar yaparak devam edilmektedir. Deri tipi temel alınarak yapılan tedavi uygulamasında ise, hastanın deri tipi 1-6 arasında değişen deri



**Tablo 1. gbUVB ve dbUVB'nin psoriasis tedavisindeki başlangıç dozları, doz artışları ve tedavi protokolleri**

Geniş-band ultraviyole B				Dar-band ultraviyole B			
Deri fototipine göre				Deri fototipine göre			
Deri fototipi	Başlangıç dozu, mJ/cm <sup>2</sup>	Doz artışı	Maksimum doz	Deri fototipi	Başlangıç dozu, mJ/cm <sup>2</sup>	Doz artışı	Maksimum doz
I	20	5	-	I	130	15	2000
II	25	10	-	II	220	25	2000
III	30	15	-	III	260	40	3000
IV	40	20	-	IV	330	45	3000
V	50	25	-	V	350	60	5000
VI	60	30	-	VI	400	65	5000
MED'e göre				MED'e göre			
Başlangıç dozu		MED'in %50'si		Başlangıç dozu		MED'in %50'si	
1. ve 10. seans arası		Başlangıç MED'in %25'i kadar artış		1. ve 10. seans arası		Başlangıç MED'in %10'u kadar artış	
11. ve 20. seans arası		Başlangıç MED'in %10'u kadar artış		11. ve 20. seans arası		Başlangıç MED'in %10'u kadar artış	
21. seansdan sonra		Hekim tarafından belirlenir.		21. seansdan sonra		Hekim tarafından belirlenir.	
MED: Minimal eritem dozu							

tipine göre gbUVB'de 20–60 mJ/cm<sup>2</sup>, dbUVB'de ise 130–400 mJ/cm<sup>2</sup> başlangıç dozu ile başlayıp her seansda **Tablo 1**'de belirtilen artışlar uygulanabilir. Her iki yöntemde de doz artışları, klinik olarak kabul edilebilir eritemin elde edildiği doz olarak belirlenmeye çalışılır. Hafif bir eritem varlığında tedaviye aynı dozda devam edilir veya doz azaltılabilir. Eritem yanıtı 8.–24. saatler arası pik yaptığından teorik olarak UVB tedavisi her gün uygulanabilir. Ancak, günlük kullanımın haftada 3 seans kullanıma üstünlüğü gösterilmemiştir. Haftada 3 seans uygulama yaygın olarak kullanılmaktadır. Toplam 15–30 seans tedavi klinik iyileşme için yeterli olabilmektedir.<sup>18</sup>

**Etkinlik sonuçları:** gbUVB uygulamaları 80 yıldan daha uzun süredir psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. 1980 yıllarında dbUVB'nin geliştirilmesi ile gbUVB tedavisine göre daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Sağ, sol vücut yarısı ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda dbUVB tedavisinin geniş banta göre daha etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>19</sup> 2003 yılında yapılan meta-analizde 21 çalışma değerlendirilmiş ve psoriasis tedavisinde dbUVB'nin gbUVB tedavisine göre tedavi edici etkisinin daha fazla olduğu, daha uzun remisyon sağladığı bildirilmiştir.<sup>20</sup> Almutawa

ve ark.<sup>12</sup> PUVA'nın da değerlendirildiği çalışmalarında, psoriasisde UV tedavisi ile ilgili 41 randomize kontrollü çalışmayı analiz etmişler ve PAŞİ 75 elde edilen hasta oranının ortalama %62, PAŞİ 90 veya minimal residüel aktivite elde edilen hasta oranının ise %68 olduğunu belirtmişlerdir.

dbUVB ile PUVA'nın karşılaştırıldığı bir meta-analizde 29 randomize kontrollü (18'i PUVA etkinliği, 8'i dbUVB etkinliği, 3 tanesi de direkt karşılaştırmalı) çalışma değerlendirilmiş ve PAŞİ 75'e ulaşma oranı olarak PUVA'da %80, dbUVB ile %70 başarı saptanmış, ancak yazarlar, kutanöz karsinogenez riskinin PUVA'ya göre daha az olması nedeniyle ve uygulanma kolaylığı, sistemik ilaç alınmaması nedeniyle dermatologların dbUVB'yi tercih ettiklerini belirtmişlerdir.<sup>21</sup>

### Psoriasisde Ultraviyole B ile Topikal Tedavilerle Kombinasyon

Fototerapi ile birlikte hastaların nemlendirici kullanımı devam etmektedir, ancak fototerapiden önce veya sonra kullanımı konusunda farklı görüşler vardır. Tedaviden önce, skuamlı deriden UV yansımaları önlemek ve penetrasyonu artırmak amacıyla kullanılabilir, ancak bu durumda nemlendiricinin UV geçişini bloke etmeyecek şekilde sıvı olması gerekmektedir.

**Goeckerman yöntemi:** Topikal kömür katranı ve hemen ardından uygulanan UVB ile psoriasis tedavisi ilk kez 1925'te *Goeckerman* tarafından uygulanmıştır. Uzun yıllardır kullanılmış olmasına rağmen kanıta dayalı veriler sınırlıdır. Psoriasis tedavi kılavuzlarında bu yöntemin kullanıldığı çalışmalarda yöntem eksiklikleri olduğu ve Goeckerman yönteminin istatistiksel bir etki artışı sağlamadığı belirtilmektedir.<sup>22,23</sup> Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda UVB tedavisine kömür katranı eklenmesinin tedavi yanıtlarına ek bir yarar sağlamadığı belirtilmiştir. Yirmi bir yıllık retrospektif bir pediatrik grup çalışmasında ise Goeckerman yöntemi ile tedavi edilen 65 çocuk olgudan %85'inde (55 olgu) %80'in üzerinde klinik temizlenme olduğu belirtilmiştir.<sup>22,24</sup> dbUVB'nin kullanıldığı bir çalışmada vücudun bir yarısına günde 2 kez kömür katranı türevi olan likör karbon temizleyicisi uygulanmış ve haftada 3 kez dbUVB uygulanan psoriasis olgularında 4 hafta sonunda katran uygulanan tarafta anlamlı derecede yüksek yanıt elde edilmiştir.<sup>25</sup> Kliniğimizde yaptığımız retrospektif bir çalışmada 65 psoriasis olgusunda, dbUVB, dbUVB+asitretin, Goeckerman, ve Goeckerman+asitretin gruplarında 81 seans sonrası PAŞİ değerlendirilmiş ve sırası ile %39 (12/31 olgu), %62 (13/21 olgu), %88 (15/17 olgu) ve %83 (10/12) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, Goeckerman tedavisinin dbUVB'ye göre daha etkin olduğunu ve her ikisine de asitretinin eklenmesinin etkiyi artırıp, seans sayısı ile total dozu azalttığını gözlemledik.<sup>26</sup>

2009 yılında yapılan bir retrospektif çalışmada psoriasis tedavilerinin son aşaması olan biyolojik ilaçlara dirençli 23 psoriasis olgusunun 20'sinde 3 haftalık Goeckerman tedavisi ile %80'in üzerinde temizlenme bildirilmiştir.<sup>27</sup>

**Ingram yöntemi:** Sentetik bir katran olan antralin ile UVB kombinasyonu literatürde ilk olarak Ingram tarafından 1953'te bildirilmiştir. Ancak, yazarlar bu yöntemin kliniklerinde 20 yıldır kullanıldığını belirtmişlerdir. Goeckerman yönteminde olduğu gibi kullanım zorluğu, maliyet, hastane yatışı gibi nedenlerle zamanla popüleritesini yitirmiştir.<sup>8,9,21,22</sup> Antralin ile UVB kombinasyonu, psoriasis tedavisinde etkili bir tedavi yöntemidir. Tedavi kılavuzlarında özellikle kısa süreli-kontakt antralin ve UVB uygulaması ile ilgili veriler olmasına rağmen kanıta dayalı tıp verileri sınırlıdır.<sup>9,22</sup> Randomize kontrollü bir çalışmada, Ingram yöntemi ile 20 gün içinde olguların %82'sinde tam temizlenme tanımlanırken, sistemik PUVA tedavisi alanlarda bu oran 34 günün sonunda %91 olarak bildirilmiştir.<sup>28</sup>

*Topikal kortikosteroidlerin,* psoriasis tedavisinde monoterapi olarak etkinliği ile ilgili oldukça iyi literatür bilgileri olmasına rağmen, UVB ile kombine edildiğinde, tek başına UVB kullanımına göre etkinlik açısından bir fark bulunamamış, ancak ilk çalışmalarda topikal fluosinolon veya klobetazol propiyonat tedavisinin UVB ile kombinasyonu ile daha hızlı temizlenme görüldüğü bildirilmişse de daha sonraki çalışmalarda kombinasyon tedavisinin yüksek relaps ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>13,17</sup>

*UVB ile kalsipotriol kombinasyonunun* etkinliği ile ilgili çalışmalarda da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Etkinliğin arttığına dair yeterli kanıt yoktur. Özellikle fototerapiye dirençli lokalize alanlara yardımcı tedavi seçeneği olarak yerel kalsipotriol kullanılabilir, ancak bu durumlarda UVB'den sonra uygulanması önerilmektedir.<sup>19,29</sup>

*Topikal tazarotenin UVB ile kombinasyonu,* yapılan çalışmalarda yararlı bulunmuştur, tedavi seans sayısını ve kümülatif dozu azaltmaktadır.<sup>18</sup> Bir çalışmada plak psoriasisli olgularda kombinasyon tedavisi ile olguların %82'sinde 81 günde PAŞİ 75'e ulaşılırken tek başına UVB uygulananlarda bu oran %68 olarak bildirilmiştir.<sup>30</sup> Dayal ve ark.<sup>31</sup> yakın tarihli bir çalışmada, 30 psoriasisli olgunun simetrik lezyonlarının sol tarafına günde bir kere topikal tazaroten jel ve tüm vücuda haftada 2 kez dbUVB uygulamışlardır. Sonuçta tazarotenin dbUVB'nin etkisini artırdığını belirtmişlerdir.

## Psoriasisde Ultraviyole B ile Sistemik Tedavilerin Kombinasyonu

**Metotreksat ile UVB kombinasyonu:** Metotreksatın psoriasis plaklarını inceltip skuamlanmayı azalttığı, böylece UVB'nin deriye penetrasyonunu artırdığı düşünülür. Bu tedavi yaklaşımlarının birlikte sinerjik etki yapacağı ve tedavi başarısını artırıp seans sayısını azaltacağı varsayılır.<sup>17,19</sup> Bir çalışmada 26 psoriasisli olguda haftada 15 mg metotreksat ve haftada 3 gün UVB tedavisi kombine edilmiş daha az kümülatif UVB dozu ile (ortalama dozun yarısı kadar) ortalama 7 haftada lezyonlarda iyileşme sağlanmış, ancak metotreksatın kesilmesi ile alevlenme görülmüştür.<sup>32</sup> Daha sonraları dbUVB ve metotreksat kombinasyonu ile ilgili çalışmalar olmuştur. Mahajan ve ark.<sup>33</sup> yaptıkları bir çalışmada, dbUVB ile metotreksat kombinasyonu ile hastaların %95'inde PAŞİ 75

elde ettiklerini, tek başına dbUVB uygulanan hastalarda ise bu oranın %70 olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte UV ile metotreksat kombinasyonunun süresi, teorik olarak fotokarsinogenez riskinde artış nedeniyle mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.<sup>34</sup>

**Retinoidler ile UVB kombinasyonu:** Bu kombinasyon ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Özellikle PUVA tedavisinde kombine kullanılmış, son zamanlarda özellikle dbUVB ile kombinasyonu üzerine çalışmalar artmıştır. Retinoidler fototerapiye yanıtı hızlandırır, seans sayısının ve kümülatif UVB dozunun azalmasını ve psoriasis plaklarının temizlenmesi için gerekli retinoid dozunun da azalmasını sağlarlar. Retinoidler ile UVB kombinasyonu iki şekilde yapılabilir. UVB tedavisi sırasında istenen yanıt alınmadığında tedaviye retinoid eklenebilir, bu durumda son doz %50 oranında azaltılabilir. Bu durumun tersine, retinoid tedavisi sırasında etkinliği artırmak için UVB eklenebilir. Başlangıçtan itibaren fototerapi ve asitretin kombinasyonu düşünülüyorsa, asitretin tedavisine fototerapiden 2 hafta önce başlanmalıdır.<sup>8,9,17,19,35</sup>

**Siklosporin ile UVB kombinasyonu:** Siklosporinin tek başına kullanıldığında melanom dışı deri kanserlerini artırabilmesi riski nedeniyle, fototerapi kombinasyonu önerilmez. Kısa süreli kullanıldığında yan etki gelişmeksizin etkinlik bildiren çalışmalar olsa da, bu kombinasyondan kaçınılmalıdır.<sup>17,36</sup>

**Biyolojik ilaçlarla UVB kombinasyonu:** Etanersept, adalimumab, alefasept ve ustekinumab gibi biyolojik tedavilerle dbUVB kombinasyonu, remisyona geçişi hızlandırmak veya biyolojik ilaçların etkinliğini kaybetmesini önlemeye yardımcı olmak amacıyla kullanılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>17,19</sup> Haftada iki gün 25 mg etanersept ile birlikte iki simetrik lezyondan birine dbUVB uygulanan bir çalışmada, 6 hafta sonra dbUVB uygulanan tarafta lezyondaki düzelme oranı %64 iken, uygulanmayan tarafta %53,7 olarak saptanmıştır.<sup>37</sup> Kircik ve ark.<sup>38</sup> yaptıkları çok merkezli bir çalışmada etanersept ile dbUVB kombinasyonu kullanan grupta etkin sonuçlar elde etmişlerdir. Adalimumab ile yapılan bir olgu serisinde ise, 4 olguya adalimumab tedavisi sırasında tek taraflı dbUVB uygulanmış ve 6 hafta sonunda uygulanan tarafta %86, diğer tarafta %53 düzelme oranı elde edilmiştir.<sup>39</sup> Ustekinumab ile ilgili çalışmada ise vücudun tek tarafına dbUVB uygulanmış ve 6. haftada uygulanan tarafta düzelme oranı %82, uygulanmayan tarafta ise %54 olarak saptanmıştır.<sup>40</sup> Belinchon ve ark.<sup>41</sup> yaptıkları 17 olguluk retrospektif bir çalışmada, biyolojik tedavilerle 12 haftalık tedavide etkili olan ve sonrasında yanıt kaybı olan hastalara, biyolojilere ek olarak haftada 3 gün dbUVB tedavisi eklemişlerdir. Ortalama 25 seans sonrasında 16 olguda PAŞİ 50 yanıtı elde etmişlerdir. Ancak fotokarsinogenez riskinde artış olabileceği ve uzun dönem güvenilirlik sonuçları olmadığından bu tür kombinasyonlar diğer alternatif tedavilerin yokluğunda dikkatlice seçilmelidir.<sup>16</sup>

**Ultraviyole B'ye bağlı yan etkiler:** UVB tedavisine bağlı yan etkiler akut ve kronik dönem olarak iki bölümde değerlendirilir. Akut dönemde, fototoksik reaksiyonlar,

eritem, deri kuruluğu, kaşıntı, hassasiyet ve ağrının eşlik ettiği ve bazen vezikülobüllöz lezyonların görüldüğü yan etkiler olabilir. Güneş yanığı benzeri bir tablo görülür. Ayrıca herpes simpleks virüs infeksiyonu da alevlenebilir.<sup>13,14,16</sup>

Uzun dönem yan etkiler içerisinde en önemlileri fotoyaşlanma ve fotokarsinogenez riskindeki artıştır. Ancak UVB fototerapisini takiben bazal hücreli karsinom veya skuamöz hücreli karsinom riskinde artış ile ilişkili bir kanıt bulunamamıştır. Bu durum, teorik olarak gbUVB tedavisine göre 1,5 kat daha fazla kanser riski olduğu bilinen dbUVB için de doğrulanmıştır.<sup>14,16</sup>

**Gebelikte kullanımı:** Gebelikte gbUVB ve dbUVB tedavisi kontrendike değildir. Özellikle dar bant UVB tedavisi gebe olan psoriasis hastalarında başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Yerel tedaviye yanıt vermeyen veya sistemik tedavi ihtiyacı olan plak ve guttat gebe psoriasis olgularında birinci seçenek olarak kullanılmaktadır. UVB tedavisinin teratojenik bir yan etkisi de yoktur.<sup>11,14</sup>

**Pediyatrik psoriasis hastalarında ultraviyole B kullanımı:** Pediyatrik psoriasis olgularında fototerapi kullanımı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Corrales ve ark.<sup>42</sup> yaptıkları bir derlemede bu konuda yapılan çalışmaları değerlendirmişler. Ortalama yaşı 9,5 olan 20 pediyatrik psoriasisli olguda dbUVB ile %45'inde çok iyi, %20'sinde iyi, %20'sinde ise orta derecede yanıt alındığı bildirilmiştir.<sup>43</sup> Jury ve ark.<sup>44</sup> yaptıkları retrospektif bir çalışmada, 77 çocuk psoriasisli olguda dbUVB tedavisini incelemişler ve ortalama 17,5 seansta olguların %63'ünde (22/35) klinik temizlenme veya minimal rezidüyel hastalık saptamışlardır. Yüzde 20'den fazla vücut tutulumu olan 20 pediyatrik psoriasisli olguda, 12 hafta sonunda 12 (%60) olguda mükemmel sonuç (PAŞİ 90), 3 (%15) ise iyi yanıt alındığı bildirilmiştir.<sup>45</sup> Türkiye'den Ersoy-Evans ve ark.<sup>46</sup> yaptıkları bir çalışmada, 28 çocuk psoriasis olgusunda dbUVB tedavisini değerlendirmişler ve %92,9'unda (26/28) PAŞİ 75 değerini elde ettiklerini belirtmişlerdir. Daha sonraki çalışmalarda da dbUVB'nin pediyatrik psoriasis olgularında %70-92 arasında etkili sonuçlar bildirilmiştir.<sup>47-50</sup> Pediyatrik psoriasisli olguların tedaviye uyumu ile ilgili yapılan bir derlemede, diğer hastalıklarda olduğu gibi psoriasis tedavisinde de zorluklar olduğu belirtilmiştir.<sup>51</sup>

## Sonuç

dbUVB tedavi yüksek etkinliği, daha az yanma hissi oluşturması ve daha uzun süreli remisyon sağlaması nedeniyle gbUVB'ye tercih edilir. Klinik çalışmaların bazılarında PUVA'nın etkinlik açısından daha iyi olduğu bildirilmesine rağmen<sup>52,53</sup> dbUVB'nin PUVA tedavisine göre fotokarsinogenez riski daha düşüktür, gebe ve çocuklarda kullanılabilir. Psoralene bağlı yan etkiler dbUVB ile görülmez, tedavi sonrası gözün korunması gerekmez. Kullanımı daha kolay olup maliyeti de daha düşüktür. Tüm bu nedenlerle son dönem tedavi kılavuzlarında psoriasis tedavisinde fototerapide ilk seçenek olarak dbUVB yer almaktadır.<sup>8,21,54,55</sup>

## Kaynaklar

- Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci.* 2018;33:173-80.
- Morita A. Current developments in phototherapy for psoriasis. *J Dermatol.* 2018;45:287-92.
- Tanew A, Lim HW. Phototherapy for psoriasis-outdated or underused? *Br J Dermatol.* 2018;179:1019-20.
- Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, et al. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol.* 2008;159:931-5.
- Lin TL, Wu CY, Chang YT, et al. Risk of skin cancer in psoriasis patients receiving long-term narrowband ultraviolet phototherapy: results from a Taiwanese population-based cohort study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2019;35:164-71.
- Singer S, Berneburg M. Phototherapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16:1120-9.
- Tan SY, Buzney E, Mostaghimi A. Trends in phototherapy utilization among Medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2015. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:672-9.
- Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:114-35.
- Lapolla W, Yentzer BA, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:936-49.
- Racz E, Prens EP. Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. *Dermatol Clin.* 2015;33:79-9.
- İlknur T. Psoriyazis tedavisinde fototerapi ve fotokemoterapi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics.* 2012;5:43-50.
- Almutawa F, Alnomair N, Wang Y, Hamzavil, Lim HW. Systematic review of UV-based therapy for psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14:87-109.
- Mehta D, Lim HW. Ultraviolet B phototherapy for psoriasis: review of practical guidelines. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17:125-33.
- Matos TR, Ling TC, Sheth V. Ultraviolet B radiation therapy for psoriasis: pursuing the optimal regime. *Clin Dermatol.* 2016;34:587-93.
- Bülbül Başkan E, Yazıcı S. Ultraviyole B fototerapisi: geniş bant ve dar bant. *Fotodermatoloji Kitabı. İçinde: Elçin G, Karadağ AS, Yılmaz E. 1.Baskı, Galenos Yayınevi, 2015.s.223-33.*
- Herzinger T, Berneburg M, Ghoreschi K, et al. S1-guidelines on UV phototherapy and chemotherapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;853-72.
- Daye M. Psoriasisde fototerapi. *Fotodermatoloji Kitabı. İçinde: Elçin G, Karadağ AS, Yılmaz E, editörler. 1.Baskı, Galenos Yayınevi, 2015.s.334-53.*
- Akyol M. Fototerapi. *Turkderm.* 2016;50(Suppl 1):13-7.
- Gençosmanoğlu SD. Dermatoloji pratiğinde fototerapi uygulamalarına güncel yaklaşım: bölüm 2. Vitiligo, mikozis fungoides, atopik dermatit, sklerozan hastalıklar ve psoriasisde fototerapi. *Turk J Dermatol.* 2017;11:51-65.
- Dawe RS. A quantitative review of studies comparing the efficacy of narrow-band and broad-band ultraviolet B for psoriasis. *Br J Dermatol.* 2003;149:669-72.
- Archier E, Devaux S, Castela E, et al. Efficacy of psoralen UV-A therapy vs. narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26 (Suppl 3):11-21.
- Yaylı S, Baykal L. Lokal fototerapi, Gökerman ve Ingram yöntemi. *Fotodermatoloji Kitabı. İçinde: Elçin G, Karadağ AS, Yılmaz E. 1.Baskı, Galenos Yayınevi, 2015.s.256-69.*
- Nast A, BoehnckeWH, Mrowietz U, et al. S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10:1-95.

24. Kortuem KR, Davis MD, Witman PM, et al. Results of Goeckerman treatment for psoriasis in children: a 21-year retrospective study review. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:518-24.
25. Bagel J. LCD plus NB-UVB reduces time to improvement vs NB-UVB alone. *J Drugs Dermatol.* 2009;8:351-7.
26. Çalışkan E, Tunca M, Açıkgöz G, Arca E, Yürekli A, Akar A. Narrow-band ultraviolet B versus Gokerman therapy for psoriasis with and without acitretin: a retrospective study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015;81:584-7.
27. Serrao R, Davis MD. Goeckerman treatment for remission of psoriasis refractory to biologic therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:348-9.
28. Rogers S, Marks J, Shuster S, et al. Comparison of photochemotherapy and dithranol in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Lancet.* 1979;1:455-8.
29. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Williams HC, et al. Combination regimens of topical calcipotriene in chronic plaque psoriasis: a systematic review of efficacy and tolerability. *Arch Dermatol.* 2000;136:1536-43.
30. Koo JY, Lowe NJ, Lew-Kaya DA, et al. Tazarotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:821-8.
31. Dayal S, Sahu P, Kaura R, Jain VK. Tazarotene gel with narrow-band UVB phototherapy: a synergistic combination in psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2018;93:385-90.
32. Paul BS, Momtaz K, Stern RS, et al. Combined methotrexate ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1982;7:758-62.
33. Mahajan R, Kaur I, Kanwar AJ. Methotrexate/narrowband UVB phototherapy combination vs narrowband UVB phototherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis- a randomized single-blinded controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:595-600.
34. Asawanonda P, Nateetongrungsak R. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy vs narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:1013-8.
35. Lebwohl M, Drake L, Menter A, et al. Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:544-53.
36. Calzavara-Pinton P, Leone G, Venturini M, et al. A comparative non randomized study of narrow-band (NB) (312 1/-2 nm) UVB phototherapy versus sequential therapy with oral administration of low-dose cyclosporin A and NB-UVB phototherapy in patients with severe psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol.* 2005;15:470-3.
37. Gambichler T, Tigges C, Scola N, et al. Etanercept plus narrowband ultraviolet phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *Br J Dermatol.* 2011;164:1383-6.
38. Kircik L, Bagel J, Korman N, et al. Utilization of narrow-band ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:245-53.
39. Wolf P, Hofer A, Weger W, et al. 311-nm ultraviolet B-accelerated response of psoriatic lesions in adalimumab-treated patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011;27:186-9.
40. Wolf P, Weger W, Legat FJ, et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: a randomized intraindividual trial. *Br J Dermatol.* 2012;166:147-53.
41. Belinchon I, Arribas MP, Soro P, et al. Recovery of the response to biological treatments using narrow band ultraviolet-B in patients with moderate to severe psoriasis: a retrospective study of 17 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2014;30:316-22.
42. Corrales IR, Ramnarine S, Lansang P. Treatment of childhood psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics.* 2013;7:25-33.
43. Pasiç A, Ceovic R, Lipozencic J, et al. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2003;20:71-7.

44. Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilisland D. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:196-9.
45. Jain VK, Aggarwal K, Jain K, Bansal A. Narrow-band UV-b phototherapy in childhood psoriasis. *Int J Dermatol.* 2007;46:320-2.
46. Ersoy-Evans S, Altaykan A, Şahin S, Kolemen F. Phototherapy in childhood. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:599-605.
47. Jain VK, Bansal A, Aggarwal K, Jain K. Enhanced response of childhood psoriasis to narrow-band UV-B phototherapy with preirradiation use of mineral oil. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:559-64.
48. Tan E, Lim D, Rademaker M. Narrowband UVB phototherapy in children: A New Zealand experience. *Australas J Dermatol.* 2010;51:268-73.
49. Zamberk P, Valasquez D, Campos M, Hernanz JM, Lazaro P. Pediatric psoriasis- narrowband UVB treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:415-9.
50. Pavlovsky M, Baum S, Shpiro D, Pavlovsky L, Pavlovsky F. Narrow band UVB: is effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:727-9.
51. Shah KN, Cortina S, Ernst MM, Kichler JC. Psoriasis in childhood: effective strategies to improve treatment adherence. *Psoriasis: Targets and Therapy.* 2015;5:43-54.
52. Nair RV, Jayapalan S. Narrowband UVB phototherapy and PUVA photochemotherapy in psoriasis vulgaris. *Clin Epidemiol Glo Health.* 2015;3:S75-S79.
53. Van TN, Van TH, Minh PPT, et al. Efficacy of narrow-band UVB phototherapy versus PUVA chemophototherapy for psoriasis in Vietnamese patients. *Open Access Macad J Med Sci.* 2019;7:227-30.
54. Nakamura M, Farahnik B, Bhutani T. Recent advances in phototherapy for psoriasis. *F1000Res* 2016;5.
55. Boswell K, Cameron H, West I, et al. Narrowband ultraviolet B treatment for psoriasis is highly economical and causes significant savings in cost for topical treatments. *Br J Dermatol.* 2018;179:1148-56.



## PSORİASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### B. FOTO (KEMO) TERAPİ SEÇENEKLERİ

#### II. PSORALEN VE ULTRAVİYOLE A (YEREL VE SİSTEMİK)

ERCAN ARCA

Güven Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Psoralen ve ultraviyole A (PUVA) fotokemoterapisi, psoralen gibi bir foto-duyarlandırıcı ile uzun dalga boylu (320-400 nm) UVA ışığının kombinasyonu olup dermatolojik birçok hastalığın tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemidir. Psoralenler trisiklik furanokumarinler olup ammi majus gibi bazı bitkilerde ve kısmen yaban havucu, kereviz, anason, portakal ve bergamotta doğal olarak bulunurlar ve aynı zamanda sentetik olarak da üretilebilirler. PUVA tedavisinde kullanılan psoralenin birkaç formu olsa da en sık olarak 8-metoksipsoralen (8-MOP) kullanılmaktadır. Ayrıca 5-MOP ve triMOP kullanılabilir.<sup>1-3</sup>

Fotokemoterapi kullanımının 3 bin yıl öncesine kadar uzanan eski bir tarihi vardır. Eski Mısır ve Hint'li doktorların, ammi majus ve psoralea corylifolia gibi doğal psoralen içeren bazı bitkiler kullandıktan sonra güneş ışınlarına tutarak vitiligolu hastaları tedavi ettikleri bilinmektedir. Modern fototerapi uygulamaları ise 1947'de vitiligolu hastalarda başlamıştır. Pinkus, psoraleni ilk kez psoriasis tedavisinde 1951'de kullanmış, ancak psoriasis hastalığında ilk PUVA tedavisi 1962'de Allyn ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. PUVA'nın psoriasisde etkinliği ise ilk kez Parish, Fitzpatric ve Pathak tarafından 1974 yılında yayınlanarak kanıtlanmıştır. PUVA tedavisi ilk olarak psoriasis tedavisinde 1982 yılında Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi onayı almış ve sonrasında birçok deri hastalığında kullanılmaya başlanmıştır.<sup>4-7</sup>

#### Psoralen ve Ultraviyole A'nın Etki Mekanizması

PUVA'nın etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Fototerapinin etkileri epidermal keratinositler, Langerhans hücreleri ve dermal dendritik hücrelerdeki endojen kromoforların UV'yi absorbe etmesiyle başlamaktadır. Psoralenle fotosensitize olan deride UVA ışını birbirinden farklı tip 1 anoksik reaksiyon ve oksijene bağımlı tip 2 indirekt reaksiyon olarak iki ayrı fotoreaksiyon oluşturur. Psoriasis tedavisinde PUVA,

tip 1 fotoreaksiyon ile psoralen-DNA etkileşimi ile DNA sentezini, mitozu ve epidermal proliferasyonu azaltarak etki eder. Psoralenler ayrıca, ikinci bir fotonla karşı zincire bifonksiyonel yaklaşır ve çift heliks yapıda çapraz bağlanmalar yaparlar. Bu etki antiproliferatif etkidir. Ayrıca PUVA'nın immün sisteme de etkileri bulunur. Psoriasis patogenezinde rol oynayan T-hücreleri üzerine etki ederek infiltrate T-hücre sayısını azalttığı bilinmektedir. PUVA, interlökin-2 (IL-2) üretimini ve proinflamatuvar sitokin üretimini baskılar. Ayrıca, IL-10 pozitif regülatuvar T-lenfositleri indükleyerek Th17 yolacağını inhibe eder ve bu etki ile antiinflamatuvar ve anti-hiperproliferatif etkilerini sağlar.<sup>3,8-10</sup>

### **Sistemik Psoralen ve Ultraviyole A'nın Tedavi Protokolü**

Psoriasisde PUVA tedavisinde foto-duyarlandırıcı olarak en çok kullanılan 8-MOP'dir. 8-MOP kristal formunda UVA'dan 2 saat önce 0,6 mg/kg dozunda, kapsül formunda ise UVA'dan 90 dakika önce 0,4 mg/kg dozunda kullanılmaktadır. Özellikle Avrupa'da olmak üzere 8-MOP'nin yerine 1,2-1,5 mg/kg dozunda 5-MOP'de kullanılmaktadır. Diğer kullanılabilen psoralen ise triMOP, büyük oranda İskandinav ülkelerinde banyo-PUVA'da uygulanmaktadır. Oral PUVA uygulamasında Amerikan ve Avrupa protokolü olmak üzere iki yöntem kullanılmaktadır. **Tablo 1**'de oral PUVA'da her iki protokole göre uygulanan başlangıç dozları, doz artımı ve maksimum dozlar gösterilmiştir. Amerikan protokolünde Fitzpatrick deri tipine göre başlangıç dozu seçilir, haftada 2-3 uygulama yapılır. Seanslarda 0,5-1 J/cm<sup>2</sup> olarak sabit doz artışları yapılmaktadır. Avrupa protokolünde ise; tedavi dozu kişisel minimal fototoksik dozuna (MFD) göre belirlenir. MFD, yapılan testle belirlenir ve test dozları uygulandıktan 72-96 saat sonra değerlendirilir. Kişinin MED'sinin %50 veya %70'i ile başlanır, eritem yoksa her seansta %20 oranında doz artışı önerilir.<sup>10-15</sup>

Genellikle psoriasis tedavi kılavuzlarında ve çalışmalar sonucunda MFD'ye bağlı Avrupa protokolü önerilir. Ancak birçok merkezde hastalara ve doktorlara uygunluğu nedeniyle deri tipine göre yapılan Amerikan protokolü tercih edilmektedir. Lezyonlarda belirgin temizlenme sağlandıktan sonra idame tedavisi başlanabilir. Bu konuda da farklı görüşler vardır. Bazı yazarlar toplam seans sayısını ve kümülatif dozu artıracığı için idame tedavisini önermezler. Uygulandığında Avrupa protokolüne göre, temizleme süresinde en son alınan UVA dozu ile devam edilir ve ilk ay haftada 2, sonraki ay ise haftada bir seans uygulanabilir.<sup>13-16</sup>

**Etkinlik sonuçları:** PUVA fotokemoterapisi psoriasisdeki en eski ve en etkili tedavi yöntemlerinden biridir. 1980'li yıllarda yapılan iki çok merkezli çalışmada hem Amerikan hem de Avrupa protokollerine göre PUVA tedavisinin etkinliği kanıtlanmıştır. Bu çalışmalarda benzer etkinlik oranları saptanırken, Avrupa protokol uygulaması ile daha az kümülatif dozla daha kısa sürede yanıt alındığı görülmüştür.<sup>17-19</sup> 2012 yılında

Tablo 1. Psoralen ve ultraviyole A tedavi dozları

PUVA			
Deri fototipine göre			
Deri fototipi	Başlangıç dozu, mJ/cm <sup>2</sup>	Doz artışı	Maksimum doz
I	0,75	0,5	8
II	1	0,5	8
III	1,25	1	12
IV	1,5	1	12
V	2	1,5	20
VI	2,5	1,5	25
Minimal eritem dozuna göre			
Başlangıç dozu		MED'in %50'si	
1. ve 10. seans arası		Başlangıç MED'in %25'i kadar artış	
11. ve 20. seans arası		Başlangıç MED'in %10'u kadar artış	
21. seanstan sonra		Hekim tarafından belirlenir.	
PUVA: Psoralen ve ultraviyole A, MED: Minimal eritem dozu			

yapılan sistematik literatür derlemesinde 29 randomize kontrollü (18'i PUVA etkinliği, 8'i dbUVB etkinliği, 3 tanesi de direkt karşılaştırmalı) çalışma değerlendirilmiş ve Psoriasis Alan Şiddet İndeksi 75'e (PAŞİ 75) ulaşma oranı PUVA'da %80, dbUVB ile %70 oranında saptanmıştır.<sup>20</sup> Almutawa ve ark.<sup>21</sup> yaptıkları bir derlemede, dbUVB ile ilgili çalışmalarını da içeren psoriasisde UV tedavisi ile ilgili 41 randomize kontrollü çalışmayı analiz etmişler ve PUVA ile PAŞİ 75 elde edilen hasta oranının ortalama %73, PAŞİ 90 veya minimal rezidüel aktivite elde edilen hasta oranının ise ortalama %79 olduğunu belirtmişlerdir.<sup>21</sup> dbUVB ile PUVA'yı karşılaştıran bir çalışmada, haftada 2 uygulama ile tam düzelme veya minimal rezidüel aktivite sağlanana kadar yapılan tedavide PUVA grubunda ortalama 17 seansta %84, dbUVB grubunda ise 28,5 seansta %65 başarı oranı saptanmıştır. Daha sonra altı aylık takipte remisyonda kalma oranı PUVA grubunda %68, dbUVB grubunda %35 olarak bulunmuştur.<sup>22</sup> Bunun yanında haftada üç seans dbUVB ile haftada 2 seans PUVA tedavisini karşılaştırılan çalışmalarda her iki tedavi yönteminin eşit etkinlikte olduğu bildirilmiştir.<sup>23</sup> Bu çalışmalar ve derlemeler ışığında, her ne kadar PUVA'nın daha az seansta daha hızlı temizleme ve daha uzun süre remisyonda kalma gibi avantajları olsa da uzun dönem karsinojenik etkileri, kullanım kolaylığı, sistemik ilaç alınmaması ve özellikle gebelerde ve çocuklarda kullanım özellikleri nedeniyle psoriasisde birinci basamak fototerapi yöntemi dbUVB olarak kabul edilmektedir.<sup>17-23</sup> PUVA'nın birinci tercih edilebileceği durumlar, yaygın ve kalın plak tip psoriasis, dbUVB'ye yetersiz yanıt alınan olgular, hızlı yanıt istenen olgulardır.

Özellikle PUVA'nın IL-10 pozitif regülatuar T-hücreleri indüklerken Th17 yolağını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu etki Th17 yolağı üzerine etki gösteren biyolojik ilaçlarla karşılaştırılabilir düzeyde olabilir.<sup>17</sup> Yakın zamanda yapılan 117 orta veya şiddetli psoriasis olgusunun retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada, PAŞİ 75 ve PAŞİ 90 oranları, PUVA ile tedavi sonunda %86 ve %69; 12. haftada adalimumab ile %56 ve %22; etanersept ile %39 ve %29; ustekinumab ile %67 ve %39; infliksimab ile %100 ve %71 olarak bulunmuştur.<sup>24</sup>

**Yerel psoralen ve ultraviyole A'nın tedavi protokolü:** Yerel PUVA tedavisi, deriye doğrudan psoralen uygulanması sonrasında UVA'nın kullanılmasıdır. Krem PUVA ve banyo-PUVA olarak iki şekilde uygulanmaktadır.<sup>25-27</sup>

*Krem PUVA*, 8-MOP'nin kremi yerel kullanımından 30 dakika sonra UVA uygulanmasıdır. Özellikle el ve ayakların volar yüzlerini tutan palmoplantar psoriasis vulgaris ve püstüler psoriasisde kullanılmaktadır. Psoriyatik plakların çevresindeki normal deri vazelin ile kapatıldıktan sonra 8-MOP krem lezyon üzerine eldivenle veya pamuk uçlu çubukla uygulanır, 30 dakika beklenir ve belli uzaklıktan UVA uygulanır. Tedaviden sonra lezyonlar su ve sabunla yıkanır. Tedaviye tüm deri tipleri için 0,5 J/cm<sup>2</sup> dozla başlanır. Doz artışları 0,25 J/cm<sup>2</sup>'dir, maksimum 5,0 J/cm<sup>2</sup> dozda verilir. Genel PUVA tedavisinde olduğu gibi gözler UV filtrelili gözlüklerle, normal deri güneş koruyucu kremlerle korunur.

*Banyo-PUVA*, psoralen moleküllerinin vücut sıcaklığındaki suda çözdürülmesi ile hazırlanmış banyo suyuna lezyonlu bölgenin temas ettirilmesi ve sonrasında 15-30 dakika içinde UVA uygulamasıdır. İlk defa Fisher ve Alsins tarafından tanımlanan banyo-PUVA, yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda oral-PUVA'ya göre daha etkin olarak bulunmuştur. Bu yöntem uygun tercih edilebilecek olgular, karaciğer yetmezliği olanlar, gastrointestinal problemler nedeniyle oral psoralen kullanamayacak olanlar, varfarin gibi psoralenle etkileşime girebilecek ilaç kullananlar, göz korumasını uygun yapamayacak olanlar, kapalı alan korkusu olanlar ya da çocuk yaşta olanlardır.

**Etkinlik sonuçları:** Seçkin ve ark.<sup>28</sup> 18 palmoplantar psoriasisli olguya lokal banyo-PUVA tedavisini, haftada 3 gün uyguladıkları çalışmada, olguların 7'sine sadece banyo-PUVA, 11'ine ise asitretin ile kombine (re-banyo-PUVA) uygulamışlardır. Tedavi sonunda (ortalama 32 seansta) 16 hastanın 12'sinde (%75) orta ve belirgin derecede iyileşme elde etmişlerdir.<sup>28</sup> Adışen ve ark.<sup>29</sup> 114 palmoplantar psoriasis olgusunun tedavi yanıtlarını retrospektif olarak değerlendirmişler ve krem-PUVA ile tedavi edilen 5 olguda başarı elde edilmezken oral-PUVA ile 17 palmoplantar psoriasis olgusunun %53'ünde, 13 palmoplantar püstüloz olgusunun %38'inde düzelme saptamışlardır.

Randomize çok merkezli bir çalışmada 74 orta veya şiddetli psoriasis olan olgunun 38'ine banyo-PUVA tedavisi, 36'sına da sistemik PUVA tedavisi verilmiştir. Her iki grupta

6 hafta sonrasında PAŞİ değerlerinde belirgin azalma saptanmış (ortanca düzelmenin banyo-PUVA'da %74, oral PUVA'da %62), ancak her iki tedavi rejimi arasında istatistiksel fark saptanamamıştır.<sup>30</sup> Bir başka çalışmada, kronik plak tip psoriasisde, sağ-sol karşılaştırılmalı olarak dar bant-UVB ve banyo-PUVA kullanılmış, ancak bir fark saptanamamıştır.<sup>31</sup>

**Psoriasisde PUVA ile yerel tedavilerin kombinasyonu:** PUVA tedavisi ile birlikte yerel tedaviler kombinasyon şeklinde uygulanabilir. Kombine kullanılan yerel tedaviler içinde kortikosteroidler, antralin, katran, kalsipotriol ve tazaroten yer almaktadır.<sup>25,32</sup>

*Topikal steroidlerin oral PUVA ile kombinasyonunun sinerjik etki yaptığı tartışmalıdır. Bir çalışmada remisyon süresini kısaltmadan daha hızlı bir temizlenme sağladığı bildirilmişse de diğer bir çalışmada ise remisyon sürelerini kısalttığı belirtilmiştir.<sup>25</sup>*

*Kalsipotriol ile PUVA kombinasyonu;* topikal kalsipotriolün PUVA'ya eklenmesi, PUVA tedavisinin süresini kısaltmakta, klinik yanıtı artırmaktadır.<sup>33-35</sup>

*Tazaroten ile PUVA kombinasyonu;* sinerjik etki göstermektedir.<sup>33</sup>

*UVB ile PUVA kombinasyonu;* bu kombinasyon tek başına PUVA tedavisine yavaş yanıt veren olgularda kullanılabilir. Ancak toplam UV dozu nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

## Psoriasisde PUVA ile Sistemik Tedavilerin Kombinasyonu

*Metotreksat ile PUVA kombinasyonu;* metotreksat ile PUVA kombinasyonu ile tedavi süresi kısaltmakta, uygulama sayısı ve toplam UVA dozu azalmaktadır. Etkin bir kombinasyon olmasına rağmen immünoşüpresyonu ve karsinojenezi artırması nedeniyle klinik pratikte kullanımı sınırlıdır. Bununla birlikte, bu kombinasyon ile melanom dışı deri kanserlerinde artmış bir risk bildirilmemiştir.<sup>25</sup>

*Retinoidler ile PUVA kombinasyonu;* PUVA ile oral retinoidlerin kombinasyonu tek başına asitretin veya PUVA monoterapisi ile karşılaştırıldığında daha etkilidir. Bu kombinasyon hem seans sayısını hem de kümülatif UVA dozunu azaltmaktadır. Sinerjik olmasının yanında, her iki tedavi seçeneğinin yan etkilerinde de azalma sağlamaktadır. Oral retinoidlerin melanom dışı deri kanseri gelişimi üzerine baskılayıcı etkilerinden dolayı PUVA ile kombinasyonunun bu açıdan da yararlı olacağı belirtilmektedir.<sup>36</sup>

*Siklosporin ve PUVA kombinasyonu;* siklosporin ile oral PUVA'nın birlikte kullanımının deri kanseri gelişimi riskini artırması nedeniyle bu kombinasyonun kullanımı önerilmemektedir.

*Biyolojik ilaçlarla PUVA kombinasyonu;* PUVA ile biyolojik tedavi kombinasyonu, PUVA'nın melanom dışı deri kanseri riskini artırdığı için günümüzde önerilmemektedir.

**PUVA'ya bağlı yan etkiler:** PUVA fotokemoterapisinin yan etkileri kısa dönem (akut) ve uzun dönem (kronik) yan etkiler olarak iki grupta değerlendirilmektedir.<sup>8,12,13</sup>

Akut yan etkiler; eritem, ödem, kaşıntı, deri kuruluğu, aksiller çillenme, herpes virüs aktivasyonu ve daha az sıklıkla da fototoksik büllerdir. Psoralene bağlı olarak da bulantı, kusma gibi gastrointestinal bulgular görülebilmektedir. Psoralenlere bağlı karaciğer toksisitesi sık değildir.<sup>8,12,13</sup>

Uzun dönem yan etkiler ise kırışıklık oluşumu, telenjektazi, çillenme gibi fotoyaşlanma bulgularında artış, lentigolarda artış, pigmentasyon kaybı, aktinik keratoz oluşum riskinde artıştır. Ayrıca uzun dönem yüksek doz PUVA tedavisi alan olgularda bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom gibi melanom dışı deri kanseri riskinde doza bağlı artış olduğu bildirilmiştir. Özellikle beyaz ırkta bu risk daha belirgindir.<sup>37</sup> Yapılan bir meta-analizde düşük doz PUVA alan olgular (100 seanstan az veya toplam 1000 J/cm<sup>2</sup> dozundan az) ile yüksek doz (200 seanstan fazla veya 2000 J/cm<sup>2</sup> dozundan fazla) alanlarla karşılaştırılmış ve uzun süre veya yüksek doz alanlarda skuamöz hücreli kanser riskinde 14 kat artış saptanmıştır.<sup>38</sup> En geniş serili çalışmalardan birinde, Stern ve ark.<sup>39</sup> 1380 psoriasisli olguyu 16 merkezde değerlendirmişler ve ilk 10 yılda skuamöz hücreli kanser riskinin 160 veya daha fazla seans gören olgularda önemli derecede arttığını bildirmişlerdir.

Uzun dönem PUVA tedavisi ile melanom riski açısından artış olup olmadığı tartışmalıdır. Birçok çalışmada melanom insidansında artış gözlenmediği bildirilmiştir. Ancak Stern ve ark.<sup>40</sup> yaptıkları bir çalışmada PUVA tedavisinden sonraki 15 yılda melanom riskinin özellikle 250 seanstan fazla olan olgularda 5 kat arttığını gözlemlemişlerdir. PUVA uygulanan olgularda melanom görülme sıklığında artış saptanmış ve bu artışın tedaviden sonraki ilk 15 yıl içerisinde ortaya çıktığı belirlenmiştir.<sup>41</sup>

PUVA için tüm yaşam boyu önerilen maksimum doz 1000 J/cm<sup>2</sup> ve toplam seans sayısı da 200-300'dür. Bu nedenle PUVA tedavisine başlamadan önce ve sonrasında yıllık deri kanserleri yönünden dermatolojik ve gerekirse dermoskopik muayene yapılmalıdır. Hastalara deri kanserlerinin belirtilerini erken tanıma amacıyla eğitimlerin verilmesi de önemlidir.

**Gebelikte kullanımı:** PUVA tedavisi ile ilgili gebelerde dar kapsamlı çalışmalarda teratojenik veya çocuklarda malformasyon oluştuğuna dair bir sonuç bulunmamasına rağmen gebelerde kullanımı sınırlıdır. Psoralen gebelikte C kategorisindedir. Psoralenler teratojenik ve mutajenik potansiyel yan etkileri nedeniyle gebelikte kontrendike olarak kabul edilmektedir. Gunnarskog ve ark.<sup>42</sup> yaptıkları retrospektif bir çalışmada annesi gebeliği sırasında PUVA tedavisi alan 1205 yenidoğanı değerlendirmiş ve hiçbirinde konjenital anomali ve yenidoğan ölümü görülmediğini bildirmişlerdir. Stern and Lange<sup>43</sup> yaptıkları çalışmada PUVA tedavisi alan hastaları 12 yıl takip etmişler ve 488 kadın olgunun %19'unun gebelik sırasında tedavi aldığını belirlemişler ve saptanan fetal anomalilerin genel popülasyondan istatistiksel olarak farklı olmadığını belirtmişlerdir. Ancak bebeklerin uzun dönem

takipleri yapılmamıştır. Genel olarak, psoralenlerin mutajenik etki potansiyellerinin olması, PUVA'nın uzun dönem karsinogenez etkileri göz önüne alındığında gebelikte kullanımı önerilmemektedir.

**Pediyatrik psoriasis hastalarında PUVA kullanımı:** Oral PUVA pediyatrik olguların psoriasisinde sık kullanılmamaktadır. PUVA'nın karsinogenez özelliğinden dolayı çocuk yaş grubunda kullanılacaksa çok dikkatli uygulanmalıdır. Banyo-PUVA çocuklarda kullanılabilir bir fototerapi yöntemidir.<sup>44,45</sup> Ersoy-Evans ve ark.<sup>46</sup> yaptıkları bir çalışmada 68 psoriasisli çocuk olguda dbUVB, gbUVB ve PUVA'yı karşılaştırmışlar ve dbUVB alan 26 olguda %92,9, gbUVB alan 28 olguda %93,3 ve PUVA alan hastada ise %83 oranında başarı elde etmişlerdir.

## Sonuç

PUVA fotokemoterapisi, psoriasisin en etkili tedavi yöntemlerinden biridir. Ancak son zamanlarda psoriasisde yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi, fototerapinin kullanım zorluğu, gibi nedenlerle fototerapinin popülaritesinin azaldığı düşünülürse de bu durum, sistemik psoralenin yan etkileri, uzun dönem karsinogenik etkileri nedeniyle PUVA'da gerçekleşmiştir. Her ne kadar kullanımı azalsa da yaygın ve kalın plak tip psoriasis olgularında, dbUVB'ye yetersiz yanıt alınan olgularda ve hızlı yanıt istenen olgularda PUVA önemli bir fototerapi seçeneğidir.<sup>47-49</sup>

## Kaynaklar

1. Singer S, Berneburg M. Phototherapy. J Dtsch Dermatol Ges. 2018;16:1120-9.
2. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. Lasers Med Sci. 2018;33:173-80.
3. Aydoğan K, Yazıcı S. PUVA fotokemoterapisi. Fotodermatoloji Kitabı. İçinde: Elçin G, Karadağ AS, Yılmaz E, editörler. 1.Baskı, Galenos Yayınevi, 2015.s.199-222.
4. Totonchy MB, Chiu MW. UV-based therapy. Dermatol Clin. 2014;32:399-413.
5. Hönigsman H. History of phototherapy in dermatology. Photochem Photobiol Sci. 2013;12:16-21.
6. Grzybowski A, Sak J, Pawlikowski J. A brief report on the history of phototherapy. Clin Dermatol. 2016;34:532-7.
7. Hönigsman H. Phototherapy. J Invest Dermatol. 2013;133:E18-E20.
8. Racz E, Prens EP. Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. Dermatol Clin. 2015;33:79-9.
9. Herzinger T, Berneburg M, Ghoreschi K, et al. S1-guidelines on UV phototherapy and chemotherapy. J Dtsch Dermatol Ges 2016;14:853-76.
10. İlknur T. Psoriyazis tedavisinde fototerapi ve fotokemoterapi. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics. 2012;5:43-50.
11. Morita A. Current developments in phototherapy for psoriasis. J Dermatol. 2018;45:287-92.
12. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. J Am Acad Dermatol. 2010;62:114-35.
13. Lapolla W, Yentzer BA, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. J Am Acad Dermatol. 2011;64:936-49.

14. Daye M. Psoriasisde fototerapi. Fotodermatoloji Kitabı. İçinde: Elçin G, Karadağ AS, Yılmaz E, editörler. 1.Baskı, Galenos Yayınevi, 2015.s.334-53.
15. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al ; Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. J Dtsch Dermatol Ges. 2012;10 Suppl 2:S1-95.
16. Akyol M. Fototerapi. Turkderm. 2016;50(Suppl 1):13-7.
17. Gençosmanoğlu SD. Dermatoloji pratiğinde fototerapi uygulamalarına güncel yaklaşım: bölüm 2. Vitiligo, mikozis fungoides, atopik dermatit, sklerozan hastalıklar ve psoriasisde fototerapi. Turk J Dermatol. 2017;11:51-65.
18. Kirby B, Buckley DA, Rogers S. Large increments in psoralen-ultraviolet A (PUVA) therapy are unsuitable for fair-skinned individuals with psoriasis. Br J Dermatol. 1999;140:661-6.
19. Buckley DA, Healy E, Rogers S. A comparison of twice-weekly MPD-PUVA and three times-weekly skin typing-PUVA regimens for the treatment of psoriasis. Br J Dermatol. 1995;133:417-22.
20. Archier E, Devaux S, Castela E, et al. Efficacy of psoralen UV-A therapy vs. narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26 (Suppl 3):11-21.
21. Almutawa F, Alnomair N, Wang Y, Hamzavi I, Lim HW. Systematic review of UV-based therapy for psoriasis. Am J Clin Dermatol. 2013;14:87-109.
22. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, et al. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic-plaque psoriasis: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. Arch Dermatol. 2006;142:836-42.
23. Ling TC, Clayton TH, Crawley J, et al. British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group Guidelines for the safe and effective use of psoralen-ultraviolet A therapy 2015. Br J Dermatol. 2016;174:24-55.
24. Inzinger M, Heschl B, Weger W, et al. Efficacy of psoralenultraviolet A therapy vs biologics in moderate to severe chronic plaque psoriasis: retrospective data analysis of a patient registry. Br J Dermatol. 2011;165:640-5.
25. Yaylı S, Baykal L. Lokal fototerapi, Gökerman ve Ingram yöntemi. Fotodermatoloji Kitabı. İçinde: Elçin G, Karadağ AS, Yılmaz E, editörler. 1.Baskı, Galenos Yayınevi, 2015.s.256-69.
26. Halpern SM, Anstey AV, Dawe RS, et al. Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British photodermatology group. Br J Dermatol. 2000;142:22-31.
27. Kundakçı N, Çelik E, Adışen E. Topikal PUVA tedavileri. Fototerapi tedavi kılavuzu'nda. İçinde: Kundakçı N, Öztürk G, editörler. Galenos Yayınevi, 1.Baskı. 2018.s. 93-110.
28. Seçkin D, Yazıcı Z, Ergun T. Palmoplantar psoriasisde banyo PUVA tedavisinin etkinliği. Turkderm. 2009;43:25-8.
29. Adışen E, Tekin O, Gülekon A, Güner MA. A retrospective analysis of treatment responses of palmoplantar psoriasis in 114 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:814-9.
30. Berneburg M, Herzinger T, Rampf J, et al. Efficacy of bath psoralen plus ultraviolet A (PUVA) vs. system PUVA in psoriasis: a prospective, open, randomized, multicentre study. Br J Dermatol. 2013;169:704-8.
31. Chen X, Yang M, Cheng Y, Liu GJ, Zhang M. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;23:10:CD009481.
32. Canpolat F, Arca E, Gönül M. Fototerapide kombine tedaviler. Fototerapi tedavi kılavuzu'nda. İçinde: Kundakçı N, Öztürk G, editörler. Galenos Yayınevi, 1.Baskı. 2018.s. 135-40.
33. Torras H, Aliaga A, Lopez-Estebarez JL, et al. A combination therapy of calcipotriol cream and PUVA reduces UVA dose and improves the response of psoriasis vulgaris. J Dermatolog Treat. 2004;15:98-103.



34. Youn JL, Park BS, Park SB, Kim SD, Suh DH. Comparison of calcipotriol and PUVA with conventional PUVA in the treatment of psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2000;11:125-30.
35. Tzaneva S, Hönigsmann H, Tanew A, Seeber A. A comparison of psoralen plus ultraviolet A (PUVA) monotherapy, tacalcitol plus PUVA and tazarotene plus PUVA in patients with chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2002;62:114-35.
36. Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:22-4.
37. Lebwohl M, Drake L, Menter A, et al. Concensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:544-53.
38. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol.* 1998;134:1582-5.
39. Stern RS, Leibman EJ, Vakela E. Oral psoralen and ultraviolet A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA follow-up study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1278-84.
40. Stern RS, Khahn NT, Vakeva LH, et al. Malign melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA follow-up study. *N Engl J Med.* 1997;336:1041-5.
41. Stern RS; PUVA follow-up study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:755-61.
42. Gunnarskog JG, Kallen AJ, Lindelöf BG, Sigurgeirsson B. Psoralen photochemotherapy (PUVA) and pregnancy. *Arch Dermatol.* 1993;129:320-3.
43. Stern RS, Lange R. Outcomes of pregnancies among women and partners of men with a history of exposure to methoxsalen photochemotherapy (PUVA) for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol.* 1991;127:347-50.
44. Pasiç A, Ceovic R, Lipozencic J, et al. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2003;20:71-7.
45. Açıkgöz G, Çalışkan E. Pediatrik dermatolojide fototerapi. *Turkderm.* 2011;45:143-8.
46. Ersoy-Evans S, Altaykan A, şahin S, Kolemen F. Phototherapy in childhood. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:599-605.
47. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci.* 2018;33:173-80.
48. Morita A. Current developments in phototherapy for psoriasis. *J Dermatol.* 2018;45:287-92.
49. Tanew A, Lim HW. Phototherapy for psoriasis-outdated or underused? *Br J Dermatol.* 2018;179:1019-20.

## PSORIASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

## B. FOTO (KEMO) TERAPİ SEÇENEKLERİ

## III. HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ

FİLİZ TOPALOĞLU DEMİR

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

## Giriş

Mikrofototerapi, konsantre fototerapi, odaklanmış fototerapi olarak da adlandırılmış olan hedefe yönelik fototerapi, ultraviyole (UV) ışığının doğrudan, lazer veya lazer olmayan cihazlarla sadece lezyonlu deri üzerine verildiği fototerapi yöntemidir.<sup>1,2</sup> Elle tutulabilen cihazlar ve gelişmiş fiberoptik kablolar sayesinde, daha yüksek dozda ışık enerjisi, daha kısa sürede, doğrudan lezyonlu alana iletilerek hem fototerapinin etkinliği artırılmakta hem de sağlam derinin gereksiz ışık enerjisi ile karşılaşması önlenmektedir.<sup>1,3-6</sup> Hedeflenmiş fototerapinin avantajları ve dezavantajları **Tablo 1**'de özetlenmiştir. Başta lokalize psoriasis ve vitiligo olmak üzere alopesi areata, atopik dermatit, mikozis fungoides, lokalize skleroderma, genital liken skleroz, liken planus, lenfomatoid papüloz gibi çok sayıda inflamatuvar ve lenfoproliferatif hastalıkta kullanılmaktadır.<sup>7</sup> Özellikle saçlı deri, el ve ayak tabanı, genital bölge, oral mukoza, burun ve kulaklar gibi tedavinin zor olduğu yerleşim bölgelerinin tedavisinde faydalıdır.<sup>8,9</sup> Vücut yüzey alanının (VYA) %10'undan fazlasının tutulduğu hastalıklarda kullanılmaması önerilmektedir.<sup>7</sup> Kontrendikasyonları klasik fototerapi yöntemleri ile benzer olup fotosensitif dermatozu olan hastalarda kullanılmamalıdır.<sup>9</sup>

## Etki Mekanizması

Hem lazer hem de lazer olmayan cihazlar; deri kromoforları (başta nükleer DNA) tarafından epidermis ve yüzeysel derimde emilen, çoğunlukla pik emisyonu dar bant UVB dalga boyunda (308–311 nm) olan, 193 ila 380 nm arasında UV radyasyonu yayarlar.<sup>3,10</sup> Bu nedenle hedeflenmiş fototerapi cihazlarının etki mekanizması konvansiyonel UVA/B fototerapiyle benzerdir ama daha yüksek enerjili ışın vermektedirler.<sup>7</sup> UVB ışınları primidin dimer formasyonunu bozarak DNA hasarına sebep olur, bu da UV ışınlarına duyarlı dermis ve epidermisteki hücrelerde apoptozu

**Tablo 1. Hedefe yönelik fototerapinin avantajları ve dezavantajları<sup>5-7</sup>**

Avantajları	Dezavantajları
Daha hızlı yanıt alınır.	Pahalı cihazlardır.
Tedavi süresi kısaldır.	Geniş alanlara yayılmış olan lezyonlar (VYA >%10) için uygun değildir.
Tutulmamış alanlar gereksiz yere ışık ile karşılaşmaz.	-
Eritem gibi akut, deri kanseri gibi uzun sürede gelişebilen yan etkiler daha düşük sıklıkta ortaya çıkar.	-
Saçlı deri, burun, genital bölge, oral mukoza ve kulak gibi ulaşımı zor alanlara kolaylıkla uygulanabilir.	-
Çocuk hastalarda uygulama kolaylığı sağlar.	-
Cihazlar daha az yer kaplar.	-
VYA: Vücut yüzey alanı	

tetikler.<sup>11</sup> T-hücre apoptozuna ek olarak UVB ışınları sitokin üretiminde değişikliklere, lokal immünoşüpresyona, melanosit stimüle edici hormon artışına, migrasyon artışına, melanosit üretiminin artışına ve melanogeneze neden olur.<sup>12,13</sup> UVA ışınlarının da benzer etkileri vardır. Hedefe yönelik fototerapi eritematojenik dozun üzerindeki radyasyon dozlarının verilmesi nedeniyle tüm bu etkileri daha agresif bir şekilde tetikleyebilir.<sup>4-6</sup> Artmış etkinliğin enerjinin daha derin dermal seviyelere yayılmasına bağlı olabileceği ve hedeflenen tedavinin, melanositler gibi gizli hedef hücreleri etkileyebileceği öne sürülmüştür.<sup>6</sup>

## Hedefe Yönelik Fototerapi Tipleri

Farklı emisyon spektrumuna sahip olan hedeflenmiş fototerapi sistemlerini 5 ana başlık altında toplayabiliriz:

### 1. 308 nm Monokromatik Ekzimer Lazer Sistemleri

Hedeflenmiş fototerapide klinisyenler tarafından en sık kullanılan lazerler, 193 ile 351 nm arasında UV radyasyonu yayan ekzimer lazerlerdir.<sup>3</sup> Ekzimer lazer sisteminde, koheran, monokromatik bir ışık kaynağı vardır. Dermatolojik hastalıkların tedavisinde en çok kullanılan ekzimer lazer olan 308 nm ksenon klorid lazerlerinde; inert gaz olan ksenon ile reaktif gaz olan klorodin kombinasyonu ile oluşmuş ekzimer dimeri elektrik akımı maruziyeti ile çözünerek lazer ışını oluşturur. Bu lazer ışını da bir fiberoptik kablo yardımı ile deriye iletilir. Atım alanı çapı, kullanılan modele göre, 14 ile 30 mm arasında

değişmektedir. Atım alanının merkezindeki enerji yoğunluğu, periferden yaklaşık 1,3-1,8 kat daha fazladır. Çakışan alanlarda fazla doz nedeniyle bül oluşumu gibi yan etkiler görülebilir.<sup>14,15</sup>

## **2. 308 nm Monokromatik Ekzimer Işık Sistemleri**

İnkoheran ışık veren lazer olmayan monokromatik ışık sistemi, 50 mW/cm<sup>2</sup>'lik bir güç yoğunluğuna sahip olup, maksimum 512 cm<sup>2</sup>'lik bir irradyasyon alanına sahiptir. Geniş yüzeylerin, lazere göre daha hızlı tedavi edilmesine imkan sağlar. Fiberoptik, 8 mm çapında bir aparatı sayesinde küçük alanların tedavisi için de uygundur. Lazere eşdeğer klinik etkinliğinin yanı sıra tedavi maliyeti daha düşüktür.<sup>14,16</sup>

## **3. Hedefe Yönelik Dar Bant Ultraviyole B Fototerapisi**

Klasik dar bant UVB cihazına benzer şekilde pik irradyansı 314 nm'dir. Farklı olarak yüksek enerjili UV ışını kısa bir süre içinde, fiberoptik bir kablo aracılığıyla 2,56 cm çapında bir uca iletilir ve böylece sadece lezyonlu deri tedavi edilmiş olur.<sup>10</sup>

## **4. Hedefe Yönelik Geniş Bant Ultraviyole B Fototerapisi**

290-320 nm dalga boyunda UV radyasyonuna sahiptir.

## **5. Ultraviyole B/Ultraviyole A-1 Yüksek Enerjili Işık Sistemi**

UVB (296-315 nm), UVA-1 (360-370 nm) ve mavi ışık (405-420 nm) spektrumunda olmak üzere 3 farklı dalga boyunda ışın verebilir.<sup>10</sup>

## **Dozlama ve Tedavi Rejimleri**

Cihazlar arasında standardizasyon eksikliği ve yüksek kaliteli çalışmalardan elde edilen sınırlı kanıt nedeniyle, hedefe yönelik fototerapi için yaygın olarak kabul edilen, hastalığa özgü protokoller yoktur. Sadece birkaç küçük çalışma psoriasisde ekzimer lazer doz-yanıt ilişkisini değerlendirmiştir.<sup>17-19</sup> İki ana yaklaşım mevcuttur. Birincisi; ilk tedaviden önce normal deride minimal eritem dozunun (MED) belirlenmesidir. İlk tedavi olarak da iki ila dört MED arası bir doz verilebilir, tedavi süresince tedaviye cevap ve yan etkilere bağlı olarak doz artırılabilir veya azaltılabilir.<sup>18,19</sup> Tedaviye başlama dozu hesaplanırken her plak için gerekli olan MED belirlenebileceği gibi lezyonların kalınlıklarına göre hesaplanmış fiks dozlarda kullanılabilir. Diğer yaklaşım ise cihaz üreticisinin dozaj talimatlarını takip etmektir. Başlangıç dozu plak incelinceye veya önemli ölçüde düzleşinceye kadar sürdürülür. Plak incelendiğinde doz 1 MED azaltılır.<sup>20-23</sup> Tedavi; toplam 10 ila 20 seans veya lezyon temizlenene kadar haftada 2 ila 3 seanstir.<sup>24</sup> Tedaviden sonra en az 48 saat ara verilmelidir.<sup>20</sup>

## Hedefe Yönelik Fototerapinin Psoriasisde Kullanımı

### 308 nm Monokromatik Ekzimer Lazer Sistemlerinin Psoriasisde Kullanımı

Bonis ve ark.<sup>25</sup> ilk kez 1997'de 10 olgudan oluşan çalışmalarında plak tip psoriasisde ekzimer lazeri kullandıklarını ve etkinliğini gözlemlediklerini bildirmiştir. Dar bant UVB'ye göre seans sayısının 3,6 kat, süresinin ise 2,27 kat daha az olduğunu saptamışlardır. Feldman ve ark.<sup>20</sup> ekzimer lazer tedavisi ile psoriasis hastaların %84'ünün,  $\leq 10$  tedaviden sonra,  $\geq 75$  iyileşme sağladığını gösteren çalışmaları ile ekzimer lazerin psoriasis tedavisinde etkili olduğunu kanıtlamışlardır. Gerber ve ark.<sup>23</sup> 308 nm ekzimer lazer ile tedavi ettikleri 102 hastanın 67'sinde, %90'dan fazla iyileşme gözlemlenmiş olup, ortalama tedavi süresini 7,2 hafta olarak bildirmiştir. Hastaların en az %40'ında bül oluşumu rapor edilmiştir. Dirsek ve dizlerde yerleşim gösteren lokalize dirençli psoriasis ile saçlı deri ve palmoplantar psoriasisin de ekzimer lazere iyi cevap verdiği gösterilmiştir.<sup>5,17,26</sup> Pediyatrik hastalarda 308 nm ekzimer lazer kullanımı ile ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte bu hasta grubunda da etkili ve güvenilir bir tedavi olduğu bildirilmiştir.<sup>27</sup> Amerikan Dermatoloji Akademisi, ekzimer lazerin hafif, orta veya şiddetli psoriasis hastalığı olan ve  $< 10$  VYA tutulumu olan yetişkin ve pediyatrik hastalar için endike olduğunu bildirmiştir (kanıt düzeyi 2, öneri gücü B).<sup>28</sup> Ekzimer lazerin klobetazol propionat, kalsitriol, flumetazon/salisilik asit gibi ilaçlarla kombine edildiğinde daha etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>29,30</sup> Hasta memnuniyetinin değerlendirildiği bir başka çalışmada %55 hastada tam tatmin sağlanırken, %25 hastada bu tedavi şeklinin diğer tüm tedavi yöntemlerinden daha iyi olduğu fikri oluşmuştur.<sup>31</sup>

Ekzimer lazer tedavisi sonrası remisyon süreleri ile ilgili veriler çelişkilidir. Çalışmalarda 3,5-4 ay gibi kısa süreli remisyonlar ile 1 yıla kadar uzayabilen uzun remisyon süreleri bildirilmiştir.<sup>21,32,33</sup> Beş hastalık bir çalışmada, ilk ay haftada bir, ikinci ay iki haftada bir, üçüncü ay ayda bir olmak üzere üç aylık bir idame tedavisi ile elde edilen klinik düzelmenin sürdürülebileceğine dikkat çekilmiştir.<sup>34</sup>

En sık bildirilen yan etkiler; eritem, bül oluşumu ve özellikle koyu tenli kişilerde daha belirgin olan, genellikle 2-6 ay içerisinde gerileyen postinflamatuvar hiperpigmentasyondur.<sup>22,32</sup> Karsinojenik potansiyelinin standart fototerapi yöntemlerine göre daha düşük olması beklenmektedir. Ancak bu konu ile ilgili kesin bir veri henüz yoktur.

### Lazer Olmayan Işık Sistemleri

Psoriasis tedavisinde lazer dışı 308 nm monokromatik ekzimer sisteminin kullanıldığı çalışma sayısı ekzimer lazere göre daha azdır. Mavilia ve ark.<sup>35</sup> lokalize ve yaygın psoriasis olan 69 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, lokalize psoriasis olan hastaların %68'i ortalama 5,2 seans sonunda, yaygın psoriasis olan hastaların ise %32'si ortalama 5,8 seans sonunda %75'den fazla düzelme göstermiştir. Kronik lokalize dermatozu olan

hastaların tedavi edildiği bir çalışmada, %79 düzelleme oranıyla, tedaviye en iyi yanıt veren grup palmoplantar psoriasis olmuştur.<sup>16</sup> Nistico ve ark.<sup>36</sup> çalışmasında da lazer dışı 308 nm monokromatik ekzimer sistemlerinin palmoplantar psoriasis tedavisinde etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir. Toll ve ark.<sup>37</sup> lokalize, dirençli psoriasis hastalarının tedavisinde, hedefe yönelik dar bant UVB fototerapisinin etkili bir tedavi seçeneği olduğunu bildirmişlerdir.

Köllner ve ark.<sup>38</sup> 308 nm ekzimer lazer, 308 nm lazer dışı monokromatik ekzimer sistemi ve 311 nm dar bant UVB tedavilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, 10 haftalık tedavi sonrası lezyonların silinme süresinin benzer olduğu ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Yan etkiler en fazla lazer, daha sonra 308 nm ışık ve en az dar bant UVB tedavisi altında görülmüştür. Ekzimer lazer ile hedefe yönelik dar bant UVB tedavisinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da etki açısından bir farklılık saptanmamıştır.<sup>39</sup> Hem UVB (dar bant ve geniş bant) hem de UVA terapileri kalsipotriol ve ditranol gibi ilaçlarla kombine edildiklerinde daha etkili sonuçlar elde edilebilmektedir.<sup>37,40-44</sup>

## Kaynaklar

1. Mysore V, Shashikumar BM. Targeted phototherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82:1-6.
2. Alshiyab D, Edwards C, Chin MF, Anstey AV. Targeted ultraviolet B phototherapy: definition, clinical indications and limitations. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40:1-5.
3. Hamzavi I, Lui H. Using light in dermatology: An update on lasers, ultraviolet phototherapy, and photodynamic therapy. *Dermatol Clin.* 2005;23:199-207.
4. Spencer JM, Hadi SM. The excimer lasers. *J Drugs Dermatol.* 2004;3:522-5.
5. Grimes PE. Advances in the treatment of vitiligo: Targeted phototherapy. *Cosmet Dermatol.* 2003;16:18-22.
6. Spencer JM, Nossa R, Ajmeri J. Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: A pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:727-31.
7. Mysore V. Targeted phototherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75:119-25.
8. Al-Mutairi N, Al-Haddad A. Targeted phototherapy using 308 nm XeCl monochromatic excimer laser for psoriasis at difficult to treat sites. *Lasers Med Sci.* 2013;28:1119-24.
9. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:114-35.
10. Zonunsanga. Targeted Phototherapy (newer phototherapy). *Our Dermatol Online.* 2015;6:222-7.
11. Kvam E, Tyrrell RM. Induction of oxidative DNA base damage in human skin cells by UV and near visible radiation. *Carcinogenesis.* 1997;18:2379-84.
12. Wu CS, Yu CL, Wu CS, Lan CC, Yu HS. Narrowband ultraviolet-B stimulates proliferation and migration of cultured melanocytes. *Exp Dermatol.* 2004;13:755-63.
13. Van Schanke A, Jongsma MJ, Bisschop R, van Venrooij GMCA, Rebel H, de Gruijl FR. Single UVB overexposure stimulates melanocyte proliferation in murine skin, in contrast to fractionated or UVA-1 exposure. *J Invest Dermatol.* 2005;124:241-7.
14. Seçkin D, Ergun T. Dermatolojide 308 nm monokromatik ışık sistemleri. *Turkderm.* 2008;42:77-81.

15. Novak Z, Bonis B, Baltas E, et al. Xenon chloride ultraviolet B laser is more effective in treating psoriasis and in inducing T cell apoptosis than narrow-band ultraviolet B. *J Photochem Photobiol B*. 2002;67:32-8.
16. Aubin F, Vigan M, Puzenat E, et al. Evaluation of a novel 308-nm monochromatic excimer light delivery system in dermatology: a pilot study in different chronic localized dermatoses. *Br J Dermatol*. 2005;152:99-103.
17. Asawanonda P, Anderson RR, Chang Y, Taylor CR. 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis: a dose-response study. *Arch Dermatol*. 2000;136:619.
18. Heckman CJ, Chandler R, Kloss JD, et al. Minimal Erythema Dose (MED) testing. *J Vis Exp*. 2013;e50175.
19. Mudigonda T, Dabade TS, Feldman SR. A review of protocols for 308 nm excimer laser phototherapy in psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2012;11:92-7.
20. Feldman SR, Mellen BG, Housman TS, et al. Efficacy of the 308-nm excimer laser for treatment of psoriasis: Results of a multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:900-6.
21. Trehan M, Taylor CR. Medium-dose 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:701-8.
22. Taneja A, Trehan M, Taylor CR. 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis: Induration-based dosimetry. *Arch Dermatol*. 2003;139:759-64.
23. Gerber W, Arheilger B, Ha TA, Hermann J, Ockenfels HM. Ultraviolet B 308-nm excimer laser treatment of psoriasis: A new phototherapeutic approach. *Br J Dermatol*. 2003;149:1250-8.
24. Buckland M, Smith JS, Hill D, Feldman SR. A review of localized office and home devices in the treatment of psoriasis. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2016;2:22.
25. Bonis B, Kemény L, Dobozy A, Bor Z, Szabó G, Ignacz F. 308 nm UVB excimer laser for psoriasis. *Lancet*. 1997;350:1522.
26. Guenther L. Current management of scalp psoriasis. *Skin Therapy Lett*. 2015;20:5-7.
27. Pahlajani N, Katz BJ, Lozano AM, Murphy F, Gottlieb A. Comparison of the efficacy and safety of the 308 nm excimer laser for the treatment of localized psoriasis in adults and in children: a pilot study. *Pediatr Dermatol*. 2005;22:161-5.
28. Abrouk M, Levin E, Brodsky M, et al. Excimer laser for the treatment of psoriasis: safety, efficacy, and patient acceptability. *Psoriasis (Auckl)*. 2016;6:165-73.
29. Levin E, Debbaneh M, Malakouti M, et al. Supraerythemogenic excimer laser in combination with clobetasol spray and calcitriol ointment for the treatment of generalized plaque psoriasis: interim results of an open label pilot study. *J Dermatolog Treat*. 2015;26:16-8.
30. Dong J, He Y, Zhang X, Wang Y, Tian Y, Wang J. Clinical efficacy of flumetasone/salicylic acid ointment combined with 308-nm excimer laser for treatment of psoriasis vulgaris. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2012;28:133-6.
31. Rodewald EJ, Housman TS, Mellen BG, Feldman SR. Follow-up survey of 308-nm laser treatment of psoriasis. *Lasers Surg Med*. 2002;31:202-6.
32. Passeron T, Ortonne JP. Use of the 308-nm excimer laser for psoriasis and vitiligo. *Clin Dermatol*. 2006;24:33-42.
33. Taibjee SM, Cheung ST, Laube S, Lanigan SW. Controlled study of excimer and pulsed dye lasers in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2005;153:960-6.
34. Housman TS, Pearce DJ, Feldman SR. A maintenance protocol for psoriasis plaques cleared by the 308 nm excimer laser. *J Derm Treat*. 2004;15:94-7.
35. Mavilia L, Campolmi P, Rossi R, Mori M, Pimpinelli N, Cappugi P. Wide-area 308-nm phototherapy with nonlaser light in the treatment of psoriasis: results of a pilot study. *Br J Dermatol*. 2005;152:1376-7.

36. Nistico SP, Saraceno R, Stefanescu S, Chimenti C. A 308-nm monochromatic excimer light in the treatment of palmoplantar psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:523-6.
37. Toll A, Vélez-González M, Gallardo F, Gilaberte M, Pujol RM. Treatment of localized persistent plaque psoriasis with incoherent narrowband ultraviolet B phototherapy. *J Dermatolog Treat.* 2005;16:165-8.
38. Köllner K, Wimmershoff MB, Hintz C, Landthaler M, Hohenleutner U. Comparison of the 308-nm excimer laser and a 308-nm excimer lamp with 311-nm narrowband ultraviolet B in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2005;152:750-4.
39. Tanghetti EA, Gillis PR. Photometric and clinical assessment of localized UVB phototherapy systems for the high-dosage treatment of stable plaque psoriasis. *J Cosmet Laser Ther.* 2003;5:101-6.
40. Kaur M, Oliver B, Hu J, Feldman SR. Nonlaser UVB-targeted phototherapy treatment of psoriasis. *Cutis.* 2006;78:200-3.
41. Amornpinyokeit N, Asawanonda P. 8-Methoxypsoralen cream plus targeted narrowband ultraviolet B for psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2006;22:285-9.
42. Lapidoth M, Adatto M, David M. Targeted UVB phototherapy for psoriasis: A preliminary study. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:642-5.
43. Ozkan I, Köse O, Ozmen I, Arca E. Efficacy and safety of non-laser, targeted UVB phototherapy alone and in combination with psoralen gel or calcipotriol ointment in the treatment of localized, chronic, plaque-type psoriasis. *Int J Dermatol.* 2012;51:609-13.
44. Wollina U, Koch A, Scheibe A, Seme B, Streit I, Schmidt WD. Targeted 307 nm UVB-phototherapy in psoriasis. A pilot study comparing a 307 nm excimer light with topical dithranol. *Skin Res Technol.* 2012;18:212-8.



## PSORİASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### C. SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

#### I. GELENEKSEL TEDAVİLER VE DİĞERLERİ

##### 1. METOTREKSAT

ESRA ADIŞEN, AYL A GÜLEKON

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Psoriasis tedavisinde 50 yıldan uzun bir süredir kullanılmakta olan metotreksat 1972 yılında tedaviye dirençli, şiddetli psoriasis tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayı almıştır. İlaç, plak tip psoriasis tedavisinde altın standart kabul edilir.<sup>1-5</sup>

#### Etki Mekanizması

Metotreksat dihidrofolat redüktazı inhibe eden folik asit antagonistidir, nükleotid ve aminoasit sentezini inhibe ederek DNA sentezini azaltır, mitozu ve hızlı çoğalan hücrelerin proliferasyonunu önler. Lenfosit proliferasyonu ve sitokin üretimini baskılamak yoluyla da immünoşüpresif etki gösterir. Metotreksat bu etkilerinin yanında T ve B hücrelerinden interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz edici faktör- $\alpha$  gibi sitokinlerin üretimini de inhibe ederek immünomodülatuar etki de gösterir. Sonuç olarak, metotreksatın psoriasis tedavisindeki etkinliği immün sistem üzerindeki etkisinin bir sonucudur.<sup>1-7</sup>

#### Endikasyonları

Kronik plak psoriasisde altın standart olan metotreksat, jeneralize ve lokalize püstüler psoriasisde, çocuk ve yaşlı psoriasisli hastalarda da etkin bir şekilde kullanılan bir konvansiyonel tedavi yöntemidir.<sup>1-5,7</sup>

#### Kullanım Şekli ve Dozu

Metotreksat oral olarak tablet şeklinde ve enjeksiyon olarak subkütan ve intramüsküler yolla uygulanır. Metotreksatın parenteral solüsyonu, tablet formuna göre daha iyi tolere edilir. Gastrointestinal intolerans ve hasta uyumsuzluğu gibi durumlarda da intramüsküler uygulama tercih edilen tedavi şeklidir. Subkutanöz uygulamanın ise hastanın kendi kendine uygulayabilmesi avantajı vardır.<sup>1-6</sup>

Haftalık 7,5–25 mg dozlar halinde uygulanan metotreksat tedavisine klinikte genellikle iki farklı yaklaşımla başlanır. Bazı klinisyenler 2,5–5 mg test dozu ile tedaviye başlar. Test dozundan sonraki haftalarda planlanan tedavi dozuna ulaşılır. Bazı klinisyenler ise özellikle böbrek fonksiyonları iyi olan genç hastalarda tedaviye doğrudan ideal doz olan 15 mg ile başlar. Psoriasisli hastaların %75–80'inde metotreksata yanıt 4–8 haftada gözlenir. Psoriasis Alan Şiddet İndeksi 75 (PAŞİ 75) yanıtına 16. haftada %35–75 oranında ulaşılmaktadır. PASİ75 yanıtına ulaşılamayan hastalarda doz artışı 2,5–5 mg/hafta şeklinde yapılmalı, metotreksat dozunu artırmayı takiben klinik yanıtın ortaya çıkması için 4 hafta beklenmelidir. Metotreksat ile tedavi edilen hastalarda kümülatif doz minimum düzeyde tutulmalıdır.<sup>1-4,7-10</sup>

Tedavi ile birlikte metotreksat yan etkilerini önlemek için metotreksat alınan günler haricinde 1–5 mg/gün folik asit kullanılması önerilir. Folik asit takviyesini gastrointestinal yan etki gelişmesi durumunda veya erken dönemde kemik iliği süpresyonunu gösteren bulgulardan biri olan ortalama eritrosit hacmi artışı durumunda önerenler de vardır. Folat desteği alan hastalarda kemik iliği toksisitesi veya gastrointestinal yan etki gelişmesi durumunda, folik asitin dozunu artırmak fayda sağlayabilir. Çoğunlukla romatoid artrit hastaları üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, folat desteği, metotreksat tedavisinin etkinliğini değiştirmeden, metotreksatın gastrointestinal, hematolojik ve hepatik yan etkilerini azaltır. Bununla birlikte, folat desteğinin optimal dozu üzerinde net bir kanıya varılamamıştır.<sup>7-11</sup>

Çocuk psoriasis olgularında tedavi yaklaşımlarına yönelik literatür verileri yetişkinlere göre daha sınırlıdır ve güvenlik verileri sıklıkla kısa dönem kullanımına aittir. Metotreksat püstüler, eritrodermik ve dirençli plak tip psoriasisli çocuklarda haftada bir gün 0,2–0,4 mg/kg şeklinde uygulanır.<sup>1-5</sup>

Yaşlılarda renal fonksiyonlarda azalma nedeniyle metotreksat tedavi dozu yetişkinlerden düşük olmalıdır. Bu hastalarda miyelosüpresyon riskinde artış olabileceği akılda tutulmalıdır. Ancak metotreksat tedavisinin kardiyovasküler komorbiditeler üzerinde olumlu etkisi vardır.<sup>12,13</sup>

Tedaviye başlamadan önce ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Hastalar hem hepatotoksite hem de hematolojik risk faktörlerinin varlığı açısından değerlendirilmeli, enfeksiyon dışlanmalıdır. Hasta ilacın kullanımının kontrendike olduğu diğer durumlar bakımından sorgulanmalıdır (**Tablo 1**).<sup>1-5,8</sup> Hastalar ilacın kullanımı ve erken dönemde ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda bilgilendirilmelidir. Psoriasis vulgaris sistemik tedavi Avrupa S3 Rehberi'nin 2015 güncellemesine göre tedavi öncesi gerekli tetkikler ve önerilen laboratuvar izlemi **Tablo 2**'de gösterilmektedir.<sup>7-10</sup> Metotreksat tedavisi sırasında hepatotoksite gelişme riski tek başına ele alındığında karaciğer fonksiyon testlerinin (KCFT) takip sıklığı konusunda farklı yaklaşımlar da sunulmaktadır.<sup>1-5,7,8,11</sup> Bu nedenle hastanın genel sağlık özellikleri, risk durumu ve

Tablo 1. Metotreksatın kontrendike olduğu durumlar

Kontrendikasyonlar	
Mutlak	Göreceli
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Şiddetli infeksiyonlar</li> <li>- Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozuklukları</li> <li>- Aktif hepatit</li> <li>- Emzirme</li> <li>- Kronik alkol tüketimi</li> <li>- Kemik iliği fonksiyon bozukluğu/ hematolojik değişiklikler</li> <li>- İmmün yetmezlik</li> <li>- Akut peptik ülser</li> <li>- Akciğer fonksiyonunda belirgin azalma</li> <li>- İlaça aşırı duyarlılık</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozuklukları</li> <li>- Ülseratif kolit</li> <li>- Hepatit öyküsü</li> <li>- Uyum eksikliği</li> <li>- Çocuk sahibi olma isteğindeki doğurganlık çağındaki kadınlar ve erkekler</li> <li>- Gastrit</li> <li>- Diabetes Mellitus</li> <li>- Önceki maligniteler</li> <li>- Konjestif kalp yetmezliği</li> </ul>

Tablo 2. Metotreksat tedavi öncesi gerekli tetkikler ve önerilen laboratuvar izlemi

Parametre	Süre			
	Tedavi öncesi	1. hafta	İlk 2 ay boyunca 2 haftada bir kez	Sonrasında, 2-3 ayda bir kez
Kan sayımı*	x	x	x	x
Karaciğer enzimleri	x		x	x
Serum kreatini	x		x	x
İdrar tetkiki	x		x	x
Gebelik testi (idrarda)	x			
HBV/HCV	x			
HIV	X			
Serum albümini**	x		x	x
Prokollajen 2 N-terminal propeptid (bakılabilirse)	x		Üç ayda bir kez***	

Testlerin tümü her hasta için gerekli olmayabilir. Hasta öyküsü, risk maruziyeti ve hasta özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik belirtiler, risk ve maruziyete göre ileri öngül testler gerekebilir.

\*Lökosit sayısı <3,000/mL, nötrofil sayısı <1,000/mL, trombosit sayısı <100,000/mL veya karaciğer enzimlerinin tedavi öncesi değerlerinin iki katından fazla yükselmesi durumunda dozu azaltın veya tedaviyi durdurun.

\*\*Seçilmiş olgularda (örneğin; hipoalbüminemi şüphesi bulunan olgularda veya serum albümini için yüksek bağlama afinitesi bulunan diğer ilaçları kullanan hastalarda).

\*\*\*Seçilmiş olgularda gerekli olduğunda karaciğer biyopsisi düşünülmelidir; örneğin; sürekli olarak prokollajen III N-terminal propeptid plazma düzeyi anormal olan hastalarda (12 aylık bir sürede en az üç örnekte >4,2 mcg/L)

HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü

kullandığı ilaçlar esas alınarak takip sıklığı bireyselleştirilebilir. Metotreksat tedavisi alan hem kadın hem de erkek hastalarda tedavi öncesi ve tedaviden sonraki 3 ay kontrasepsiyon sağlanmalıdır.<sup>11</sup>

## Yan Etkileri

Metotreksatın yan etkileri sıklıkla doz bağımlıdır. Metotreksatın çok sık görülen yan etkileri bulantı, halsizlik, saç dökülmesi; sık görülen yan etkileri, transaminazlarda yükselme, kemik iliği baskılanması, gastrointestinal ülser, pnömoni; ara sıra izlenen yan etkileri, ateş, titreme, depresyon, infeksiyonlar; seyrek olarak ortaya çıkan yan etkileri, nefrotoksisite, karaciğer fibrozu ve siroz; çok nadir olarak görülen yan etkileri ise interstisyel pnömoni ve alveolittir. İlacın yan etkileri sıklıkla doza bağımlıdır.<sup>11-16</sup>

Metotreksatın bulantı, anoreksi, stomatit, yorgunluk gibi yan etkileri, çoğunlukla ilacın oral alımından sonra gelişir. Bu yan etkiler, metotreksatın intramüsküler veya subkütan uygulanmasıyla, metotreksat dozunun bölünmesiyle, folat desteğiyle veya ilaç uygulamasının gıdalarla birlikte veya yatma saatinde yapılması ile azalır.<sup>11</sup>

**Hematolojik yan etkiler:** Metotreksat kullanımına bağlı hematolojik toksisite gelişiminde ileri yaş, renal yetmezlik, yüksek doz veya sık aralıklarla metotreksat kullanımı, folat desteğinin yokluğu, ilaç etkileşimleri, hipoalbuminemi, yüksek miktarda alkol tüketimi gibi faktörler rol oynar. Hematolojik toksisite açısından risk faktörü olmayan hastalarda miyelosüpresyon gelişimi nadirdir.<sup>1-5,17-20</sup>

Kimi yazarlar hematolojik yan etkilerin değerlendirilmesi için tedaviye test dozu ile başlanılmasını önerir. Test dozundan 5-6 gün sonra yapılan tam kan sayımında lökosit ( $<3,000/mm^3$ ) ve platelet sayısında belirgin azalmalar varlığında ilaç dozunu azaltmak ya da tedaviye 2-3 hafta süreyle ara vermek gereklidir. Platelet sayısı  $<100,000/mm^3$  ise metotreksat kesilmelidir. Şiddetli lökopeni ve trombositopeni varlığında 20 mg folinik asit önerilebilir. Metotreksat ilişkili pansitopeninin, doz artırımını takip eden 4-6 hafta sonra gelişebileceği unutulmamalıdır, bu nedenle doz artışı yapılan hastalarda daha yakın tam kan sayımı kontrolü yapılmalıdır.<sup>1-5,7,8,11,18-20</sup>

**Hepatotoksisite:** Metotreksat ilişkili karaciğer toksisitesi histopatolojik olarak, obez veya diyabetik hastalardaki alkolik olmayan steatohepatite benzerdir. Klasik olarak kümülatif metotreksat dozunun 1,5 gr'a ulaşması durumunda biyopsi önerilmektedir. Bununla birlikte biyolojik ilaçlarla da sıklıkla birlikte kullanılan ilacın güncel tedavi yönetiminde hastalar 2009 yılında Amerikan Ulusal Psoriasis Derneği'nin oluşturduğu rehberde göre, hepatotoksite gelişimi riski bakımından iki gruba ayrılmaktadır. Aşırı alkol kullanımı olanlar, persistan KCFT bozukluğu bulunanlar, HBC ya da hepatit C virüs gibi karaciğer hastalığı öyküsü bulunanlar, ailevi karaciğer hastalıkları bulunanlar, diyabet,

obezite veya hepatotoksik ilaç ya da kimyasalları kullanma öyküsü bulunanlarda metotreksat ile ilişkili hepatotoksite riski yüksektir. Bu özellikleri barındırmayan hastalar ise metotreksat ile ilişkili hepatotoksite gelişmesi açısından düşük riskli grup olarak kabul edilir.<sup>1-5,7,8,11,18-20</sup>

KCFT normal aralıkta olan, öykü ve fizik muayenede herhangi bir risk faktörü taşımayan hastalarda karaciğer biyopsisi gerekliliği hasta özelinde değerlendirilmelidir.

Risk faktörleri olmayan hastalarda hepatotoksite yönünden laboratuvar izlem şu şekilde yapılmaktadır: İlk 6 ay boyunca her ay, daha sonra 1-3 ay aralıklarla KCFT kontrolü yapılmalı, KCFT yüksekliği durumunda, değer üst sınırın iki katından daha az yüksek ise 2-4 hafta sonra KCFT kontrol edilmelidir. Eğer yükseklik devam ediyorsa doz azaltılır veya alternatif tedavi düşünülebilir. Üst sınırın iki katı ile üç katı arasındaki KCFT yükseklikleri için, yakın takip ile doz azaltılması ve 2-4 hafta sonra KCFT kontrolü önerilmektedir. Risk faktörleri olmayan hastalarda 12 aylık bir periyotta, 9 aspartat aminotransferaz değerinden en az 5'inde yükseklik veya serum albümin düzeyinde azalma durumunda karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Bu popülasyonda karaciğer biyopsisi için kümülatif ilaç dozunun 3,5-4 gr'a kadar yükseltilebileceği belirtilmektedir.<sup>1-5,7,8,11,18-20</sup>

Risk faktörleri olan hastalarda tedavi başında biyopsi planlanması tartışmalı bir konudur. Hastaların metotreksat tedavisine yanıtı ve uyumunu değerlendirmek için karaciğer biyopsisinin tedavinin 2.-6. aylarına ertelenmesi önerilmektedir. Bu popülasyonda kümülatif dozun 1-1,5 gr'a ulaşması durumunda karaciğer biyopsisi tekrarlanması önerilmektedir. Kümülatif dozun yanı sıra, KCFT'lerdeki persistan yükseklik de diğer bir karaciğer biyopsisi endikasyonudur.<sup>1-5,7,8,11,18-20</sup>

Karaciğer fibrozisini değerlendirmek için en değerli yöntem biyopsidir. Ancak işlemin de kendi başına riskleri bulunması nedeniyle alternatif olarak KCFT'lerinin takibi, serum prokollajen-3 düzeylerinin ölçümü, manyetik rezonans elastografi gibi yöntemler de kullanılabilir. Bir çalışmada, prokollajen 3'ün amino terminal peptid düzeyinin ölçümü ile karaciğer biyopsi ihtiyacında 7 kat azalma olduğu gösterilmiştir. Bu tür yeni yöntemlerin metotreksat ilişkili fibrozis tanısındaki yeri kanıtlanmamış olsa da karaciğer biyopsisinin teknik olarak zor olduğu veya uygun olmadığı durumlarda alternatif bir yöntem olarak yeri vardır.<sup>1-5,7,8,11,18-20</sup>

**Teratojenite:** Metotreksat, abortif ve teratojenik etkileri olan bir ilaçtır. FDA kategorisi X'tir, gebe kalmayı planlayan hastalarda kesinlikle kontrendikedir. Tüm gebelik haftalarında metotreksat maruziyeti ile kardiyak, iskelet sistemi ve santral sinir sistemi defektleri şeklinde fetal anomaliler bildirilmiştir. Son dozdan 116 gün sonra karaciğerde metotreksatın halen var olduğu gösterilmiştir. Metotreksatın geniş doku dağılımı nedeniyle ilacın kullanımından sonraki 3 ay içerisinde de kontrasepsiyon sağlanmalıdır.<sup>3,8</sup>

Metotreksatın farelerde yapılan çalışmalarda, seminifer tübüldeki bölünen hücrelerde toksik etkileri olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda metotreksatın spermatogenez üzerindeki etkisi tartışmalıdır, babaları metotreksat kullanan fetüslerde teratojenite gelişimi konusunda net bir veri yoktur. Bazı çalışmalar metotreksat kullanımının ağır ancak geri dönüşlü oligospermiye neden olduğunu göstermektedir. Spermatogenezin tamamlanması 74 günde tamamlandığından, metotreksat kullanan erkek hastalar tedaviden sonraki 3 ay, çocuk sahibi olmamaları konusunda uyarılmalıdır.<sup>3,8</sup>

### İlaç Etkileşimleri

Birçok ilaç, çeşitli mekanizmalarla metotreksat ile etkileşime girerek metotreksat düzeyinde artışa neden olabilir (**Tablo 3**). Metotreksatın hepatotoksik ve miyelosüpresif etkileri göz önüne alındığında bu grup ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.<sup>3,8</sup>

Sonuç olarak, metotreksat orta veya şiddetli psoriasisli hastalar fototerapi için uygun özellikleri taşımyorsa ilk seçilecek konvansiyonel sistemik tedavidir.

**Tablo 3. Metotreksat toksisitesini artıran ilaçlar**

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar	Salisilatlar, naproksen, ibuprofen, indometazin, fenilbütazon
Antibiyotikler	Trimethoprim/sülfametoksazol, sülfonamidler, penisilinler, minosiklin, siprofloksasin, tetrasiklinler
Diğer ilaçlar	Barbituratlar, kolşisin, dipiridamol, etanol, fenitoin, probenesid, sülfonilüreler, furosemid, tiazid diüretikler

### Kaynaklar

1. Kolios AG, Yawalkar N, Anliker M, et al. Swiss S1 Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris. *Dermatology*. 2016;232:385-406.
2. Canadian Psoriasis Guidelines Addendum Committee. 2016 Addendum to the Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis 2009. *J Cutan Med Surg*. 2016;20:375-431.
3. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:2277-94.
4. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM; Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis:Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016:1-18.
5. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:451-85.
6. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD011535.

7. Raaby L, Zachariae C, Østensen M, et al. Methotrexate Use and Monitoring in Patients with Psoriasis: A Consensus Report Based on a Danish Expert Meeting. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:426-32.
8. Carrascosa JM, de la Cueva P, Ara M, et al. Methotrexate in Moderate to Severe Psoriasis: Review of the Literature and Expert Recommendations. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:194-206.
9. Manalo IF, Gilbert KE, Wu JJ. Subcutaneous methotrexate for symptomatic control of severe recalcitrant psoriasis: safety, efficacy, and patient acceptability. *Psoriasis (Auckl).* 2015;5:65-70.
10. Menting SP, Dekker PM, Limpens J, Hooft L, Spuls PI. Methotrexate Dosing Regimen for Plaque-type Psoriasis: A Systematic Review of the Use of Test-dose, Start-dose, Dosing Scheme, Dose Adjustments, Maximum Dose and Folic Acid Supplementation. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:23-8.
11. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol.* 2015;135:2641-8.
12. Grozdev IS, Van Voorhees AS, Gottlieb AB, et al. Psoriasis in the elderly: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:537-45.
13. Yosipovitch G, Tang MB. Practical management of psoriasis in the elderly: epidemiology, clinical aspects, quality of life, patient education and treatment options. *Drugs Aging.* 2002;19:847-63.
14. Kaushik SB, Lebwohl MG. Review of safety and efficacy of approved systemic psoriasis therapies. *Int J Dermatol.* 2019;58:649-58.
15. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Focus on special populations and chronic infections. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:43-53.
16. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:27-40.
17. Manalo IF, Gilbert KE, Wu JJ. Subcutaneous methotrexate for symptomatic control of severe recalcitrant psoriasis: safety, efficacy, and patient acceptability. *Psoriasis (Auckl).* 2015;5:65-70.
18. Yélamos O, Puig L. Systemic methotrexate for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11:553-63.
19. Diani M, Grasso V, Altomare G. Methotrexate: practical use in dermatology. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016;151:535-43.
20. Cheng HS, Rademaker M. Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: utility of transient elastography. *Psoriasis (Auckl).* 2018;8:21-9.

# PSORIASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

## C. SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### I. GELENEKSEL TEDAVİLER VE DİĞERLERİ

#### 2. SİKLOSPORİN

GÜRSOY DOĞAN

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Muğla, Türkiye

### Giriş

Siklosporin, hızlı etki gösteren ve orta-şiddetli plak psoriasisde oldukça etkili bir tedavi seçeneği olan kalsinörin inhibitörüdür.<sup>1</sup> Siklosporin A (CsA) olarak da bilinen siklosporin, 1970 yılında toprak mantarı *Tolypocladium inflatum Gams*'tan izole edildi.<sup>2</sup> Siklosporinin daha sonra 1976'da güçlü bir immünoşüpresif ilaç olduğunun saptanması ile 1978'de böbrek nakli hastalarında organ reddinin önlenmesinde başarılı olduğu bulundu. 1979'da, siklosporinlerin, romatoid artrit ve psoriyatik artritte etkinliğini araştırmak için pilot çalışma sırasında psoriasis hastalığını iyileştirdiği görülmüştür.<sup>3</sup> 1995 yılında daha tutarlı emilimi olan bir mikroemülsiyon siklosporin formülasyonu geliştirilmiştir. Bu formül, organ nakli reddinin önlenmesi için American Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından da onaylanmıştır. Yeni mikroemülsiyon formu dermatolojide birçok hastalıkta kullanılmakla birlikte Amerikan FDA tarafından sadece psoriasis tedavisinde 1997 yılında onay almıştır.<sup>4,5</sup>

CsA, psoriasisin bütün klinik tiplerinde etkilidir. Uzun yıllardır psoriasisde kullanılmasına rağmen, özellikle nefrotoksisite ve malignite gibi ciddi olabilen yan etkileri nedeniyle birçok dermatolog bu ilacı kullanmaktan kaçınmaktadır.<sup>3</sup> Psoriasis tedavisinde hızlı etkisi nedeniyle diğer tedaviler için basamak oluşturacağı için kısa süreli kullanımı son derece güvenli bir tedavi yöntemidir.<sup>6</sup>

### Farmakolojik Özellikleri

CsA 11 aminoasitten oluşan, bir nötral siklik peptiddir. CsA'nın orijinal formülasyonu ve biyoyararlılığı daha fazla olan mikroemülsiyon formu olmak üzere iki formu mevcuttur. Psoriasis tedavisinde onaylı tek form olan mikroemülsiyon formülasyonunun piyasada



25 mg ve 100 mg yumuşak kapsül ve 100 mg/mL oral süspansiyon formu bulunmaktadır. CsA'nın mikroemülsiyon formülasyonunun biyoyararlanımı orijinal formülasyondan %10-54 daha fazladır.<sup>3,7</sup>

**Etki mekanizması:** CsA'nın etki mekanizması tam olarak anlaşılmasa da immünoşüpresif ve psoriasisdeki etkisini T-lenfositler üzerinden gösterir. CsA T-lenfositleri selektif olarak etkiler, temel hedefi yardımcı T-hücreleridir fakat supresör T-hücrelerini de etkiler. Hücre içi bir immünofilin olan siklofilin ile kompleks oluşturan CsA kalsinörin fosfataz aktivitesini inhibe eder. Kalsinörin inhibisyonu, en önemlisi interlökin- 2 (IL-2) olmak üzere birçok sitokin geninin transkripsiyonunu düzenleyen aktif T-hücrelerin nükleer faktörünün aktivitesinin azalmasına neden olur. IL-2, yardımcı T-hücrelerinin (CD4) ve sitotoksik T-hücrelerinin (CD8) aktivasyonuna ve çoğalmasına neden olduğundan, bozulmuş IL-2 üretimi, epidermisteki aktif CD4 ve CD8 hücrelerinin sayısında azalmaya neden olur.<sup>3,4</sup> Sonuçta, epidermis ve dermiste T-hücrelerin, doğal öldürücü hücrelerin ve antijen sunucu hücrelerin aktivasyonu inhibe olur.<sup>4</sup> CsA İnterferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) üretimini inhibe ederek, dermal kapiller endotel ve keratinositlerden hücrel adhezyon moleküllerin salınımını azaltır. Bu adhezyon molekülleri, endotel hücrelerinin dolaşımdaki lökositleri daha etkili bir şekilde dokuya geçirmesini sağlar ve epidermiste inflamasyonun devam etmesinde rol oynarlar. Ayrıca CsA, IFN- $\gamma$ 'nın T-hücrelerinden salgılanmasını ve dolayısıyla hücreler arası yapışma molekülü -1 (ICAM-1) inhibe ettiği için, lenfosit infiltrasyonu ve inflamasyonunu da azaltabilir.<sup>3-6</sup>

**Absorbsiyon ve biyoyararlanımı:** CsA lipofilik bir molekül olup, oral alındığından biyoyararlanımı kişiler arası büyük farklılıklar gösterir. Emilimi için safra tuzlarına ihtiyaç duyar ve en yüksek serum konsantrasyonuna 2-4 saat sonra ulaşır.<sup>5,8</sup> Orijinal siklosporin formülasyonunun emilimindeki değişkenlik nedeniyle, ilacın serum konsantrasyonunda daha fazla biyoyararlanım ve daha az bireysel dalgalanma sağlayan daha hidrofilik bir mikroemülsiyon formu geliştirilmiştir. Günümüzde, siklosporinin mikroemülsiyon formülasyonunun daha yeni jenerik formlarının farmakokinetiğinde de önemli farklılıklar vardır. İlacın düşük etkinliği veya toksisitesinin artmasıyla sonuçlanan siklosporin konsantrasyonunda değişiklik olmaması için, farklı markalar birbirlerinin yerine kullanılmamalıdır.<sup>8</sup> Siklosporin dozu, bölünmüş olarak günde iki kez alınmalı ve serum konsantrasyonundaki birey içi değişimleri en aza indirmek için de her gün aynı saatte alınmalıdır.<sup>9,10</sup> Ülkemizde siklosporin mikroemülsiyonu, kapsül şeklinde (25 veya 100 mg kapsüllerde) veya biyoeşdeğer bir çözelti halinde (100 mg/mL) mevcuttur. Oral solüsyon sağlanan ölçek ile hazırlanabilir ve portakal, elma suyu veya sütle karıştırılarak verilebilir.<sup>9</sup>

**Dağılımı:** Siklosporin, lipofilik yapısından dolayı vücutta yaygın şekilde dağılım gösterir. Plazmada, siklosporin büyük oranda lipoproteinlere bağlıdır (>%90) ve farklı lipoprotein sınıfları arasında ve albüminden lipoproteinlere siklosporin transferi vardır.<sup>11</sup> Yapılan

bir çalışmada, siklosporinin yemeklerden önce alınmasının, psoriasis hastalarında ilaç emilimini artırdığını ve potansiyel olarak günlük siklosporin dozunun, yemeklerden sonra verilmesine kıyasla daha düşük dozda alınması gerektiği gösterilmiştir. CsA yemeklerden önce alındığında, yemekten sonra alınandan daha yüksek serum konsantrasyonuna ulaşmaktadır.<sup>12</sup>

**Metabolizma ve eliminasyonu:** CsA'nın serum yarılanma ömrü 6-24 saat arasındadır. CsA, karaciğerde sitokrom P-450 3A4 (CYP3A4) ve 3A5 enzim sistemi tarafından metabolize edilir. Genellikle safra aracılığı ile dışkıyla atılmakla birlikte, CsA ve metabolitlerin sadece %6'sı idrarla atılır.<sup>3</sup> CYP3A izoenzimlerinin genetik polimorfizm göstermesi nedeniyle, CsA'nın absorpsiyon, dağılım ve eliminasyonu kişiler arasında farklılık gösterir. CYP3A4'de inhibisyon ya da indüksiyon yapan bileşikler CsA'nın farmakokinetiğini etkilemektedir.<sup>5,8,13</sup> Karaciğer yetmezliğinde CsA'nın yarı ömrü uzayabilir ve doz ayarlaması gerekir. Böbrek yetmezliği ve diyaliz tedavisi ise ilacın klirensini önemli ölçüde değiştirmez.<sup>3</sup> Özellikle yaşlılarda, karaciğer yetmezliği bulunanlarda ve plazma lipoprotein düzeyleri düşük hastalarda ilacın toksisitesi artacağından verilecek doz azaltılmalıdır.<sup>5</sup>

Siklosporinin metabolizma ve atılımı çocuklarda, 40 yaşın üzerindeki yetişkinlerden dört kat kadar daha hızlıdır ve aynı doz daha düşük kan konsantrasyonlarına neden olmaktadır. Bu nedenle, çocuklarda daha yüksek dozlar tercih edilmeli, doz ayarlaması kiloya göre değil, vücut yüzey alanına göre yapılmalıdır.<sup>5,8,14</sup>

## Psoriasisde Kullanım İlkeleri

CsA psoriasis tedavisinde hızlı, güvenli ve etkili bir ilaçtır. Özellikle şiddetli psoriasisde hızlı cevap istendiğinde, diğer tedaviler etkisiz olduğunda veya rotasyonel tedavilerin temizleme aşamasında tercih edilmektedir.<sup>6,15</sup> CsA özellikle plak tip psoriasisde kullanılmasına rağmen, püstüler, eritrodermik, tırnak psoriasis ve psoriyatik artrit de kullanılmaktadır.<sup>4,6</sup> Diğer tedavilere cevap vermeyen hastalarda CsA ile hızlı iyileşme sağlanıp, başka bir ilaca geçiş yapmak için kullanılabilir. CsA'nın etkinliği doza bağımlıdır ve daha yüksek dozlarda iyileşme daha kısa sürede olmaktadır. CsA'nın 5 mg/kg/günden daha yüksek dozlarda etkinliği iyi olsa da toksisite riski arttığı için dermatolojik hastalıklarda kullanımı önerilmemektedir.<sup>16</sup> Siklosporin dozu belirlenirken başlangıçta hastanın ideal vücut ağırlığına göre belirlenmesi tavsiye edilmektedir. Özellikle ideal vücut ağırlığına göre belirlenen dozla cevap alınamayan obez hastalarda gerçek vücut ağırlığı da kullanılabilir.<sup>6</sup>

Kronik plak tip psoriasisde CsA'nın farklı kullanım yöntemleri olmakla birlikte hızlı etkinliği ve yüksek toksisitesi tedavi şeklini belirleyen en önemli faktörler olarak öne çıkmaktadır. Genel olarak bütün rehberler hızlı iyileşme gerekmedikçe kronik plak tip psoriasisde 2,5-3 mg/kg/gün dozunda kullanılmasını önermektedir. İlk dozu takiben

4-6 haftalık bir süre sonra doz 2-4 haftalık periyotlarla 0,5-1 mg/kg/gün artırılarak maksimum 5 mg/kg/gün doza kadar çıkılabilir. Bu dozda 3 ay sonra yeterli cevap yoksa CsA tedavisi sonlandırılır.<sup>4,13,16</sup> Maksimum dozda iyileşme elde edilirse, tedavi ya tam olarak sonlandırılır ya da uzun süreli yeterli kontrol için etkili en düşük doza kadar kademeli olarak azaltılır. Yeterli cevap oluştuğunda tekrar alevlenme riski yoksa CsA dozu kesilene kadar 2 haftada bir 0,5 mg/kg/gün azaltılmalıdır. Hızlı etki içinde maksimum 5 mg/kg/gün dozda başlanıp, en etkili düşük doza kadar azaltılır.<sup>4,16</sup>

CsA kullanımı ile ilgili genel olarak uzun süreli, sürekli ve kısa aralıklı tedavileri şeklinde öneriler mevcuttur. Şiddetli, tedaviye dirençli olgularda alternatif bir yöntem olmakla birlikte, genel tavsiye uzun süreli tedaviden sakınmaktır. Uzun süreli tedavilerde üst sınır Amerikada 1 yıl, Avrupada 2 yıl olarak tavsiye edilmektedir.<sup>4,16</sup>

**Eritrodermik psoriasis:** Kısa süreli yüksek dozda CsA'nın eritrodermik psoriasisde etkili olduğu gösterilmiştir. En yüksek doz olan 5 mg/kg/gün ve ikiye bölünmüş olarak verilir. Hastalık yeterli oranda kontrol altına alındığında haftalık olarak 0,5-1 mg/kg/gün dozunda azaltılır. Maksimum dozda 3 ayda cevap alınamaz ise CsA kesilir ve alternatif yöntemlerine geçilir.<sup>9,13</sup>

**Palmoplantar püstülozis:** İlk başlangıç dozu 4-5 mg/kg/gündür ve klinik cevaba göre azaltılmalıdır.<sup>4</sup> Avrupa rehberinde ise püstüler psoriasisde CsA önerilmemektedir, bunun yerine asitretin tavsiye edilmektedir.<sup>13</sup>

**Psoriyatik artrit:** Destruktif deformite potansiyeline sahip bir artropatidir. CsA psoriyatik artritin spinal ve eklem semptomları için orta derecede etkili bulunmuş bir sistemik seçenektir. Ancak, FDA tarafından psoriyatik artritte kullanımına onay verilmemiştir.<sup>1,4</sup>

**Rotasyonel tedavi:** CsA tedavisinin süresini kısaltmak ve toksisitesini azaltmak için rotasyonel tedavi de tercih edilmektedir. CsA ile psoriasis tedavisinde taşiflaksi görülmez. Bununla birlikte hastaların çoğunda CsA kesildikten sonra relaps görüleceği için başka tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>4,17</sup>

**Kombinasyon tedavisi:** Siklosporin, kortikosteroid, antralin, vitamin D3 analogları gibi topikal tedavilerle kombine kullanılabilirler. Sistemik ilaçlardan metotreksatla kombinasyonu immünosüpresyon riskini artıracığı için Avrupa S3 rehberince tavsiye edilmemektedir.<sup>4,13</sup>

## Yan Etkileri

CsA'nın toksisitesi ve yan etki profili dermatolojide kullanımını büyük ölçüde sınırlamaktadır. Bu yan etkiler genellikle tedavi süresine ve doza bağlıdır. Böbrekte kalıcı yapısal anormallikler görülse bile, birçok yan etkinin tedavinin kesilmesiyle birlikte sıklıkla ortadan kalktığı bilinmektedir. Kılavuzlarda önerilen dozlarda kullanıldığında ve uygun takip edildiğinde yan etki görülme riski büyük oranda azalmaktadır.<sup>4,5</sup>

CsA'nın en ciddi sık görülen yan etkileri nefrotoksisite ve hipertansiyondur. Buna ek olarak malignansi ve infeksiyon gelişimi de önemli yan etkileri arasındadır. Baş ağrısı, tremor, nöbet, psödotümör serebri gibi nörolojik yan etkilerde görülür. Bu nedenle CsA'ya bağlı gelişen aknenin tedavisinde psödotümör serebri riski nedeniyle tetrasiklinlerle birlikte kullanılmamalıdır. Mukokutanöz yan etkileri arasında özellikle hipertrikoz ve gingival hiperplazi sık görülmektedir. Genel olarak yan etkiler **Tablo 1** özetlenmiştir.<sup>5,8,13,16</sup> Özellikle CsA tedavi takibinde ciddi sorunlara neden olacak yan etkileri üzerinde biraz daha ayrıntılı olarak durulması gerekmektedir.

**Tablo 1. Siklosporinin yan etkileri**

Renal	Renal fonksiyon bozukluğu*
Kardiyovasküler	Hipertansiyon*, periferik ödem, iskemik kalp hastalığı
Nörolojik	Baş ağrısı*, parestezi/hiperestezi*, tremor, nöbet, psödotümör serebri, psikoz, uyku bozuklukları
Gastrointestinal	Bulanti*, kusma*, diyare*, karın ağrısı, kabızlık, dispepsi*, karaciğer fonksiyon bozukluğu
Mukokutanöz	Hipertrikoz*, jingival hiperplazi, akne, keratozis pilaris, kaşıntı, kuruluk
Kas-iskelet	Miyalji, artralji*, kas krampları, miyopati
Hematolojik	Anemi, trombositopeni
Laboratuvar bozuklukları	Hiperkalemi, hiperürisemi, hipomagnezemi, hiperlipidemi*
*Sık görülenler <sup>6</sup>	

**Nefrotoksisite:** CsA nefropatisi tedavi dozu ve süresiyle ilişkili olması nedeniyle aralıklı tedavi kullananlarda böbrek fonksiyonları normale dönmesine rağmen, uzun süreli yüksek dozlarda kullananlarda kalıcı hasara neden olmaktadır.<sup>8</sup> Böbrek fonksiyon bozukluğu fonksiyonel veya yapısal olabilir. Tedaviye başladıktan hemen sonra ortaya çıkan fonksiyonel bozukluk, vasküler disfonksiyon ve tübüler disfonksiyona bağlı olarak gelişir. Vasküler disfonksiyon, afferent glomerüler arteriyollerde vazokonstriksiyona ve bu da vasküler direncin artmasına neden olur. Bunun sonucunda, böbrek glomerüler filtrasyon hızında (GFR) ve kan akışında bir azalma olur. Kreatinin klirensi de azalır. Tübüler disfonksiyon ise magnezyumun yeniden emilimi, ürik asit atılımı, potasyum ve hidrojen iyonu salgısının azalması ve distal tübüler asidoz ile karakterizedir. Bu da, hipomagnezemi, azalmış bikarbonat konsantrasyonu, hiperürisemi ve hiperkalemiye neden olur.<sup>3,8,18</sup>

CsA'ya bağlı kalıcı böbrek fonksiyon bozukluğunun, iki yıldan daha uzun süreli tedaviyle veya 5 mg/kg/gün'den daha yüksek dozlarda kullanılması sonucu geliştiği bildirilmiştir. Bu hastalarda kronik nefrotoksisite vaskülopati ve tübülopatiye bağlı

olarak gelişmektedir. Vaskülopati, glomerüler veya arteriyol trombüs, arteriyelopati ve tübüler atrofilik interstisyel fibrozis sonucu oluşur. Bu hastalarda ardışık böbrek biyopsilerinin yapılması önerilmektedir.<sup>5,8,19</sup> Kalıcı böbrek hasarının en iyi belirteci, tedavinin kesilmesinden bir ay sonra serum kreatinin seviyesindeki yüksekliğin devam etmesidir.<sup>8</sup> Önceden var olan veya yeni başlayan hipertansiyon, böbrek hastalıkları, diğer nefrotoksik ilaçların kullanımı, ileri yaş ve obezite siklosporine bağlı nefropatinin gelişmesine neden olabilecek risk faktörleri arasında sayılmaktadır.<sup>1</sup>

İki hafta ara ile 2 kez ölçümde, serum kreatinin değeri, bazal değerin en az %30 üzerinde bir artış gösteriyorsa, değerler normal sınırlar içinde olsa bile CsA dozu minimum 4 haftada 1 mg/kg/gün veya %25-50 oranında düşürülmelidir.<sup>8</sup> Serum kreatinin, azaltılmış dozla tedaviden 4 hafta sonra düzelmez ise siklosporin dozu %25-50 tekrar azaltılmalıdır. Kreatinin seviyesi yine yüksek kalırsa, tedavi sonlandırılmalıdır. CsA tedavisine tekrar başlandığında serum kreatinin düzeyi tekrar bazal değerin %30 üzerine çıkarsa ilaç kalıcı olarak kesilmelidir. Serum kreatinin seviyesi normal olan hastalarda bile siklosporine bağlı nefropati bildirildiği için uzun süreli tedavilerde en azından yıllık olarak GFR'nin ölçümünün yapılması tavsiye edilmektedir.<sup>8</sup>

**Hipertansiyon:** Birçok olguda CsA kullanımı sırasında hipertansiyon (ortalama sistolik kan basıncı >140, ortalama diyastolik kan basıncı >90 mmHg) gelişmektedir. Bunun CsA'nın böbrek vasküler düz kasları üzerindeki doğrudan vazokonstriktif etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, hipertansiyon gelişimi, böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı da gelişebilir.<sup>20</sup> Özellikle psoriasisli hastalarda metabolik sendrom, obezite ve kardiyovasküler morbidite riski artmıştır, bunun için düzenli olarak kan basıncı takibinin de yapılması gereklidir. CsA kullanan psoriasisli hastaların yaklaşık %27'sinde hipertansiyon gelişir.<sup>3,20</sup> Bazı kimselerde düşük dozlarda bile siklosporine bağlı hipertansiyon gelişebilmektedir. Bu nedenle doz azaltılmasından daha ziyade antihipertansif tedavi eklenmesi önerilmektedir.<sup>8</sup> Bununla birlikte rehberlerde CsA'ya bağlı hipertansiyonda genellikle iki farklı yaklaşım önerilmektedir.<sup>16</sup> CsA dozu %25-50 oranında azaltılır. Birkaç kez doz azaltılmasına rağmen tansiyon normale dönmez ise ilaç kesilir.<sup>9</sup> Diğer yaklaşım, Avrupa S3 rehberine göre CsA tedavisine devam edilir ve antihipertansif bir ilaç tedaviye eklenir.<sup>13</sup> Hipertansiyon ve siklosporin dozu arasında bir korelasyon olmadığı için ilk olarak antihipertansif kullanılması daha uygun olur.<sup>8</sup> Özellikle amlodipin, isradipin gibi dihidropiridin sınıfından bir kalsiyum kanal blokörü en uygun olanıdır. Bunlar afferent arteriolde vazodilatasyon etkisi nedeniyle siklosporine bağlı hipertansiyonda tercih edilmesi gereken antihipertansiflerdir, ayrıca nefropatiye karşı koruyucudurlar. Verapamil ve diltiazem serum siklosporin seviyesini etkiler, nifedipinin de gingival hipertrofiye neden olduğu için CsA ile birlikte kullanılmamalıdır.<sup>8,16</sup>

**Malignansi riski:** Yüksek doz ve uzun süreli siklosporin tedavisi alan transplant hastalarında solid tümörler, melanom dışı deri kanserleri, Kaposi sarkomu ve

lenfoproliferatif hastalıklar görüldüğü iyi bilinmektedir. Bununla birlikte siklosporinle tedavi edilen psoriasis hastalarda malignite riskinde artışına dair sınırlı kanıt mevcuttur.<sup>21</sup>

Genel popülasyondan daha fazla kanser ve lenfoma riski taşıdığı için psoriasisli hastalarda CsA'nın neden olduğu malignite riskini belirlemek zordur.<sup>1</sup> Paul ve ark.<sup>22</sup> ortalama 1,9 yıl boyunca CsA alan 1252 psoriasis hastasının değerlendirildiği, prospektif 5 yıllık bir çalışmada, 47 hastada (%3,8) malignite bildirmişlerdir. Bu çalışmada malignite insidansı genel popülasyona kıyasla yaklaşık iki kat daha yüksektir. Çoğu skuamöz hücreli kanser olmak üzere melanom dışı deri kanserinde de altı katlık bir artış saptanmıştır. Melanom dışı deri kanserinde artış, özellikle psoralen ve ultraviyole A (PUVA) tedavisi öyküsü olan hastalarda görülmüştür. Ayrıca, daha önce PUVA, metotreksat veya diğer immünosüpresif ajanlara maruz kalmanın, melanom dışı deri kanseri için de önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Siklosporinle tedavi edilen birkaç hastada B ve T-hücreli lenfoma ve benign kutanöz lenfoproliferatif hastalıkların gelişimi de bildirilmiştir. Sekiz yüz kırk iki hastanın dahil edildiği çalışmada psoriasisli hastaların üçünde benign kutanöz lenfoproliferatif bozukluklar, birinde B-hücreli lenfoma ve birinde de kutanöz T-hücreli lenfoma geliştiği tespit edilmiştir. Benign kutanöz lenfoproliferatif hastalıklar ve B-hücreli lenfomanın, siklosporinin kesilmesiyle hızla gerilediği bildirilmiştir.<sup>23</sup>

### Kontrendikasyonları

CsA kullanımına bağlı kontrendikasyonlar rehberler arasında kısmi farklılıklar göstermesine rağmen genel olarak benzerdir. Kontrendike olduğu durumlar kesin ve rölatif olarak ayrılmıştır.<sup>9,16,24</sup> **Tablo 2'**de Avrupa ve Amerika rehberleri karşılaştırmalı olarak sunulmaktadır.<sup>9,24</sup>

### Özel Durumlarda Kullanımı (Gebelik-Laktasyon-Çocukluk-Yaşlılık)

**Gebelik-laktasyon:** Psoriasisli gebelerde CsA kullanımını bildiren çok az veri vardır. Gebelik ile ilgili verilerin çoğu, dermatolojik hastalardan daha çok, genellikle yüksek dozlarda (8–10 mg/kg/gün) kullanılan organ transplantı yapılan hastalardan elde edilenlerdir. CsA hayvan veya insanlar için teratojen değildir, fakat düşük doğum ağırlığı ve prematüriteye neden olabilirler. Siklosporin maternal hipertansiyona neden olabilir. Şiddetli psoriasisli hastalıklarda kısa sürede etki elde etmek amacıyla kullanılmaktadır.<sup>25</sup> CsA'nın değişken seviyelerde anne sütünden salgılandığı bildirilmiştir. Yenidoğan dönemde laktasyon yoluyla CsA'ya maruz kalan bebeklerde kreatinin seviyesinin takibiyle nefrotoksik etkisinin olmadığı görülmüştür. Anne ilaç kullanırken emzirmeye devam ederse, bebeğin ödem, titreme, hirsutizm, hipertansiyon ve havale dahil olmak üzere CsA toksisitesi semptomları açısından yakından takip edilmelidir. Normal büyüme ve gelişmenin olması ve diğer yan etkilerinin görülmemesine rağmen, laktasyon sırasında ilaç kullanımından kaçınılması önerilmektedir.<sup>26,27</sup> FDA, CsA'yı gebelik kategorisi

Tablo 2. Siklosporin tedavisinin kontrendikasyonları

	Avrupa S3 Rehberi <sup>24</sup>	Amerikan Akademi Dermatoloji Rehberi <sup>9</sup>
Yetersiz renal fonksiyon	Kesin	Kesin
Kontrolsüz arteriyel hipertansiyon	Kesin	Kesin
Şiddetli infeksiyon hastalığı	Kesin	Rölatif
Malignansi öyküsü	Kesin	-
Mevcut malignansi olması	Kesin	Kesin
Eş zamanlı PUVA tedavisi	Kesin	Kesin
Öncesinde potansiyel karsinojenik tedaviler almış olmak (>1000 J/cm <sup>2</sup> PUVA, arsenik, vb.)	Rölatif	>200 PUVA tedavisi kesin; <200 tedavisi rölatif
İlaç veya şiddetli infeksiyonla tetiklenen psoriasis (beta-blokör, lityum, antimalaryal, vb.)	Rölatif	-
Önemli karaciğer hastalığı	Rölatif	-
Hiperürisemi	Rölatif	-
Hiperkalemi	Rölatif	-
Eş zamanlı nefrotoksik ilaç kullanımı	Rölatif	-
Eş zamanlı fototerapi	Rölatif	-
Eş zamanlı başka sistemik immünosüpresif kullanımı	Rölatif	Kesin
Eş zamanlı sistemik retinoid kullanımı veya CsA tedavisine başlamadan önce 4 hafta retinoid tedavisi almak	Rölatif	-
Uyuşturucu ve alkol ile ilgili hastalıklar	Rölatif	-
Daha önce uzun süreli metotreksat tedavisi	Rölatif	-
Gebelik/emzirme	Rölatif	Kesin
Canlı aşılarla aşılanmak	Rölatif	Kesin
Epilepsi	Rölatif	-
Hint yağı preparatları ile mevcut tedavi	Rölatif	-
Siklosporine hipersensitivite	-	Kesin
Eş zamanlı radyoterapi	-	Kesin
Eş zamanlı kömür katranı tedavisi	-	Kesin
Kontrolsüz diyabet	-	Rölatif
Yaşlılık	-	Rölatif
Morbit obez	-	Rölatif

\*Tedavi edilmiş bazal hücreli karsinoma ve *in situ* skuamöz hücreli karsinoma öyküsü hariç.  
PUVA: Psoralen ve ultraviyole A, CsA: Siklosporin A

C olarak nitelendirmekte ve CsA tedavisini sadece diğer tedavilere dirençli ve şiddetli psoriasisli hamile hastalarda önermektedir.<sup>28</sup>

Psoriasisli çocuklarda CsA tedavisi ile ilgili çalışmalar yetersiz ve genellikle olgu serileri şeklindedir. Bu yaş grubunda CsA sıklıkla şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Çocuklarda CsA'ya bağlı nefropati erişkinlerden daha az oranda görülmektedir.<sup>6,8</sup> Retrospektif bir çalışmada, yaklaşık 6 ayda ve ortalama 3,5 mg/kg/gün dozda CsA tedavisi ile hastaların %77'sinde mükemmel sonuç elde edildiği bildirilmiştir.<sup>29</sup>

Yaşlılarda karaciğer, böbrek ve kardiyak fonksiyonlarda azalma olduğu için psoriasisli hastaların bu yönden iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca bu yaş grubunda çok ilaç kullanımı olduğu için ilaç-ilaç etkileşimleri açısından risk taşımaktadırlar.<sup>1</sup>

### **İlaç ve Yiyecek Etkileşimleri**

CsA, sitokrom CYP3A4 enzim sistemi tarafından metabolize edilir. Bu enzimin aktivitesini bazı ilaçlar veya yiyecekler etkileyebilir.<sup>1,8</sup> Bu da, CsA'nın serum konsantrasyonlarında artış veya azalmaya neden olabilir. Greyfurt içindeki (furanokumarinler olarak bilinen) bir grup aktif kimyasal bileşik, sitokrom CYP3A4 enziminin güçlü inhibitörlerindedir. Greyfurt veya greyfurt suyu, siklosporinin serum konsantrasyonunda artışa neden olabilir. Bu nedenle hastalar siklosporin ile tedavi edilirken greyfurt ve greyfurt suyundan tamamen kaçınmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Ayrıca yüksek doz alkol alımı da siklosporin seviyesini artırabilir.<sup>8,24</sup>

Siklosporin sitokrom CYP3A4 sistemi tarafından metabolize edildiğinden, siklosporin seviyelerini değiştirecek önemli ilaç etkileşimleri vardır (**Tablo 3**).<sup>1,3,5,8</sup> Makrolidler, azol antifungalleri ve kalsiyum kanal blokerleri siklosporin seviyesini artırırken, anti-konvülsiyonlar, rifampin ve griseofulvin siklosporin seviyelerini azaltır.<sup>3,5,6</sup> CsA enzimin bir substratı olmasının yanı sıra, CYP3A4'ün bir inhibitörüdür. Bu nedenle, etkileşime giren kalsiyum kanal blokerleri, erektil disfonksiyon ilaçları ve statin gibi ilaçların da seviyeleri değişebilir. Bir hasta statin kullanıyorsa, rabdomiyoliz riskinin artması nedeniyle kreatin kinaz seviyelerinin kontrol edilmesi ve hastaya miyaljiler hakkında soru sorulması önerilmektedir.<sup>6</sup>

Aminoglikozitler (tobramisin, gentamisin), trimethoprim/sulfametoksazol, vankomisin, simetidin, ranitidin, takrolimus, melfalan ve non-steroid antiinflamatuvar (indometazin, naproksen, diklofenak) ilaçlar gibi siklosporinin renal toksisitesini artıran çeşitli ilaçlar vardır ve mümkünse bunlarla birlikte kullanılmamalıdır.<sup>3</sup> Serum potasyum seviyesini yükseltebilecek indometazin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, beta adrenerjik blokörler gibi ilaçlar ve besinlerin siklosporinle birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.<sup>1</sup> Nifedipin, diş eti hiperplazisi riskini artırabilir.<sup>24</sup> Pek çok olası ilaç



Tablo 3. Siklosporinle etkileşime giren ilaçlar	
<b>Siklosporin ilaç seviyesini artıranlar-CYP 3A4 inhibisyonu</b>	
Makrolid antibiyotikler	Eritromisin, klaritromisin, azitromisin
Fluorkinolon antibiyotikler	Norfloksasin, siprofloksasin
Diğer antibiyotikler	Sefalosporinler, doksisisiklin
Azol antifungaller	Ketokanozal, itrakonazol, flukonazol
HIV-1 proteaz inhibitörleri	Ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir,
Kalsiyum kanal blokörleri	Diltiazem, verapamil, nicardipine>diğerleri
H2 anti-histaminler	Simetidine, ranitidine, famotidine, azatidine
Kortikosteroidler	Metilprednizolon
Diüretikler	Thiazidler, Furosemid
Diğer ilaçlar	Allopurinol, bromokriptin, danazol, amfoterisin B, oral kontraseptifler, metoklorpramid, warfarin
Gıda	Greyfurt, greyfurt suyu
<b>Siklosporin ilaç seviyesini azaltanlar-CYP 3A4 indüksiyonu</b>	
Anti-tüberküloz ilaçlar	Rifampisin, rifabutın
Diğer antibakteriyel ilaçlar	Nafsilin
Antikonvülsanlar	Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, valproik asit
Diğer ilaçlar	Ostreotid, tiklopidine
HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü	

etkileşimi nedeniyle, siklosporin tedavisine başlamadan önce hasta ile kapsamlı bir ilaç öyküsü gerçekleştirmek önemlidir.<sup>8,24</sup>

## Tedavi İzlemi

Psoriasisli hastalarda CsA tedavi endikasyonu koyduktan sonra ilaç etkileşimleri ve yan etkileri açısından hastaların iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle bütün hastalardan iyi bir anamnez alınmalı ve fizik muayenesi yapılmalıdır. Anamnezde özellikle tüberküloz, insan bağışıklık yetmezliği virüsü, hepatit B ve C gibi infeksiyonlar, hipertansiyon, böbrek hastalıkları, karaciğer hastalığı, malignansi, kullandığı ilaçlar tedavi öncesinde ve sonraki kontrollerde de sorgulanmalıdır. Kan basıncı mutlaka tedavi öncesi 2 ayrı zamanda ölçülmelidir. Doğurganlık çağındaki kadın hastalarda gebelik sorgulanmalı, gerekirse veya şüphe varsa gebelik testi yapılmalıdır. Tedavi boyunca güvenilir kontrasepsiyon sağlanmalıdır.<sup>9,16,24</sup> Fizik muayenede aktik hasar, kutanöz malignansi, herpes infeksiyonu, verruka, deri ve mukozalarda hipertrikoz, gingival hipertrofi gibi değişiklikler, tremor, disestezi gibi nörolojik değişiklikler ve kas-iskelet/eklem ağrıları olup olmadığına bakılmalıdır. Hastalığın Psoriasis Alan Şiddet İndeksi, vücut yüzey alanı gibi

nesnel ve dermatoloji yaşam kalite ölçekleri ile değerlendirilmesi yapılmalıdır. Hastalara güneşten kaçınması ve güneşten korunması tavsiye edilmelidir.<sup>8,24</sup>

Tedaviye başlamadan önce ve periyodik olarak bazı laboratuvar testlerinin düzenli olarak yapılması şiddetle önerilmektedir.<sup>8,16,24</sup> Amerika ve Avrupa rehberlerinde bazı farklılıklar olmakla birlikte genel anlamda benzerdirler. Burada Avrupa S3 rehberinde önerilenler **Tablo 4**'te verilmiştir.<sup>24</sup> Amerika rehberinde serum kreatinin ve kan üre azotu tedavi öncesi ve ilk 2 ay 2 haftalık periyotlarla, sonra aylık olarak bakılması tavsiye edilmektedir. Tam kan sayımı, potasyum, magnezyum, karaciğer enzimleri, bilirubin, açlık lipid profili, tam idrar tetkiki tedavi öncesi ve sonra aylık olarak değerlendirilmesi önerilmiştir. Ayrıca tedavi öncesi tüberkülin deri testi, uzun süreli tedavide yılda bir kez glomerüler filtrasyon hızı, yıllık influenza ve pnömokok aşısı ve rehberde göre servikal, meme ve kolon kanseri taramasının yapılması da tavsiye edilmektedir.<sup>8</sup>

**Tablo 4. Siklosporin için önerilen laboratuvar incelemeleri<sup>24</sup>**

Laboratuvar testleri	Haftalık periyot					
	Tedavi öncesi	2	4	8	12	16
Tam kan sayımı	X	X	X	X	X	X
Karaciğer testleri*	X	X	X	X	X	X
Elektrolitler**	X	X	X	X	X	X
Serum kreatinin	X	X	X	X	X	X
Tam idrar tetkiki	X		X			X
Ürik asit	X		X	X	X	X
Gebelik testi	X					
Kolesterol/trigliserit	X***			X		X
Magnezyum****	X					
HBV/HCV	X					
HIV	X					

Testlerin hepsi her hasta için gerekli olmadığı gibi öykü, maruziyet riski ve hasta özellikleri nedeniyle ileri spesifik testlere de ihtiyaç duyulabilir.  
 \*Karaciğer testleri; transaminazlar, alkalın fosfataz, gamaglutemat transferaz, bilirubin.  
 \*\*Sodyum, potasyum.  
 \*\*\*Tedaviye başlamadan 2 hafta önce ve başlanacağı gün açlık kolesterol ve trigliserit.  
 \*\*\*\*Kas krampları gibi endikasyon varsa magnezyum bakılmalı.  
 HBV: Hepatit B virüs, HCV: Hepatit C virüs, HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü

Sonuç olarak, günümüzde orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde birçok yöntem olmasına rağmen, CsA hızlı cevap ve yüksek etkinliği nedeniyle iyi bir seçenektir. Günlük doz 5 mg/kg/gün aşmamalıdır. Rehberlere uygun olarak takibi ve yan etki yönetimi

yapıldığında güvenlidir. Kalıcı nefrotoksikite yaptığı için uzun süreli ve sürekli tedaviden kaçınılmalıdır. Özellikle diğer tedavilere dirençli, hızlı etki istenen, tedaviler arası geçişte, nüksün önlenmesi veya aralıklı, kısa süreli tedavi gerektiren şiddetli ve tekrarlayan psoriasisli hastalarda kullanımı önerilmektedir.

## Kaynaklar

1. Shah W, Reddy SP, Lin EJ, Wu JJ. Cyclosporine. In: Wu JJ, Feloman SR, Lebwohl MG, eds. Therapy for Severe Psoriasis. Elsevier; 2016.p.63-73.
2. Borel JF, Feuer C, Gubler HU, Stähelin H. Biological effects of cyclosporine A: a new anti-lymphocyte agent. Agents Actions. 1976;6:468-75.
3. Bhutani T, Lee CS, Koo JYM. Cyclosporine. In: Wolerton SE, ed. Comprehensive Dermatologic Drug Therapy. 3rd ed. Elsevier; 2013.p.199-211.
4. Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I. J Am Acad Dermatol. 2010;63:925-46.
5. Yorulmaz A, Metin A. Siklosporin. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics. 2014;7:19-29.
6. Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB; National Psoriasis Foundation. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. J Am Acad Dermatol. 2010;62:838-53.
7. Colombo D, Egan CG. Bioavailability of Sandimmun® versus Sandimmun Neoral®: a meta-analysis of published studies. Int J Immunopathol Pharmacol. 2010;23:1177-83.
8. Ryan C, Amor KT, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part II. J Am Acad Dermatol. 2010;63:949-72.
9. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2009;61:451-85.
10. Cather JC, Abramovits W, Menter A. Cyclosporine and tacrolimus in dermatology. Dermatol Clin. 2001;19:119-37.
11. Wasan KM, Pritchard PH, Ramaswamy M, Wong W, Donnachie EM, Brunner LJ. Differences in lipoprotein lipid concentration and composition modify the plasma distribution of cyclosporine. Pharm Res. 1997;14:1613-20.
12. Umezawa Y, Mabuchi T, Ozawa A. Preprandial vs. postprandial pharmacokinetics of cyclosporine in patients with psoriasis. Int J Dermatol. 2007;46:880-2.
13. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:1-70.
14. Zaki I, Emerson R, Allen BR. Treatment of severe atopic dermatitis in childhood with cyclosporin. Br J Dermatol. 1996;135(Suppl 48):21-4.
15. Onsun N. Siklosporin. Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerology. 2016;50(Suppl 1):26-8.
16. Soleymani T, Vassantachart JM, Wu JJ. Comparison of Guidelines for the Use of Cyclosporine for Psoriasis: A Critical Appraisal and Comprehensive Review. J Drugs Dermatol. 2016;15:293-301.
17. Higgins E, Munro C, Marks J, Friedmann PS, Shuster S. Relapse rates in moderately severe chronic psoriasis treated with cyclosporin A. Br J Dermatol. 1989;121:71-4.
18. Mason J. Renal side-effects of cyclosporin A. Br J Dermatol. 1990;122(Suppl 36):71-7.
19. Capella GL, Casa-Alberighi OD, Finzi AF. Therapeutic concepts in clinical dermatology: cyclosporine A in immunomediated and other dermatoses. Int J Dermatol. 2001;40:551-61.
20. Luke RG. Mechanism of cyclosporine-induced hypertension. Am J Hypertension. 1991;4:468-71.

21. Naldi L. Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin, and biologics: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:88-92.
22. Paul C, Ho VC, McGeown C, et al. Risk of malignancies in psoriasis treated with cyclosporine: a 5-yr cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003;120:211-6.
23. Krupp P, Monka C. Side-effect profile of cyclosporine A in patients treated for psoriasis. *Br J Dermatol.* 1990;122(Suppl 36):S47-56.
24. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:2277-94.
25. Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:401.e1-14.
26. Nyberg G, Haljamae U, Frisenette-Fich C, Wennergren M, Kjellmer I. Breast-feeding during treatment with cyclosporine. *Transplantation.* 1998;65:253-5.
27. Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part II. Lactation. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:417.e1-10.
28. Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:459-77.
29. Bulbul Baskan E, Yazici S, Tunali S, Saricaoglu H. Clinical experience with systemic cyclosporine A treatment in severe childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2016;27:328-31.

## PSORİASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### C. SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

#### I. GELENEKSEL TEDAVİLER VE DİĞERLERİ

### 3. ASİTRETİN

AYŞE SERAP KARADAĞ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

#### Giriş

#### Genel Bilgiler

Retinoidler başta psoriasis olmak üzere çok sayıda keratinizasyon bozukluğunda ve deri hastalığında uzun yıllardır kullanılan tedavilerden birisidir.<sup>1,2</sup> İmmünosüpresyona yol açmaması ve etkinliği nedeniyle psoriasis tedavisinin önemli bir parçasıdır. Psoriasis tedavisinde kullanılan iki retinoid bulunmaktadır. Bunlardan etretinat uzun yarı ömrü, dokuda uzun süre depolanması ve teratojenite riskinin uzun olması nedeniyle 1988'de Avrupa'da piyasadan geri çekilmiştir.<sup>3</sup> Asitretin 1996'da Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır ve etretinat yerine kullanılmaktadır. Etretinat ülkemizde kullanılmamıştır; asitretin ise 1995'te ruhsatlandırılarak kullanılmaya başlanmıştır.<sup>4</sup>

#### Metabolizma

Sentetik aromatik bir retinoid olan asitretin, etretinatın aktif metaboliti olup Bollag tarafından 1972'de geliştirmiştir.<sup>2</sup> Asitretin 2. jenerasyon bir retinoiddir. Sistemik emilimi ve biyoyararlılığı %60'larda olup eliminasyon yarı ömrü 2 gündür. Karaciğerde metabolize edilir; ana metaboliti cis-acitretindir ve etretinata esterleştirilir. Asitretin etretinatın aksine adipoz dokuda depolanmaz, ancak etanol varlığında 50 kat daha fazla lipofilik olan, küçük miktarlarda bile olsa çok uzun süre yağ dokusunda depolanabilen etretinata esterleştirilebilir.<sup>5,6</sup> Terapötik indeksi tretinoine göre 10 kat daha fazladır. Hem safrayla hem de renal yolla atılmaktadır. Etretinatın yarılanma ömrü 120 güne kadar uzamaktayken asitretinin yarı ömrü 49 saattir (2 gün). Asitretin etretinata re-esterifiye olmazsa %98'i 2 ay içinde tamamen atılmaktadır.<sup>2,7</sup>

Asitretin eş zamanlı alkol alımında etretinata re-esterifiye edilmektedir. Bu nedenle ilaç prospektüsünde doğurganlık çağındaki kadın hastalarda aynen etretinat gibi ilacın bırakılmasından 2 yıl sonrasına kadar kontrasepsiyon önerilmektedir. FDA ise bu süreyi klinik çalışmalarda görülen sonuçlara dayanarak 3 yıla kadar uzatmaktadır. Bununla birlikte alkolden kesin bir şekilde korunan kadın hastalarda asitretinin 2 ay sonra vücuttan uzaklaştığı bilinmektedir.<sup>2</sup> Günümüzde çeşitli gıda maddeleri, öksürük şurupları, gargaralar, ilaçlar gibi çok sayıda gündelik kullanımda olan maddenin az miktarda da olsa alkol içerebildiği, bu nedenle istenmeyen sorunlarla karşılaşmamak için alkol almayan hastalarda dahi kontrasepsiyon süresinin 3 yıl olması savunulmaktadır. Asitretin bırakıldıktan 2 ay sonrasına kadar alkol alınmamalıdır.

### Etki Mekanizması

Retinoidler çeşitli biyolojik fonksiyonları düzenlerler. Hücre büyümesi, farklılaşması ve morfogenezise etkilerinin yanı sıra tümör büyümesi ve malign hücre büyümesinin inhibisyonu, immünomodülatör etki ve hücresel kohezyonu değiştirme gibi etkileri bulunmaktadır.

Asitretinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Nükleer retinoid reseptörlerinden RAR  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$ 'ya zayıf bağlansa da hepsini aktive ettiği bilinmektedir.<sup>7</sup> Asitretin hücresel retinoik asid bağlayıcı proteine güçlü bir şekilde bağlanarak retinoik asidi sitozolden nükleusa taşımakta, 500'ün üzerinde gen transkripsiyonunu değiştirmekte ve proliferasyonu azaltmaktadır.<sup>8</sup>

### Psoriasisdeki etkileri:

- 1. Keratinosit proliferasyonunda azalma:** Asitretin bozulmuş epidermal hücre proliferasyonunu, diferansiasyonunu ve keratinizasyonu normale döndürür. Bu etkilerini epidermal büyüme faktörü genlerini etkileyerek yaptığı düşünülmektedir.<sup>9</sup>
- 2. Antiinflamatuvar etki:** T helper-17 hücrelerini uyaran interlökin-6'yı (IL-6) inhibe eder. T regülatuar hücrelerin farklılaşmasına öncülük eder.<sup>10</sup> Nötrofillerin kemotaktik yanıtını ve aktivasyonunu da azaltır.
- 3. İmmünomodülatör etki:** Dermal mikrovasküler endotelial hücreleri inhibe ederek ve nötrofil migrasyonunu engelleyerek immünomodülatör etki gösterir.<sup>8</sup>
- 4. Anti-anjiyojenik etki:** Asitretin keratinositlerden vasküler endotelial büyüme faktörünün üretimini inhibe eder.<sup>11</sup>

### Klinik Kullanım

Asitretin jeneralize püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis ve HIV ile birlikte olan psoriasis varlığında ilk seçeneklerdendir. Püstüler formlarda ve eritrodermik formda monoterapi olarak etkisi hızlı başlamaktadır ve başarı oranı oldukça yüksektir. Psoriasis

vulgaris tedavisinde de başarılı olarak kullanılmaktadır, ancak monoterapi olarak etkisi düşük olup topikal kortikosteroid, kalsipotriol gibi tedavi seçenekleriyle veya fototerapi ile kombine tedavi önerilmektedir. Palmoplantar psoriasisde de başarılıdır. Tırnak psoriasisinde ise etkisi hafif-orta düzeyde kabul edilmektedir.<sup>12,13</sup>

## a. Psoriasis Vulgaris

### Etkinlik

Asitretin yaklaşık 30 yıldır kullanılmasına rağmen yapılan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır ve etkinlik bildirilen çalışmalar arasında büyük farklılıklar vardır. Bu durumun dozların standart olmaması ve psoriyatik popülasyonlar arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca asitretin ve diğer konvansiyonel tedavilerin biyolojik tedaviler gibi uzun dönem etkinliklerini gösteren çalışmalar da ne yazık ki bulunmamaktadır.<sup>14</sup>

Asitretinin etkinliği ile ilgili yapılan 7 çalışmada hastaların %25-75'inde 30-40 mg/gün dozda parsiyel remisyon görülmüştür.<sup>15-20</sup> Asitretinin kullanımıyla ilgili çalışmalarda farklı görüşler bulunmaktadır. Genel öneri başlangıç dozu olarak 20-30 mg/gün başlanması, 2-4 haftalık aralıklarla değerlendirilerek dozun maksimum 75 miligrama kadar çıkarılması ve idame dozu olarak 25-50 mg/gün kullanılmasıdır.<sup>13</sup> Ancak hastalar 40-45 mg/günün üzerindeki dozları yan etkiler nedeniyle tolere edememektedir. Bu nedenle ortalama 0,5 mg/kg/günün üzerindeki dozlar genellikle kullanılamamaktadır.

Optimal doza karar verirken keilit ve kserozis gelişmesi önemli bir belirteçtir. Doz artışı bireye göre yapılmalıdır. Yapılan çalışmalarda yüksek dozların (50-75 mg/gün) düşük dozlara göre daha etkili olduğu görülmektedir. 10-25 mg/gün dozların ise bazı çalışmalarda plaseboya benzer etkilerinin olduğu gösterilmiştir.<sup>18,21</sup>

Asitretinin etkinliği diğer konvansiyonel tedavilere ve biyolojik tedavilere göre daha düşük görünmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 75 yanıtı %47-67,4 iken PAŞİ 50 yanıtı %40,5-89,1 arasında bulunmuştur.<sup>22</sup> Asitretinin PAŞİ 50 ve PAŞİ 75 cevabına bakıldığı 112 hastalık bir çalışmada hastaların sadece %23'ünde PAŞİ 75'e ulaşılmıştır.<sup>23</sup> Bir başka çalışmada %10 hastada PAŞİ 90'a ulaşılmıştır.<sup>24</sup> Asitretinin 40 mg/gün verildiği bir başka çalışmada ise %85 hastada PAŞİ 50; %52 hastada ise PAŞİ 75 yanıtına ulaşılmıştır.<sup>15</sup> 50 mg/gün başlanıp 40 mg/güne inildiği bir çalışmada ise hastaların %76'sında PAŞİ 50; %46'sında ise PAŞİ 75 yanıtına ulaşılmıştır.<sup>25</sup>

Asitretinin kullanım dozlarıyla ilgili farklı bir görüş hastanın tolere edebileceği optimal doza ulaşana kadar dozun artırılması yönündedir. Asitretin tedavisinin etkisi doz arttıkça artmakta, ancak yan etkiler de aynı ölçüde artmaktadır. İlacın hem etkinliği hem de yan etkileri bireyden bireye oldukça farklılık göstermektedir. Bu nedenle hem tedavi cevabını optimize etmek hem de yan etkileri azaltmak için doz bireyselleştirilmelidir.

Burada önerilen 10-25 mg/gün başlayarak hastada tolere edilebilen ve etkin olan dozu bulana kadar dozu artırmak ve sonra o dozda devam etmektir.<sup>26</sup> Bir çalışmada 59 hastaya 20 mg/gün asitretin başlanarak 2 hafta aralıklarla 10'ar mg artırılmış. Yetmiş mg/gün dozuna ulaştıklarında hastaların %41'inde belirgin iyileşme sağlanmış, ancak hastaların %36'sı yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Çalışmada 2. grup hastaya asitretine ilaveten topikal kalsipotriol uygulanmış ve bu grupta iyileşme %67 olarak tespit edilmiştir. Kalsipotriol kullanan grupta tedavi etkinliğinin arttığı, gereken asitretin kümülatif dozunun daha az olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>27</sup> Yapılan bir başka çalışmada 24 hastaya 10-25 mg/gün asitretin verilmiş, ancak hastalarda iyileşme görülmemiştir. Asitretin dozu 50-75 mg'a çıkarıldığında hastaların %25'inde en az %75 düzleme görülmüştür.<sup>18</sup>

Asitretinin yan etkileri genellikle doza bağlıdır. Pearce ve ark.<sup>28</sup> yaptıkları retrospektif analizde 50 mg/gün alanlarla 25 mg/gün alanları karşılaştırmış ve 50 mg/gün alanlarda 2-3 kat daha fazla yan etkinin görüldüğünü bildirmişlerdir. Yirmi beş mg/günlük dozlarla karaciğer enzim ve lipid seviyelerindeki artış genellikle minimal düzeyde olmuştur. Yüksek doz ile yan etkiler çok daha sık olduğu için otörler düşük dozla devam edilmesinin daha uygun olacağını belirtmektedir. Özellikle en etkili cevabın 10-16 haftalar arasında ortaya çıktığı bildirilmektedir.<sup>22</sup>

### Tedavide Kalım

Asitretin kullanan hastalarda tedaviye uyum özellikle yan etkiler nedeniyle azalabilmektedir. Tedaviye uyumun karşılaştırıldığı geniş katımlı bir çalışmada asitretin tedavisine uyum metotreksat ve biyolojik tedavilerden daha düşük bulunmuştur.<sup>29</sup> Yine bir başka çalışmada tedavide kalım değerlendirilmiş, biyolojik tedavilerle ilaçta kalım oranları geleneksel tedavilere göre yüksek bulunmuştur. En yüksek ilaçta kalım ustekinumab, ardından adalimumab ile görünürken hastalar en çok asitretin ve siklosporin tedavilerini bırakmışlardır. Biyolojik tedavilerde ilacı bırakma nedeni genellikle etkisizlik iken asitretin ve siklosporin için yan etkiler nedeniyle tedaviyi bıraktıkları gözlenmiştir.<sup>30</sup>

### Kombine Tedaviler

Asitretinin psoriasis vulgaristeki etkisi çok yüksek değildir. Bu nedenle psoriasis vulgariste kombine tedavi olarak kullanılması önerilmektedir. Kombinasyon tedavisi olarak en sık önerilen topikal tedaviler ve fototerapiyle kombinasyondur. Etanerseptle kombinasyonu da iyi sonuçlar alınmıştır. Metotreksatla hepatotoksiteyi artırabileceği için kombine edilmemelidir. Siklosporin ile birlikte verildiğinde sitokrom P450 inaktivasyonu için yarışmalar, bu nedenle önerilmez. Adalimumab, ustekinumab, infliksimab ve fumarik asit esterleriyle kombinasyonu ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (Tablo 1).<sup>13</sup>



Tablo 1. Asitretin kombinasyon önerileri <sup>13,14</sup>		
Tedavi	Kanıt düzeyi	Yorumlar
Fototerapi	++	Gereken UV kümülatif dozunu azaltır, plakları incelterek fototerapinin daha etkili olmasını sağlar. Tedaviden 2 hafta önce başlanmalı, doz artışları daha yavaş yapılmalı.
Topikal tedaviler		Oldukça yarar sağlar, gereken asitretin dozunu azaltır.
Metotreksat	-	Hepatotoksisite riskini artırır.
Siklosporin	-	Etkiyi artırdığına dair kanıt yoktur. Sitokrom P450 inaktivasyonu için yarışır. Siklosporin dozu düşürülürken rebound etkisini azaltmak için geçiş döneminde kısa bir süre için kullanılabilir.
Etanersept	+	Güvenli bir kombinasyon, etanerseptin etkinliğini artırır.
Adalimumab Ustekinumab Sekukinumab	+/-	Yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak immünosüpresif olmaması nedeniyle denenebilir.
UV: Ultraviyole		

Asitretin ve PUVA kombinasyonunun (re-PUVA) sadece PUVA tedavisinin kullanıldığı hastalara göre etkininin daha yüksek olduğu ve fototerapi seansı ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir.<sup>19,20,31</sup> Palmoplantar psoriasisde asitretin ve banyo PUVA tedavisi de iyi bir alternatiftir.<sup>12</sup>

Ayrıca karsinogenezisi önleyici etkilerinin olduğu bilinen asitretin ile karsinogenezise neden olduğu düşünülen PUVA tedavisinin birlikte kullanılmasının avantaj sağladığı düşünülmektedir.<sup>9</sup> PUVA özellikle melanom dışı deri kanserlerini artırmaktadır, asitretinin de yapılan çalışmalarda transplant hastalarında non-melanom deri kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle PUVA'ya asitretinin eklenmesi maligniteden koruyucu görülmektedir.<sup>12</sup>

Asitretin ve ultraviyole B tedavisi de sık tercih edilen kombinasyonlardan birisidir (re-dar bant UVB). Ancak bu konuda da az sayıda çalışma bulunmaktadır. Asitretinin plakları inceltmek için tedaviye 2 hafta önce başlanması, ardından dbUVB tedavisinin eklenmesi önerilmektedir. Doz artışları da normale göre daha yavaş yapılmalıdır. Bu tedavi ile daha az UVB dozuna gereksinim olduğu ve etkinliğin arttığı gösterilmiştir.<sup>32-34</sup>

Asitretin ve dbUVB tedavisi ile asitretin ve PUVA tedavisini karşılaştıran çalışmalar da bulunmaktadır. Re-PUVA tedavisi bir miktar daha etkili görünse de re-dbUVB tedavisinin

etkisi de oldukça iyi olup re-PUVA'ya yakın görünmektedir, ayrıca daha iyi tolere edilebilmekte ve karsinogenezis açısından daha güvenli görünmektedir. O nedenle ilk olarak re-dbUVB tedavisinin seçilmesi yanıt alınamayan hastalarda re-PUVA'ya geçilmesi daha uygun görünmektedir.<sup>35</sup>

Topikallerle kombinasyon (kortikosteroid ve kalsipotriol) en sık kullanılan kombinasyondur. Kalsipotriol ve asitretin kombinasyonunun hem iyileşme süresini kısalttığı hem de total doz ihtiyacının daha az olduğu gösterilmiştir.<sup>35,36</sup>

Biyolojiklerle kombinasyon hakkında yeterli yayın bulunmamaktadır. Etanerseptle kombinasyonu bazı kılavuzlarda etkinliği artırabilmesi ve immünoşüpresif olmaması nedeniyle önerilmektedir. Ancak Gisondi ve ark.<sup>37</sup> yaptığı çalışmada asitretin etanersept kombinasyonunun etkisi (%78) etanerseptte göre (%80) daha az bulunmuştur. Bu çalışmada asitretinin monoterapisiyle %46 yanıt alındığı gözlenmiştir. Uluslararası Psoriasis Derneği'nin önerisi diğer tedavilere dirençli olgularda biyolojiklere asitretin eklenebileceği, fakat bu konuda kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu yönündedir.<sup>38</sup>

## **b. Püstüler Psoriasis**

Asitretin püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasisde monoterapi olarak oldukça başarılıdır (**Resim 1a, 1b, 2a, 2b**). Jeneralize püstüler psoriasisli 385 hastada konvansiyonel tedaviler karşılaştırılmış, asitretin kullanan hastaların %84'ünde hızlı ve belirgin bir düzelme sağlanmıştır ve asitretinin bu grupta metotreksat ve siklosporine göre daha etkili olduğu öne sürülmüştür.<sup>39</sup>

Jeneralize püstüler psoriasis, palmoplantar psoriasis ve Hallopeau tipi akrodermatitis kontinualı 15 pediyatrik olguda, olguların %93'ünde asitretin ile oldukça yüksek cevap elde edilmiştir. Literatürdeki pediyatrik 107 püstüler psoriasis olgusunda asitretinin monoterapi veya kombine tedavideki başarısının %88,8 gibi oldukça yüksek oranda olduğu ve hastaların %92,6'sında herhangi önemli bir yan etki gelişmeden tolere edilebildiği gözlenmiştir.<sup>40</sup>

## **c. Eritrodermik Psoriasis**

Asitretin stabil eritrodermik psoriasisde oldukça etkili olup ilk seçeneklerdendir. Etkisi rölatif olarak yavaş başlamasına rağmen 25-35 mg/gün dozlarla 2-4 hafta içerisinde hastaların %83'ünde belirgin bir iyileşme ve klinik remisyon elde edilmiştir.<sup>41</sup> Ancak literatürde asitretin kullanımına bağlı eritrodermi gelişen birkaç olgu bildirilmiştir. Bu olgularda asitretinin hangi mekanizmayla eritrodermi yaptığı bilinmemekle birlikte asitretinin periferal dokulara taşınmasını sağlamada rol oynayan albümin seviyelerinin düşük olmasının ilacın etkinin azalmasına yol açabileceği düşünülmektedir.<sup>42</sup>



**Resim 1. a, b)** Eritrodermik psoriasis hastasının tedavi öncesi görünümü  
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı Arşivi'nden)

#### d. Tırnak Psoriasis

Asitretin eklem tutulumu olmayan, tırnak psoriasisli hastalarda düşük ve orta derecede etkilidir. Uluslararası Psoriasis Derneği tırnak tutulumunun şiddetli olduğu olgularda en etkili tedavi olarak biyolojikleri önermekte, ancak metotreksat veya asitretinin de kullanılabilirliğini belirtmektedir.<sup>43</sup> Üç yüz doksan altı hastalık bir çalışmada 0,2-0,3 mg/kg/gün dozlarında 6 aylık süre sonunda hastaların tırnak belirtileri tam veya tama yakın iyileşme göstermiştir.<sup>44</sup>

#### Rehber Önerileri

Asitretinin güncel rehberlere göre ilk basamak sistemik tedavi olarak etkisi düşük görünmektedir.<sup>45</sup> Amerikan rehberi yan etkiler nedeniyle 25 mg/gün veya daha düşük



**Resim 2. a, b)** Hastanın 1 aylık asitretin tedavisi sonrası görünümü  
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı Arşivi'nden)

dozları önermekte; ancak bu doz düşük kaldığı için genellikle fototerapiyle kombine kullanılmasını önermektedir.<sup>46</sup> Kanada rehberi 25 mg/gün dozu önermekte, ancak bu dozun monoterapi olarak düşük kaldığını öne sürmektedir.<sup>47</sup> İngiliz rehberi de asitretini eğer metotreksat ve siklosporin etkisizse, tolere edilemiyorsa veya kontrendikeyse önermekte, 25–50 mg/gün dozları tavsiye etmektedir.<sup>9</sup> Avrupa Rehberi'nde asitretin monoterapi olarak ilk basamakta önerilmemekte, 2. veya 3. basamak tedavi seçeneği olarak kullanılabilmesi öne sürülmektedir.<sup>13,48</sup>

### Psoriasis ve Komorbiditelerin Varlığında Asitretinin Yeri

Asitretin psoriyatik artrit tedavisinde etkisiz olup kullanılmamalıdır. Asitretinin inflamatuvar barsak hastalıklarında kullanımıyla ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak farklı bir retinoid olan izotretinoin inflamatuvar barsak hastalıklarına etkisi yeterli kanıt olmasa da tartışmalıdır. Bu nedenle inflamatuvar barsak hastalığı olan psoriyatik hastalarda asitretin kullanırken dikkatli olmak önerilmektedir.<sup>49</sup>

Asitretinin en büyük avantajlarından birisi diğer immünosüpresif sistemik tedavilerden farklı olarak kanser gelişimini önlemesi veya geciktirmesidir. Bu nedenle

asitretin tedavisinin immünoşüpresif tedavilerin uzun süre kullanılması nedeniyle kanser riskinin arttığı psoriyatik hastalarda oldukça avantajlı bir seçenek olduğu söylenebilir.<sup>49</sup>

Asitretinin hiperlipidemiye yol açması nedeniyle metabolik sendrom riski yüksek olan hastalarda kullanılıp kullanılmaması tartışmalıdır. Obez hastalarda tedavi başarısı için daha yüksek dozlar gerekmektedir. Bu durumun da yan etkileri ve olası toksisiteyi artırabileceği ve dikkatli olunması gerektiği öne sürülmektedir.<sup>49</sup>

Asitretin tedavisinin kardiyotoksik etkileri net değildir. Hiperlipidemi ve olası aterosklerotik yan etkiler nedeniyle dikkatli olunması ve mümkünse kaçınılması önerilmektedir. Konjestif kalp yetmezliğinde ise kullanılabilir.<sup>50</sup> Stern ve ark.<sup>51</sup> etretinatla yaptıkları bir çalışmada etretinat kullanımının psoriasis hastalarında majör kardiyak advers olay riskini artırmadığı gösterilmiştir.

Aistretin kullanımının multipl skleroz üzerine etkisi bilinmemektedir. Lupusun eşlik ettiği hastalarda ise asitretin her iki hastalık için iyi bir tedavi seçeneğidir.<sup>49</sup>

### Pediyatrik Kullanım

Asitretin pediyatrik olarak erişkinlerdekine benzer endikasyonlarda tercih edilmektedir. Püstüler, eritrodermik ve palmoplantar psoriasisde oldukça etkili olup plak psoriasisde orta derecede etkilidir. Ergun ve ark.<sup>52</sup> yaptıkları bir çalışmada 61 hastada 0,3-0,5 mg/kg/gün asitretin ortalama 9 ay kullanılmış ve hastaların %47,5'inde PAŞİ 75'e ulaşılmıştır. İyileşme oranı metotreksat ile %64,2 ve siklosporinle %81,3 bulunmuştur. Asitretin kullanan hastaların %70,7'sinde belirgin bir yan etki gözlenmemiş ve tedavi iyi tolere edilmiştir.<sup>51</sup>

Asitretin immünoşüpresif olmaması, uzun yıllardır kullanılması ve uzun dönem yan etkilerinin iyi biliniyor olması nedeniyle pediyatrik grupta iyi bir seçenek olarak görülmektedir. Ancak özellikle uzun süreli kullanımında iskelet sistemi üzerine etkilerinin iyi monitorize edilmesi önerilmektedir. Çocuklarda bu nedenle daha çok kısa süreli kullanım önerilmektedir. 0,5-1 mg/kg/gün dozları genellikle etkilidir. Çocuklarda sistemik tedaviler kar/zarar oranı iyi değerlendirilerek düzenlenmelidir.<sup>52</sup>

### Geriatrik Kullanım

Asitretinin 65 yaş üstü geriatrik popülasyonda kullanımıyla, etkinliği ve yan etkileriyle ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Gençlere göre tedavi cevabının farklı olup olmadığı da tam bilinmemektedir. Hastalarda doz ayarlanırken geriatrik popülasyonda hepatik, renal ve kardiyak fonksiyonların azaldığı göze alınarak mümkün olan en düşük dozlar kullanılmalıdır. Yine yaşlılarda gençlere göre asitretin plazma konsantrasyonu 2 kat daha fazla olmasına rağmen eliminasyon yarı ömrü aynıdır. Bu nedenle dikkatli olunmalıdır.<sup>53</sup>

## Kullanım Alanları

Asitretin psoriyatik artrit dışında tüm psoriasis tiplerinde kullanılabilir. Özellikle püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasisde etkisi çok hızlı ve yüksektir. Psoriasis vulgarisde etkisi daha az olmakla birlikte kombinasyon ile başarılı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. İmmünoşüpresif olmadığı için malignitenin eşlik ettiği psoriasis hastalarında, HIV taşıyıcılarında ve enfeksiyon varlığında da kullanılabilir.

Asitretin doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanılmamalıdır. Ancak hastanın şiddetli psoriasis varsa, diğer tedavilere cevapsızsa, tedavi süresince ve sonrasında etkili biçimde korunabilecek bilinç düzeyine sahipse başlanabilir. Doğurganlık çağındaki kadınlar dışında pediyatrik, geriyatrik popülasyonda ve erkeklerde kullanılabilir. Yaş kısıtlaması yoktur. Ancak yan etkiler açısından pediyatrik ve geriyatrik popülasyonda ve risk grubu olanlarda daha sık takip yapılmalıdır. Asitretinin kullanım alanları ve tercih edilmemesi gereken durumlar **Tablo 2** ve **3**'te gösterilmektedir.

**Tablo 2. Asitretin kullanım alanları ve özellikle tercih edilebileceği spesifik hasta popülasyonu**

Asitretin kullanım alanları	Seçilebilecek özel popülasyon <sup>14</sup>
Jeneralize püstüler psoriasis Lokalize püstüler psoriasis Eritrodermik psoriasis Psoriasis vulgaris (kombine tedavide)	İmmünoşüpre bireyler İnfeksiyona yatkın kişiler Yüksek UV kümülatif dozu alanlar Deri malignitesi riski yüksek olanlar Tüberküloz için endemik alanlar HIV taşıyıcıları Hepatit B taşıyıcıları Hepatit C taşıyıcıları Tropikal bölgelerde yaşayanlar Sistemik lupus eritematozus Konjestif kalp yetmezliği
UV: Ultraviyole, HIV: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü	

**Tablo 3. Asitretinin tercih edilmemesi gereken hasta popülasyonu**

Doğurganlık çağındaki kadın hastalar Emzirme Gebelik Psoriyatik artrit İskemik-aterosklerotik kalp hastalıkları? İnflamatuvar barsak hastalığı? Metabolik sendrom?
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## Kullanım Dozu

İlacın 10 ve 25 mg'lık kapsülleri olup 25-50 mg/gün dozlarda tek doz şeklinde, tok karna, yağlı yiyeceklerle birlikte kullanılmaktadır.

## Takip

Tedaviye başlamadan, tedavinin 4., 8. ve 12. haftasında tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, kolesterol, trigliserit ve HDL bakılmalıdır.<sup>2,13</sup> Gebelik testi tedavi öncesi, tedavi esnasında aylık ve tedavi sonrasında 3 yıl boyunca yapılmalıdır. Açlık kan şekeri tedavi öncesi ve 2. ayda kontrol edilmelidir. Diyabetik hastalarda glukoz toleransını etkileyebileceği için tedavi devam ederken kan şekeri kontrollerine devam edilebilir.<sup>2,13</sup>

Tedaviye başlamadan mutlaka en az 2 kez gebelik testi yapılmalı, tedavi esnasında tekrarlanmalıdır. Hastalara tedavi esnasında ve tedaviden sonraki 3 yıl boyunca 2 etkili doğum kontrol yöntemiyle korunmaları önerilmelidir. Sadece progesteron içeren doğum kontrol hapları asitretin varlığında yeterli etki sağlayamamaktadır, bu nedenle kullanılmamalıdır. Asitretin sütle bebeğe geçer, o nedenle emzirenlerde kullanılmamalıdır.<sup>2,54</sup>

Tedavi esnasında ve ilacı kestikten 2 ay sonrasına kadar alkol ve alkol içeren gıda ve ilaç alımından kaçınılmalıdır. Hastaların tedavi esnasında ve sonrasında 3 yıl boyunca kan vermemeleri gerekmektedir. Alınan kan bilinmeden gebe veya hamile kalma ihtimali olan birisine verilebilir.<sup>54</sup>

Fototerapi esnasında kullanılacaksa tedaviden 2 hafta önce başlanması ve doz artırımlarının daha yavaş yapılması önerilmektedir. Hızlı doz artışları fotosensitiviteye neden olabilir.<sup>12</sup>

## Kontrendikasyonları

Kesin kontrendikasyonları; gebelik, emzirme, kontrasepsiyona uyum gösteremeyen hasta, şiddetli renal ve hepatik disfonksiyon, aşırı alkol alımı ve ilaca ve içeriğindeki maddelere karşı hipersensitivite varlığıdır.

Rölatif kontrendikasyonları; alkol alımı, lökopeni, orta-şiddetli hipertrigliseridemi, diabetes mellitus, pankreatit hikayesi, ateroskleroz varlığı, depresyon başta olmak üzere mood değişiklikleri, belirgin hepatik veya renal disfonksiyon ve psödötümör serebridir.<sup>8</sup> Diyabet varlığında trigliserit düzeylerinde daha fazla artış olduğu için dikkatli olunmalıdır.<sup>8,55</sup>

Eş zamanlı alkol alınmamalıdır, hepatotoksisiteyi ve hipertrigliseridemi riskini artırmaktadır.<sup>8</sup>

Karaciğer yetmezliği olanlarda asitretin kullanımıyla ilgili çalışma bulunmamaktadır. Ancak asitretin hepatik sitokrom P450 izoenzimleriyle metabolize olmakta (e.g. CYP3A4) ve kısmen safrayla elimine edilmektedir, bu nedenle ciddi hepatik yetmezliği olanlarda ilacın eliminasyonunda değişiklikler ortaya çıkabilecektir.<sup>2</sup>

### **İlaç Etkileşimleri**

İntrakranial hipertansiyon riskini artırdığı için eş zamanlı vitamin A takviyesi ve tetrasiklin grubu antibiyotik alınmamalıdır. Metotreksatla birlikte kullanılmamalıdır, bu durum hepatotoksisiteye neden olabilir. Fenitoine bağlanan proteinleri azaltarak serbest fenitoin düzeylerini artırmaktadır. Gliburid (sulfonilüre) ile alınırsa insülin sensitivitesini artırır ve hipoglisemiye neden olur. Rifampin, fenobarbital ve karbamazepin CYP3A4 indüksiyonu yaparak retinoidlerin serum seviyesini azaltır. Gemfibrozil veya statin grubu lipid düşürücü ilaçlarla alındığında miyotoksisite ve rabdomiyoliz riski artarken imidazollerle alındığında hepatotoksisite riski artmaktadır. St. John's wort bitkisel takviyeler veya sadece progestin içeren minipill denilen oral kontraseptiflerle alındığında kontrasepsiyon özellikleri azalmaktadır.<sup>8,54</sup>

### **Yan Etkiler**

Asitretinin yan etkileri genellikle doz bağımlıdır. Doz arttıkça ilacın etkisi artmakta, ancak yan etkiler de artmaktadır. Asitretin sitotoksik ve immünoşüpresif olmadığı için psoriasis gibi uzun yıllar tedavi gerektiren bir hastalıkta güvenle kullanılabilir. İlacın doza bağımlı genellikle geçici olan hepatotoksik yan etkisi bulunabilmekte ve hastalar için çok problem oluşturmamaktadır. Ancak hiperlipidemi ile daha sık karşılaşmakta ve özellikle metabolik sendrom riski ve kardiyovasküler yan etkilerin gelişme riski olan hastalarda endişeye neden olmaktadır. Bu nedenle hipertrigliserideminin hekim tarafından iyi yönetilmesi büyük önem taşımaktadır.<sup>2,8,53</sup>

Mukokutanöz yan etkiler genellikle doz bağımlıdır ve hastaların tedaviyi bırakmalarındaki en önemli nedenlerden birisidir. Keilit tüm hastalarda olması gereken ve doz ayarlamasında dikkat edilecek en önemli etkidir, keilit gelişmeyen hastalarda ilaç dozunun yetersiz olduğu veya emiliminin az olduğu (hasta ilacı aç karna alıyor olabilir) ihtimalleri gözden geçirilmelidir.<sup>2,8,53</sup>

Palmoplantar soyulma, saçlarda dökülme, vücutta yapışıklık hissi, retinoid dermatiti, fotosensitivite, yüzde eritem, paronişi, periungual piyojenik granuloma, tırnaklarda kırılabilirlik ve onikolizis beklenen yan etkilerdir. Bunlar ilacın kesilmesinin veya doz düşürülmesinin ardından genellikle geriye döner. Burunda kuruma ve kanama, vajinal kuruluk, vücutta kserozis ve kaşıntı da görülebilir. Bazen bu kaşıntı çok şiddetli olabilmektedir. Tedavi esnasında hastaların bol nemlendirici ve güneşten koruyucu kullanması önerilmelidir. Gözlerde fotosensitivite, kseroftalmi, kuruluk, blefarit, gece



görüşünde azalma ve hatta gece körlüğü gelişebilmektedir.<sup>2,8,54</sup> Asitretine bağlı yan etkiler **Tablo 4**'te gösterilmektedir.

Tablo 4. Asitretine bağlı görülen yan etkiler <sup>2,54,55</sup>		
Etkilenen sistem	Bulgular	Öneriler
<b>Mukokutanöz</b>	Keilit, susama hissinde artış, kserozis, pruritus, tüm mukozalarda kuruma, retinoid dermatiti, palmoplantar peeling, fotosensitivite, deride yapışkanlık hissi, saçlarda dökülme ve incelme <b>Tırnak:</b> Onikolizis, paronişi, piyojenik granulom benzeri periungual granülasyon dokusu	Sık nemlendirici kullanmak, güneşten koruyucu kullanmak. Doz azaltımı, dozun yavaş yavaş artırılması. Saç dökülmesi genellikle geçici olup hastalar bilgilendirilmelidir.
<b>Kas-iskelet sistemi</b>	Halsizlik, yorgunluk, kas ağrısı, kas krampları, kemik ağrısı, myalji, artralji, miyopati, aksial kas rijiditesinde artış, yaygın idiyopatik iskelet hiperosteozu (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis); kemikte osteofit oluşumu, ligament ve tendon kalsifikasyonu, osteoporoz, prematür epifiz kapanması, periosteal kalınlaşma	Aşırı fiziksel aktiviteden kaçınmak, NSAID, devam ederse X-ray, kemik dansitometresi ve hastanın psoriyatik artrit açısından yeniden değerlendirilmesi
<b>Göz</b>	Kuru göz, blefarokonjonktivit, fotofobi, keratit, korneal ülserasyon, gece görmede azalma, korneal opasite	Gözyaşı damlası, kontakt lens takmamak, oftalmoloji konsültasyonu
<b>Nörolojik</b>	Baş ağrısı Psödötümör serebri	Hafif baş ağrısında analjezik Oftalmoloji ve nöroloji konsültasyonu
<b>Psikiyatrik</b>	Depresyon, psikoz, intihar düşüncesinde ve girişiminde artış, mood değişikliği	Tedavi öncesi hastanın değerlendirilmesi ve semptom varlığında psikiyatri konsültasyonu
<b>Gastrointestinal</b>	Karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, hepatit, bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, hipertrigliseridemiye bağlı pankreatit	Doz azaltımı, devam ederse gastroenteroloji konsültasyonu

Tablo 4. Devamı		
Etkilenen sistem	Bulgular	Öneriler
<b>Laboratuvar</b>	Hiperlipidemi Hipertrigliseridemi ALT, AST, GGT ve LDH artışı Kreatin kinazda artış	Diyet, yürüyüş, balık yağı, omega-3 alımı, devam ederse lipid düşürücü ilaçlar, gerekirse tedavinin kesilmesi
<b>Teratojenite</b>	<b>Retinoid embriyopatisi:</b> Kraniyofasiyal (mikrotia, anotia, mikroftalmi, yarık damak, mikrognati, yüz asimetrisi), kardiyovasküler (büyük damar transpozisyonu, Fallot tetralojisi, aorta hipoplazisi, trunkus arteriozus), santral sinir sistemi (hidrosefali, mikrosefali, mental retardasyon, kortikol agenezi, anoftalmi, meningoensefali), timik ve paratiroid hipoplazi, ekstremitte anomalisi, terminal falanks yokluğu, sindaktili, anal ve vajinal atrezi	
<b>Diğer</b>	Hiperglisemiye bağlı açlık, susama ve sık idrara çıkma, Alerjik reaksiyonlar Eritrodermi Kapiller kaçış sendromu Şiddetli ilaç reaksiyonu Başlangıçta hastalığın daha da kötüleşmesi	Şiddetli reaksiyonlarda tedavi hemen sonlandırılmalıdır.

## Laboratuvar İzlem

**Lipid düzeyleri:** Yapılan çalışmalarda trigliserid düzeylerinde %66 ve kolesterol düzeylerinde %33 artış görülürken HDL düzeylerinde %40 azalma geliştiği görülmüştür. Bu etkiler genellikle geri dönüşlüdür. Özellikle diabetes mellitus, obezite, alkol alanlarda ve ailesel hiperlipidemisi olanlarda hiperlipidemi daha sık gelişmekte ve daha sık monitörizasyon önerilmektedir.<sup>53</sup> Hastanın başlangıç lipid düzeyleri normalse, doz artışı yapılmamışsa ve risk faktörleri yoksa ilk 2 ay aylık, sonra 2-3 ayda bir kan lipid düzeylerine bakılması yeterlidir. Açlık trigliserit düzeyi 800 mg/dL'ye (8 g/L) ulaşırsa tedavi kesilmelidir. Daha az artışlarda doz azaltımı veya serum lipidleri düzeleneye

kadar ilacın kesilmesi önerilebilir. Lipid düzeylerini düşürmek için diyet ve bol yürüyüş gibi hayat tarzının düzeltilmesi ona rağmen düzelme olmazsa lipid düşüren ilaçların kullanılması önerilebilir.<sup>2</sup> Balık yağı ve omega-3 eklenmesi trigliserid düzeylerini başlangıçta azaltabilir.<sup>56</sup> Alınan önlemlere rağmen lipid düşüklüğü olmayan hastalarda tedavinin eksilmesi önerilmektedir.

Retinoidlerin lipid klirensini değiştirerek hiperlipidemiye neden olduğu düşünülmektedir. Ancak retinoide bağlı hiperlipideminin aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa yol açıp açmadığı bilinmemektedir.<sup>2</sup> Literatürde tedaviyle ilişkili olduğu düşünülen akut miyokard enfarktüsü ve tromboembolik olgu bildirileri bulunmaktadır, ancak bu konuyu açıklayacak net bir çalışma bulunmamaktadır.<sup>53</sup>

**Karaciğer enzimlerini takip:** Asitretin kullanan hastaların yaklaşık %20'sinde (1/3'ünde) karaciğer enzimlerinde hafif ve geçici artış olmaktadır. Bu yükseklik izotretinoin ve beksarotenle beklenene göre daha azdır. Alkalen fosfataz, laktik dehidrogenaz ve bilirubin düzeylerinde de hafif artış olabilir. Karaciğer enzim artışı genellikle hafif olup tedaviye başladıktan sonra 2-8 hafta içinde ortaya çıkmakta, tedaviye devam edilse de sonraki 2-4 hafta içinde normale dönmektedir. Şiddetli veya persistan hepatotoksisite hastaların sadece <%1'inde görülmektedir. Karaciğer enzimlerinde üst limitin 3 katından fazla artış olursa tedavi kesilmeli; 2-3 kat artış olursa transaminazlar düzeline kadar tedaviye ara verilmelidir. Transaminaz yüksekliği olan hastalarda hepatotoksisite yapan tüm nedenler gözden geçirilmelidir.

İki yıllık prospektif bir çalışmada asitretine bağlı biyopsiyle kanıtlanmış bir hepatotoksiste gelişmediği bu nedenle periyodik karaciğer biyopsisinin gerekli olmadığı bildirilmiştir.<sup>57</sup>

Dünyada etretinata bağlı az sayıda hepatitle ilişkili ölüm bildirilen olgu bulunmaktadır. Bu olguların tedavinin ilk ayında ortaya çıktığı gözlenmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda hastaların %3,8'inde karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle tedaviyi bırakıldığı bildirilmiştir.<sup>53</sup> 1,289 hastalık bir çalışmada 2 hastada biyopsiyle kanıtlanmış toksik hepatit gelişmiştir. 63 hastalık bir başka çalışmada ise 1 hastada 3 kat transaminaz artışı ve biyopside akut reversible hepatik hasar gelişmiş ve tedaviden 2 ay sonra normale dönmüştür.<sup>53</sup>

## İskelet Sistemine Etkileri

Asitretine bağlı kemik metabolizmasına etkiler ve iskelet deformiteleri korkulan bir yan etkidir. Ancak yapılan geniş çaplı literatür araştırmalarında asitretine bağlı belirgin bir kemik defektine rastlanmadığı bildirilmektedir. Stern ve ark.<sup>51</sup> 956 psoriyatik hastada 5 yıl sonunda asitretine bağlı belirgin bir toksisite gelişmediğini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada ortalama 42,5 gr retinoid kullanan hastalarda belirgin bir iskelet anomalisinin

gelişmediği bildirilmiştir.<sup>58</sup> İlacın prospektüsünde uzun süre kullanımlarında skeletal hiperosteoz ve osteoporoz riskine dikkat edilmesi ve hastaların periyodik olarak kontrol edilmesi önerilmektedir.<sup>54</sup> İyatrojenik kemik anomalileri erişkinlerde çok nadir olsa da uzun süreli tedavilerde veya semptomatik olgularda periyodik radyografi önerilmektedir.<sup>53</sup>

**Psödötümör serebri:** Retinoidlerle birlikte özellikle tetrasiklin alımıyla psödötümör serebri (benign intrakraniyal hipertansiyon) geliştiği bildirilmiştir. Ancak tetrasiklinle birlikte almaksızın da psödötümör serebri gelişen bir olgu bildirilmiştir. Erken belirtileri papilödem, baş ağrısı, bulantı, kusma ve görme değişiklikleridir. Bu bulguların varlığında tedavi acilen kesilmeli, nöroloji ve oftalmoloji konsültasyonu istenmelidir.<sup>53,54</sup>

**Kapiller kaçış sendromu:** Nadir görülen ve retinoidlere bağlı oluşabilen bir yan etkidir. Bu sendromun bulguları lokalize veya jeneralize ödem, ödeme sekonder kilo artışı, ateş ve hipotansiyondur. Rabdomiyoliz ve miyalji gelişebilir. Nötrofili, hipoalbuminemi ve hematokrit düzeylerinde artış görülebilir. Tedavi hemen kesilmelidir.<sup>53,54</sup>

Hastalarda tedavinin başlangıcında psoriasisde geçici şiddetlenme görülebilir. Hastalar tedavinin etkisinin 8. haftada görülmeye başlayacağı ve etkinlik için ortalama 2-3 ay gerektiği yönünde bilgilendirilmelidir.<sup>54</sup>

### Erkeklerde Kontrasepsiyon

Erkeklerde asitretin eser miktarda semene geçmektedir, ancak bunun teratojenik etkisi kanıtlanamamıştır. Asitretin ve etretinat kullanan erkeklerden seminal sıvı örneği alınmış ve asitretinin semende maksimum 12,5 ng/mL saptandığı gözlenmiştir. Bu miktar 25 mg'lık tek kapsülün 1/200.000'idir. Semende kalan asitretin miktarı eser miktarda olmasına rağmen bu miktarın teratojeniteye yol açıp açmadığı ve etkisizlik sınırı bilinmemektedir. Erkeklerde kullanılan asitretinin doğum defektine yol açtığına dair bir kayıt da bulunmamaktadır.<sup>53</sup>

FDA tarafından kayıtlı verilere göre erkek partner asitretin kullanırken gebelik gerçekleşen 25 olgu bulunmaktadır. Bu olgulardan 13'ünün sonuçları bilinmektedir. İlacı kullanırken eşi hamile kalan 11 erkeğin 5 tanesinin sağlıklı bebeği olmuş; 5 tane spontan abortus, 1 indüklenen abortus bildirilmiştir. İlacı bıraktıktan 1 ay sonra eşi hamile kalan 1 erkeğin indüklenen abortus, ilacı bıraktıktan 6-8 ay sonra bebeği olan 1 kişinin de 1 spontan abortus öyküsü bulunmaktadır. İndüklenen abortustaki fetüste retinoid embriyopatisiyle uyumlu malformasyona rastlanmamıştır.<sup>53</sup> En az 12 hafta asitretin kullanan 31 erkek hastada ilacın sperm sayısında veya konsantrasyonunda azalma, sperm motilitesinde ve morfolojisinde bir değişiklik yapmadığı saptanmıştır.

Ayrıca testosteron, FSH veya LH düzeylerine ve hipotalamo-pituitar aks üzerine de etkisinin olmadığı görülmüştür.<sup>53</sup>

## Sonuç

Asitretin psoriasis tedavisinin önemli bir parçasıdır. İmmünoşüpresiflerde, malignitesi olanlarda veya infeksiyon varlığında kullanılması en önemli avantajıdır. Yan etkileri sıklıkla doz bağımlı olup hiperosteoz dışındakiler genellikle geri dönüşlüdür. Jeneralize ve lokalize püstüler veya eritrodermik psoriasisde ilk seçeneklerden birisi olup hızla etki eder. Psoriasis vulgariste ise etkisi düşüktür. Özellikle biyolojik ilaçlar, metotreksat ve siklosporinle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda etkisi daha düşük bulunmuştur, bu nedenle topikallerle veya dbUVB ile kombinasyonu önerilmektedir. İmmünoşüpresif olmaması nedeniyle çok sayıda immünoşüpresif tedavi kullanan psoriasis hastalarında ve kanser gelişimine yatkın kişilerde güvenli bir seçenek olarak görülmektedir.<sup>14</sup>

## Kaynaklar

1. Brun PJ, Yang KJ, Lee SA, Yuen JJ, Blaner WS. Retinoids: Potent regulators of metabolism. *Biofactors*. 2013;39:151-63.
2. Saurat JH, Sorg O. Retinoids. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018.p.2200-13.
3. Karadağ AS, Topaloğlu Demir F. Sistemik retinoidler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol*. 2014;7:54-70.
4. Özarmağan G. Sistemik retinoidler. *Turkderm*. 2016;50:22-5.
5. Grønhoj Larsen F, Steinkjer B, Jakobsen P, Hjorter A, Brockhoff PB, Nielsen-Kudsk F. Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake. *Br J Dermatol*. 2000;143:1164-9.
6. Larsen FG, Jakobsen P, Knudsen J, Weismann K, Kragballe K, Nielsen-Kudsk F. Conversion of acitretin to etretinate in psoriatic patients is influenced by ethanol. *J Invest Dermatol*.1993;100:623-7.
7. Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of acitretin and etretinate. *J Am Acad Dermatol*.1998;39:25-33.
8. Guenther LC, Kunyetz R, Lynde CW, et al. Acitretin Use in Dermatology. *J Cutan Med Surg*. 2017;21:25-12S.
9. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ; BAD Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol*. 2010;162:952-63.
10. Mucida D, Park Y, Kim G, et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science*. 2007;317:256-60.
11. Young HS, Summers AM, Read IR, et al. Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2006;126:453-9.
12. Lebwohl M, Drake L, Menter A, et al. Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:544-53.
13. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 1 - Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16:645-69.
14. Booij MT, Van De Kerkhof PC. Acitretin revisited in the era of biologics. *J Dermatolog Treat*. 2011;22:86-9.

15. Kragballe K, Jansen CT, Geiger JM, et al. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicentre study. *Acta Derm Venereol.* 1989;69:35-40.
16. Caca-Biljanovska NG, V'Lckova-Laskoska MT. Management of guttate and generalized psoriasis vulgaris: Prospective randomized study. *Croat Med J.* 2002;43:707-12.
17. Carlin CS, Callis KP, Krueger GG. Efficacy of acitretin and commercial tanning bed therapy for psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003;139:436-42.
18. Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN, Voorhees JJ. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:1088-93.
19. Lauharanta J, Geiger JM. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in combination with bath PUVA in the treatment of extensive psoriasis. *Br J Dermatol.* 1989;121:107-12.
20. Saurat JH, Geiger JM, Amblard P, et al. Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placeboPUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica.* 1988;177:218-24.
21. Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Acitretin improves psoriasis in a dose-dependent fashion. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18:655-62.
22. Chiricozzi A, Panduri S, Dini V, Tonini A, Gualtieri B, Romanelli M. Optimizing acitretin use in patients with plaque psoriasis. *Dermatol Ther.* 2017;30.
23. Gollnick H, Bauer R, Brindley C, et al. Acitretin versus etretinate in psoriasis - clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:458-68.
24. Meffert H, Sonnichsen N. Acitretin in the treatment of severe psoriasis: a randomized double-blind study comparing acitretin and etretinate. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1989;146:176-7.
25. Murray HE, Anhalt AW, Lessard R, et al. A 12-month treatment of severe psoriasis with acitretin - results of a Canadian open multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:598-602.
26. Ling MR. Acitretin: optimal dosing strategies. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:13-7.
27. van de Kerkhof PC, Cambazard F, Hutchinson PE, et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998;138:84-9.
28. Pearce DJ, Klinger S, Ziel KK, Murad EJ, Rowell R, Feldman SR. Low-dose acitretin is associated with fewer adverse events than high-dose acitretin in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol.* 2006;142:1000-4.
29. Dommasch ED, Lee MP, Joyce CJ, Garry EM, Gagne JJ. Drug utilization patterns and adherence in patients on systemic medications for the treatment of psoriasis: A retrospective, comparative cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:1061-8.
30. Arnold T, Schaarschmidt ML, Herr R, Fischer JE, Goerd S, Peitsch WK. Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14:1089-99.
31. Hodulik SG, Zeichner JA. Combination therapy with acitretin for psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2006;17:108-11.
32. Ruzicka T, Sommerburg C, Braun-Falco O, et al. Efficiency of acitretin in combination with UV-B in the treatment of severe psoriasis. *Arch Dermatol.* 1990;126:482-6.
33. Lowe NJ, Prystowsky JH, Bourget T, Edelstein J, Nychay S, Armstrong R. Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. Comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:591-4.
34. Kampitak T, Asawanonda P. The efficacy of combination treatment with narrowband UVB (TL-01) and acitretin vs narrowband UVB alone in plaque-type psoriasis: a retrospective study. *J Med Assoc Thai.* 2006;89:20-4.
35. Ozdemir M, Engin B, Baysal I, Mevlitoğlu I. A randomized comparison of acitretin-narrow-band TL-01 phototherapy and acitretin-psoralen plus ultraviolet A for psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:589-93.

36. van de Kerkhof PC. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:356-61.
37. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158:1345-9.
38. Armstrong AW, Bagel J, Van Voorhees AS, Robertson AD, Yamauchi PS. Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol.* 2015;151:432-8.
39. Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, et al. Treatments of generalize pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. *J Dermatol.* 1999;26:141-9.
40. Chen P, Li C, Xue R, et al. Efficacy and safety of acitretin monotherapy in children with pustular psoriasis: results from 15 cases and a literature review. *J Dermatolog Treat.* 2018;29:353-63.
41. Geiger JM, Czarnetzki BM. Acitretin (Ro 10-1670, etretin): overall evaluation of clinical studies. *Dermatologica.* 1988;176:182-190.
42. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2016;6:93-104.
43. Crowley JJ, Weinberg JM, Wu JJ, Robertson AD, Van Voorhees AS; National Psoriasis Foundation. Treatment of nail psoriasis: best practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol.* 2015;151:87-94.
44. Tosti A, Ricotti C, Romanelli P, Cameli N, Piraccini BM. Evaluation of the efficacy of acitretin therapy for nail psoriasis. *Arch Dermatol.* 2009;145:269-71.
45. Ighani A, Partridge ACR, Shear NH, et al. Comparison of Management Guidelines for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Review of Phototherapy, Systemic Therapies, and Biologic Agents. *J Cutan Med Surg.* 2019;23:204-21.
46. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:451-85.
47. Papp K, Gulliver W, Lynde C, Poulin Y, Ashkenas J. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *J Cutan Med Surg.* 2011;15:210-9.
48. Nast A, Spuls PH, Ormerod AD, et al. A critical appraisal of evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris: "AGREE-ing" on a common base for European evidence-based psoriasis treatment guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:782-7.
49. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(Suppl 2):1-70.
50. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which Therapy for Which Patient Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:27-40.
51. Stern RS, Fitzgerald E, Ellis CN, Lowe N, Goldfarb MT, Baughman RD. The safety of etretinate as long-term therapy for psoriasis: results of the etretinate follow-up study. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:44-52.
52. Ergun T, Seckin Gencosmanoglu D, Alpsoy E, et al. Efficacy, safety and drug survival of conventional agents in pediatric psoriasis: A multicenter, cohort study. *J Dermatol.* 2017;44:630-4.
53. Subedi S, Yu Q, Chen Z, Shi Y. Management of pediatric psoriasis with acitretin: A review. *Dermatol Ther.* 2018;31.
54. Soriatane (acitretin) capsules. <http://www.soriatane.com/>.
55. Kolios AG, Yawalkar N, Anliker M, et al. Swiss S1 Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris. *Dermatology.* 2016;232:385-406.

56. Ashley JM, Lowe NJ, Borok ME, Alfin-Slater RB. Fish oil supplementation results in decreased hypertriglyceridemia in patients with psoriasis undergoing etretinate or acitretin therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:76-82.
57. Roenigk HH Jr, Callen JP, Guzzo CA, et al. Effects of acitretin on the liver. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:584-8.
58. Sbidian E, Maza A, Montaudié H, et al. Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:28-33.



## PSORİASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### C. SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

#### I. GELENEKSEL TEDAVİLER VE DİĞERLERİ

##### 4. FUMARİK ASİT

FİLİZ TOPALOĞLU DEMİR

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

#### Tanım

Sitrik asit döngüsünde bir ara ürün olan, trans-butenedioik asit olarak da bilinen fumarik asit doğada yaygın olarak bulunan bir dikarboksilik asittir. İsmi ilk kez izole edildiği bitki olan *Fumaria officinalis*ten (şahtere otundan) almıştır. Gıdalarda, meşrubatlarda, hayvan yemlerinde, ilaçlarda, deterjanlarda ve çeşitli sanayi ürünlerinde katkı maddesi, asitleştirici, lezzet verici ve antimikrobiyal olarak kullanılır.<sup>1,2</sup> Dimetil fumarat (DMF), monometilfumarat (MMF) ve monoetilfumarat (MEF) gibi ester formları, fumarik asidin zayıf oral biyoyararlanımı ve emilimi nedeniyle geliştirilmiş olup Almanya başta olmak üzere çeşitli Avrupa ülkelerinde 30 yıldan fazla bir zamandır psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>3</sup>

#### Tarihçe

Alman kimyager Schreckendiek<sup>4</sup> 1959'da, kendi psoriyatik lezyonlarında birçok kez deneyimledikten ve başarılı sonuçlar elde ettikten sonra, psoriasis vulgaris için ilk kez oral tedavi olarak fumarik asit esterlerinin kullanımını önermiştir. Serbest fumarik asidin oral kullanımının potansiyel iritan etkisinden dolayı kendi tasarladığı farklı fumarik asit esterlerinden oluşan bir karışımı kullanmıştır. Sitrik asit döngüsündeki bir bozukluğun psoriasis neden olabileceğini ve fumarik asidin ekzojen takviyesinin patolojik süreci tersine çevirebileceğini savunmuştur.<sup>4</sup> Sonrasında çeşitli fumarat formülasyonları geliştirilmiş olup farklı fumarik asit esterlerinin DMF ve MEF tuzları ile karışımının fumarik aside göre daha yüksek etkinlik ve biyoyararlanıma sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>4,5</sup> 1989'da DMF monoterapisi ile MEF monoterapisi karşılaştırılmış, MEF'in etkisinin plasebodan üstün olmadığı gösterilmiştir.<sup>5</sup> Bu sonuç ile MEF'nin fumarik asit esterlerinin tedavideki önemi azalmıştır.

Fumarat bazlı ilk ilaç olarak Fumaderm® (DMF ve monoetil fumaratın kalsiyum, magnezyum ve çinko tuzlarını içeren enterik kaplı bir tablet) 1994'te Almanya'da şiddetli psoriasisli erişkin hastalar için onaylanmıştır.<sup>6</sup> 2008 yılında, endikasyon orta şiddetli psoriasis hastalarını içerecek şekilde genişletilmiştir.<sup>7</sup> Almanya'da yılda 220.000'den fazla hastada deneyimlenen fumarik asit esterleri, psoriasisde en sık kullanılan sistemik tedavi seçeneğidir.<sup>8</sup> 2017 yılında, Avrupa İlaç Ajansı (EMA), DMF'nin (Almirall S.A.) yeni bir oral formülasyonu olan Skilarence®'i orta ve şiddetli kronik plak psoriasisli erişkin hastalar için onaylamıştır. Skilarence, Fumaderm ile aynı miktarda DMF (ana aktif bileşen olarak kabul edilir) içerir, ancak MEF tuzları içermez. Avrupa S3 Kılavuzu, psoriasis vulgarisin sistemik tedavisinde indüksiyon ve uzun süreli tedavide fumarik asit esterlerini önermektedir.<sup>9</sup> Ülkemizde kullanımı henüz onaylanmamış olan fumarik asit esterleri 2016 Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu'nda da psoriasisin sistemik tedavi seçenekleri arasında yer almamaktadır.<sup>10</sup>

### Farmakokinetik

Fumarik asit esterlerinin farmakokinetiği hakkında çok az bilgi vardır. DMF içeren tabletler esterazlarla hızlıca ana metabolit olan MMF'ye sonrasında fumarik aside ve son olarak da karbondioksit ve suya metabolize olur. DMF barsakta MMF'ye metabolize olduktan sonra MMF emilerek vücuda dağılır ve plazmada kolayca tespit edilebilir.<sup>11</sup> Plazma DMF ve fumarik asit seviyeleri ise bu kadar kolay tespit edilemez. Plazmada sadece hidroliz ürünü olan MMF tespit edildiği için, *in vivo* aktif bileşiğin DMF'nin kendisi mi yoksa ana metaboliti MMF mi olduğu tartışılmaktadır.<sup>12</sup> Her ne kadar DMF *in vivo* olarak tespit edilmemiş ve önceden tamamen barsakta metabolize edildiğine inanılıyor olsa da<sup>13</sup> yeni çalışmalar; DMF'nin barsakta tam metabolize olduğu görüşüne karşı çıkmaktadır ve DMF'nin MMF'ye dönüşmeden önce sistemik dolaşıma girebileceğine dikkat çekmektedir. DMF'nin plazmada ölçülememesi kısa yarılanma ömrüne ve portal ven tarafından karaciğere gönderilmesi nedeniyle karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına maruz kalmasına bağlanmaktadır.<sup>14</sup>

Rostami-Yazdi ve ark.<sup>15,16</sup> DMF'nin önemli bir kısmının lümen içindeki hidrolizden kaçtığını ve bunun yerine hızlıca immün hücrelerde hücre içi glutatyonu tükettiği yerde dolaşıma girdiğini öne sürmektedir. Bu bulgular DMF'nin metaboliti MMF'den daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar ile paraleldir. Metabolizasyon sitokrom P450 enzim sisteminden bağımsızdır. İlaç metabolizması nedeniyle organa spesifik bir toksisite yoktur.<sup>17</sup>

### Etki Mekanizması

Fumarik asit esterlerinin etki mekanizması ve hücre içi sinyal yollarındaki spesifik etkileri tam olarak bilinmemektedir. Schweckendiek<sup>4</sup> psoriasisin sitrik asit döngüsünde

bir bozukluktan kaynaklandığını düşünerek fumarik asit esterlerini tedavide kullanmıştır. Zamanla psoriasisin patogenezindeki gelişmeler doğrultusunda pek çok varsayımda bulunulmuştur. Fumarik asit esterlerinin psoriasisdeki etki mekanizması ile ilgili başlıca önemli hipotezler şunlardır; doğrudan keratinosit proliferasyonunu inhibe etmesi,<sup>18</sup> nötrofil kemotaksisi ve T-lenfosit aktivasyonu ile ilgili kemokinlerin üretimini azaltması,<sup>19</sup> adezyon molekülü ekspresyonunu ve lökositlerin yuvarlanmasını etkileyerek immünomodülatuar etki,<sup>20</sup> vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü 2'nin ekspresyonunu azaltarak, endotelial hücre proliferasyonunu baskılaması, anti-anjiyojenik etki.<sup>21</sup>

Son güncel teori ise DMF'nin hücre içi tioller ile etkileşime girerek, azalmış olan hücre içi glutatyon seviyesinde uzun vadeli bir artışa yol açtığı, artmış glutatyon seviyelerinin ise redoks duyarlı kinazlarda inhibisyona yol açarak Nükleer Faktör Kappa'nın B (NF-κB) çekirdeğe girişini inhibe ederek etki gösterdiği yönündedir. Normalde NF-κB çekirdekte pro- ve antiinflamatuvar sitokinlerin salınımında, hücre proliferasyonunda ve apoptozda rol oynamaktadır. NF-κB'nin translokasyonunun inhibe edilmesi; TNF-α ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin, E-selektin, ICAM1 ve VCAM1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunun inhibisyonuna, dolayısıyla güçlü bir antiinflamatuvar etkiye, dendritik hücre farklılaşmasının engellenmesine ve yüksek konsantrasyonlar ise apoptozis indüksiyonuna yol açar.<sup>17,22</sup> Son olarak ise FAE'lerinin sinir sisteminde sitoprotektif etkileri olduğu<sup>23</sup> ve inflamasyon sırasında dendritik hücreler tarafından IL-12 ve IL-23'ün üretimini azalttığı bildirilmiştir.<sup>24</sup> Ayrıca DMF'nin lenfosit sayısını azalttığı, Th1 tip immün yanıtı Th2 tip yönüne kaydıracağı gösterilmiştir.<sup>17</sup>

### Etkinlik/Güvenilirlik

Balak ve ark.<sup>25</sup> fumarik asidin psoriasis tedavisindeki etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek için 1987-2015 yılları arasında yapılan randomize kontrollü çalışmaları ve gözlemsel çalışmaları derlemişlerdir. Yedi randomize kontrollü çalışmada (449 hasta) 12-16 haftalık tedaviyi takiben PAŞİ ortalama %42-65 oranında azalmıştır. PAŞİ 75 yanıtı sadece iki çalışmada %19 ve %20 olmak üzere bildirilmiştir.<sup>26,27</sup> Derlemede, 37 gözlemsel çalışmada (3457 hasta) 3-4 aylık tedavi ile PAŞİ'deki ortalama azalmanın %13 ile %86 arasında olduğu bildirilmiştir. PAŞİ 75 yanıtı %8 ile %33 arasında değişmektedir. Hastaların %45 ila %87'si advers bir olay geçirmiş olup, %6 ile %47'si advers olaylardan dolayı FAE tedavisini bırakmıştır.<sup>25</sup>

Smith'in, 2 randomize plasebo kontrollü çalışma, 1 randomize olmayan karşılaştırmalı çalışma, 7 retrospektif kohort çalışma, 2 prospektif kohort çalışma ve 7 olgu serisi çalışması olmak üzere toplam 19 çalışmayı incelediği derlemesinde, tedavi yanıtı %55 ile %82 arasında saptanmış olup, bulgular FAE'lerinin erişkin hastalarda orta ile

şiddetli psoriasis hastalığının tedavisinde güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.<sup>28-31</sup>

Dickel ve ark.<sup>32</sup>, 626'sı FAE monoterapisi, 123'ü fototerapi ile FAE ve 110'u metotreksatla FAE alan toplam 859 hastayı 32,5 yıla kadar değerlendirdikleri tek merkezli, retrospektif çalışmasında %2,3'ü ciddi olmak üzere hastaların yaklaşık yarısında (%49,0) yan etki olduğunu bildirmiştir.<sup>32</sup>

Bir yılın sonunda tüm tedavi gruplarında, psoriasis hastalarının %50'sinde belirgin bir şekilde düzelleme saptanmıştır (doktorun global değerlendirmesinde  $\geq 2$  puan azalması veya "hafif" olarak değerlendirilme). Bu çalışma ile FAE'lerinin fototerapi ya da metotreksat ile kombinasyonunun tedaviye katkılarının yansımaması daha ciddi ve tedaviye dirençli olgulara kombinasyon tedavisi verilmesine bağlanmıştır.<sup>32</sup>

Randomize kontrollü bir çalışmadan ve kayıt tabanlı gözlemsel bir çalışmadan elde edilen sonuçlar metotreksat ve FAE'lerin kısa süreli tedavide benzer etkinlikte olduğunu göstermiştir.<sup>26,33</sup> FAE'leri metotreksat hariç, diğer sistemik psoriasis tedavileriyle bire bir karşılaştırılmamıştır. Bu tür karşılaştırmalı çalışmalara FAE'lerinin psoriasis tedavisindeki yerini daha iyi ortaya koymak için ihtiyaç vardır.

FAE'lerinin psoriasisli çocuk hastalarda etkilerini değerlendiren, Hollanda ve Almanya'dan bildirilen, iki retrospektif, olgu serilerinden oluşan çalışmada bildirilen sonuçlar erişkin çalışmalarına paraleldir.<sup>34,35</sup>

FAE ile sürekli olarak 10 ila 14 yıla kadar tedavi edilen hastalar arasında yapılan retrospektif, tek merkezli bir çalışmada, ciddi advers olaylar veya maligniteler gözlenmemiştir.<sup>36</sup> FAE ile ortalama 3,5 yıl tedavi edilen, yaklaşık 1000 hastanın değerlendirildiği Almanya kaynaklı çalışmada da benzer güvenlik sonuçları bildirilmiştir.<sup>37</sup>

### Hasta Seçimi

Sistemik tedavi ihtiyacı olan, orta-şiddetli plak psoriasisli erişkin hastalarda endikedir.<sup>9</sup> Stabil olmayan, hızlı ilerleyen plak psoriasis, jeneralize püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis veya psoriyatik artritite ilk tercih olarak fumarik asit esterleri kullanılmamalıdır.<sup>38</sup> Fumarik asit esterlerinin sistemik tedavi kullanmamış hastalarda, birinci tedavi seçeneği olarak, biyolojik tedavilerden önce kullanımı önerilmekle birlikte biyolojik tedaviler dahil diğer sistemik tedavilere yanıt alınamayan hastalarda da kullanılabilir.<sup>28,38</sup> FAE'leri Almanya ve Hollanda'da, orta-şiddetli plak psoriasisli hastalar için birinci basamak sistemik tedavi olarak konumlandırılmıştır ve psoriasisde en sık reçetelenen sistem tedavi seçeneğidir.<sup>38</sup>

### Dozaj/Tedavi Şeması

FAE'lerinin ticari olarak biri 30 mg DMF, diğeri 120 mg DMF içeren iki formu mevcuttur. Tolerabiliteyi artırmak için düşük doz DMF ile başlanması ve kademeli artışın 9 hafta boyunca yapılması önerilmektedir.

Dozlama çizelgesi aşağıdaki gibidir:

1. Hafta, günde bir 30 mg tablet,
2. Hafta, günde iki adet 30 mg tablet,
3. Hafta, günde üç adet 30 mg tablet,
4. Haftada, hastalar 120 mg tablete geçerler.

Günde bir 120 mg tabletle başlayarak günlük maksimum altı tablet, 720 mg (DMF 120 mg'lıktan 3x2 tablet) doza ulaşana kadar haftada bir 120 mg tablet eklenir.<sup>9</sup> Maksimum doza ulaşılmadan önce anlamlı bir klinik cevap elde edilirse, daha fazla doz artışı gerekmez. Klinik yanıt en erken 3. haftada görülebilir, ancak maksimum etkinlik genellikle 24 hafta sonra ortaya çıkar.<sup>39</sup> 12. haftada hiçbir etkinlik saptanmayan hastalarda, DMF ile tedaviye son verilmelidir. Yeterli yanıt alınan hastalarda, gerekli idame dozunu tespit etmek için DMF dozu ayda bir 120 mg olacak şekilde azaltılır. Yeni lezyon çıkışı olduğunda (minimal relaps) bir önceki etkili doza geri dönülür. İdame tedavisinde hastaların çoğunda günlük 240 mg ila 480 mg arası DMF dozu yeterlidir.<sup>38</sup> İlk haftalarda tedavinin etkinliğini artırmak için topikal tedavi ya da fototerapi ile kombine kullanımı önerilmektedir.<sup>40,41</sup>

## İzlem

Tedavi öncesi ve sırasında istenmesi gereken laboratuvar parametreleri ve sıklıkları **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Hastaların hepatit B/C, latent tüberküloz veya HIV enfeksiyonu açısından değerlendirilmesi zorunlu değildir. Fakat aktif hepatit, tüberküloz veya HIV enfeksiyonu varlığında ilgili uzman görüşü alınmadan tedaviye karar verilmemelidir. Avrupa S3 kılavuzuna göre; lökosit sayısı 3000/ $\mu$ L'nin altında düşerse tedavi kesilmelidir.

**Tablo 1. Fumarik asit esterleri tedavisi sırasında yapılması gereken laboratuvar testleri<sup>9,42</sup>**

Tedavi öncesi	İlk 4-6 ay 4 haftada bir	4-6 aydan sonra 8 haftada bir
Tam kan sayımı	X	X
AST, ALT, $\gamma$ GT*	X	X
Kan üre azotu (BUN), Serum kreatinin	X	X
İdrar tahlili**	X	X
Gebelik testi***		

\*AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz,  $\gamma$ GT: Gama-glutamil transferaz.  
 \*\*İdrar tahlilinde tekrarlayan glukoz ve protein pozitifliğinde Fanconi sendromu dışlanmalıdır.  
 \*\*\*FAE'lerinin gebelikte kullanımı önerilmediği için tedavi öncesi ve sonrasında aylık bakılması uygun olur. Erkek hastalarda kontrasepsiyona gerek yoktur.<sup>38</sup>

Lenfosit seviyeleri 700/ $\mu$ L'nin altına düşerse, doz yarıya indirilmeli, 2-4 hafta sonra lenfosit seviyesinde artış olmaz ise doz bir kez daha yarıya indirilmelidir. Eğer günlük 1 tablet, 120 mg DMF kullanımına rağmen lenfosit sayısında artış olmazsa ya da lenfosit seviyesi 500/ $\mu$ L'nin altına düşerse tedavi sonlandırılmalıdır.<sup>9</sup>

## Yan Etki/Güvenilirlik

FAE ile tedavide en sık görülen yan etkiler gastrointestinal yakınmalar (bulantı, mide krampları, dışkılama sıklığında artış, diyare gibi) ve flushingdir. İlacın sütle alınması gastrointestinal yakınmaları azaltabilir. Asetilsalisilik asit flush ataklarını azaltmak için kullanılabilir.<sup>9</sup>

Lökopeni ve lenfopeni yaygın görülen yan etkilerdendir. Lenfopeni genellikle hafiftir, çoğunlukla tedavi başlangıcında, doz artışı sırasında ortaya çıkar ve çoğu olguda doz ayarlaması ile düzeler.<sup>6,42</sup> Şiddetli lenfopeni hastaların yaklaşık %3'ünde görülür.<sup>25</sup> FAE'leri ile tedavi edilen hastalarda görülen özellikle progresif multifokal lökoensefalopati gibi fırsatçı infeksiyonlar uzun süreli, şiddetli lenfopeni ile ilişkilendirilmiştir.<sup>43-49</sup> Eozinofili sıklıkla tedavinin 4.-10. haftaları arasında görülür ve daima geçicidir.<sup>9</sup> FAE'leri ile tedavi de görülebilecek olan yan etkiler sıklığına göre **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

**Tablo 2. Fumarik asit esterleri tedavisi sırasında görülen yan etkiler<sup>6,9,37-39,47</sup>**

Sıklık	Yan etki
Çok yaygın	Gastrointestinal yakınmalar, flushing
Yaygın	Lökopeni, lenfopeni, baş ağrısı, iştahsızlık, yorgunluk, kaşıntı
Yaygın olmayan	Eozinofili, proteinüri, serum kreatininde artış
Seyrek	Karaciğer enzimlerinde artış
Çok seyrek	Progresif multifokal lökoensefalopati*, Fankoni anemisi
*FAE'leri ile tedavi edilen 14 psoriasis hastasında ve 5 multipl skleroz hastasında progresif multifokal lökoensefalopati bildirilmiştir. <sup>47</sup>	

## Kontrendikasyonlar

### Kesin Kontrendikasyonlar<sup>9</sup>

- Şiddetli gastrointestinal hastalık (gastrik ve duodenal ülser gibi),
- Şiddetli böbrek ve karaciğer hastalığı,
- Gebelik ve emzirme.

## Rölatif Kontrendikasyonlar<sup>9</sup>

Metotreksat, retinoidler, psoralen, siklosporin, immünosüpresifler, sitotoksik ilaçlar ve böbreğe zararlı etkileri olduğu bilinen ilaçlar ile birlikte kullanımıdır.

Ayrıca lökosit sayısı  $3,0 \times 10^9/L$ 'nin altında veya lenfosit sayısı  $1,0 \times 10^9/L$ 'den düşükse tedaviye başlanmamalıdır.<sup>38</sup> FAE'lerin çocuklarda ve ergenlerde etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini öneren çok sayıda olgu raporu, olgu serisi ve yayınlanmamış klinik deneyim olmasına rağmen, pediatrik popülasyonda kullanımı endikasyon dahilinde olmadığı için dikkatli olunmalıdır. Laktoz intoleransı DMF kullanımı için kontrendike değildir. Ama Skilarence®'in tabletleri laktoz içerdiği için bu hasta popülasyonunda kullanılmamalıdır.<sup>38</sup>

## Sonuç

FAE'leri orta ile şiddetli plak psoriasis hastaları için uygun bir sistemik tedavi seçeneğidir. Metotreksat tedavisi ile benzer etkinliğe sahiptir. Psoriyatik artriti olmayan orta-şiddetli plak psoriasis hastalarında ilk tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. İlaça uyumu artırmak ve yan etki riskini azaltmak için kademeli doz artışı yapılmalıdır. Lenfopeni önemli ve yaygın görülen bir yan etkidir, hastaların bu açıdan sıkı takibi uygundur. Özellikle şiddetli lenfopeni saptanan hastalarda PML gibi fırsatçı infeksiyon açısından dikkatli olmak gerekir. Literatürde FAE'lerinin pediatrik psoriasis, püstüler psoriasis, tırnak psoriasis ve saçlı deri psoriasis gibi plak dışı psoriasislerdeki ve psoriyatik artritteki etkinliği ve kombine tedavilerdeki yeri ile ilgili veriler yetersizdir.

## Kaynaklar

1. Ilica RA, Kloetzer L, Galaction AI, Caşcaval D. Fumaric acid: production and separation. *Biotechnol Lett.* 2019;41:47-57.
2. Mrowietz U, Morrison PJ, Suhrkamp I, Kumanova M, Clement B. The Pharmacokinetics of fumaric acid esters reveal their in vivo effects. *Trends Pharmacol Sci.* 2018;39:1-12.
3. Roll A, Reich K, Boer A. Use of fumaric acidesters in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007;73:133-7.
4. Schweckendiek W. Treatment of psoriasis vulgaris. *Med Monatsschr.* 1959;13:103-4.
5. Nieboer C, Hoop DD, Loenen AV, Langendijk P, Dijk EV. Systemic therapy with fumaric acid derivatives: new possibilities in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:601-8.
6. Mrowietz U, Altmeyer P, Bieber T, Rocken M, Schopf RE, Sterry W. Treatment of psoriasis with fumaric acid esters (Fumaderm). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5:716-7.
7. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1-70.
8. Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, et al. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res.* 2015;307:875-83.
9. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris—Update 2015—Short version—EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:2277-94.

10. Akyol M, Alper S, Atakan N ve ark. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu. *Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*. 2016;50:2-3.
11. Litjens NH, van Strijen E, van Gulpen C, et al. In vitro pharmacokinetics of anti-psoriatic fumaric acid esters. *BMC Pharmacol*. 2004;4:22.
12. Litjens NH, Burggraaf J, van Strijen E, et al. Pharmacokinetics of oral fumarates in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58:429-32.
13. Werdenberg D, Joshi R, Wolfram S, Merkle HP, Langguth P. Presystemic metabolism and intestinal absorption of antipsoriatic fumaric acid esters. *Biopharm Drug Dispos*. 2003;24:259-73.
14. Emre S. Review of the use of fumaric acid esters in dermatology. *J Turk Acad Dermatol*. 2016;10:16104r1.
15. Rostami-Yazdi M, Clement B, Schmidt TJ, Schinor D, Mrowietz U. Detection of metabolites of fumaric acid esters in human urine: implications for their mode of action. *J Invest Dermatol*. 2009;129:231-4.
16. Rostami-Yazdi M, Clement B, Mrowietz U. Pharmacokinetics of anti-psoriatic fumaric acid esters in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*. 2010;302:531-8.
17. Mrowietz U, Asadullah K. Dimethylfumarate for psoriasis: more than a dietary curiosity. *Trends Mol Med*. 2005;11:43-8.
18. Sebök B, Bonnekok B, Mahrle G. IL-1 alpha-induced expression of icam-1 on cultured hyperproliferative keratinocytes: suppression by antipsoriatic dimethyl-fumarate. *Int J Dermatol*. 1994;33:367-70.
19. Stooft T, Flier J, Sampat S, Nieboer C, Tensen C, Boersma D. The antipsoriatic drug dimethylfumarate strongly suppresses chemokine production in human keratinocytes and peripheral blood mononuclear cells. *Br J Dermatol*. 2001;144:1114-20.
20. Rubant SA, Ludwig RJ, Diehl S, et al. Dimethylfumarate reduces leukocyte Rolling in vivo through modulation of adhesion molecule expression. *J Invest Dermatol*. 2008;128:326-31.
21. Meissner M, Doll M, Hrgovic I, et al. Suppression of VEGFR2 expression in human endothelial cells by dimethylfumarate treatment: evidence for anti-angiogenic action. *J Invest Dermatol*. 2011;131:1356-64.
22. Loewe R, Holthöner W, Groger M, et al. Dimethylfumarate inhibits TNF-induced nuclear entry of NF-kappa B/p65 in human endothelial cells. *J Immunol*. 2002;168:4781-7.
23. Linker RA, Lee DH, Ryan S, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*. 2011;134:678-92.
24. Geisel J, Bruck J, Glocova I, et al. Sulforaphane protects from T cell-mediated autoimmune disease by inhibition of IL-23 and IL-12 in dendritic cells. *J Immunol*. 2014;192:3530-9.
25. Balak D, Arani SF, Hajdarbegovic E, et al. Efficacy, effectiveness and safety of fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: a systematic review of randomized and observational studies. *Br J Dermatol*. 2016;175:250-62.
26. Fallah Arani S, Neumann H, Hop WCJ, et al. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: A multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol*. 2011;164:855-61.
27. Balak DM, Fallah-Arani S, Venema CM, Neumann HA, Thio HB. Addition of an oral histamine antagonist to reduce adverse events associated with fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2014;172:754-9.
28. Harries MJ, Chalmers RJG, Griffiths CE. Fumaric acid esters for severe psoriasis: a retrospective review of 58 cases. *Br J Dermatol*. 2005;153:549-51.
29. Carboni I, De Felice C, De Simoni I, Soda R, Chimenti S. Fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: an Italian experience. *J Dermatol Treat*. 2004;15:23-6.
30. Fika Z, Williams REA, Williamson DJ. Fumaric acid esters in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2006;154:567-8.
31. Smith D. Fumaric acid esters for psoriasis: a systematic review. *Ir J Med Sci*. 2017;186:161-77.



32. Dickel H, Bruckner T, Altmeyer P. Long-term real-life safety profile and effectiveness of fumaric acid esters in psoriasis patients: a single-centre, retrospective, observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:1710-27.
33. Inzinger M, Weger W, Heschl B, Salmhofer W, Quehenberger F, Wolf P. Methotrexate vs. fumaric acid esters in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: Data registry report on the efficacy under daily life conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:861-6.
34. Balak DMW, Oostveen AM, Bousema MT, et al. Effectiveness and safety of fumaric acid esters in children with psoriasis: A retrospective analysis of 14 patients from the Netherlands. *Br J Dermatol.* 2013;168:1343-7.
35. Steinz K, Gerdes S, Domm S, Mrowietz U. Systemic Treatment with Fumaric Acid Esters in Six Paediatric Patients with Psoriasis in a Psoriasis Centre. *Dermatology.* 2014;229:199-204.
36. Hoefnagel JJ, Thio HB, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Long-term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2003;149:363-9.
37. Reich K, Thaci D, Mrowietz U, Kamps A, Neureither M, Luger T. Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis - A retrospective study (FUTURE). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7:603-11.
38. Mrowietz U, Barker J, Boehncke WH, et al. Clinical use of dimethyl fumarate in moderate-to-severe plaque-type psoriasis: a European expert consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(Suppl 3):3-14.
39. Mrowietz U, Szepietowski JC, Loewe R, et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, fumaric acid and placebo-controlled trial (BRIDGE). *Br J Dermatol.* 2017;176:615-23.
40. Gollnick H, Altmeyer P, Kaufmann R, et al. Topical calcipotriol plus oral fumaric acid is more effective and faster acting than oral fumaric acid monotherapy in the treatment of severe chronic plaque psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2002;205:46-53.
41. Weisenseel P, Reich K, Griemberg W, et al. Efficacy and safety of fumaric acid esters in combination with phototherapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (FAST). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15:180-6.
42. Mrowietz U, Christophers E, Altmeyer P. Treatment of psoriasis with fumaric acid esters. Results of a prospective multicenter study. *Br J Dermatol.* 1998;138:456-60.
43. Balak DMW, Hajdarbegovic E, Bramer WM, Neumann HAM, Thio HB. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with fumaric acid esters treatment in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:1475-82.
44. Rosenkranz T, Novas M, Terborg C. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *N Engl J Med.* 2015;372:1476-8.
45. Ermis U, Weis J, Schulz JB. PML in a patient treated with fumaric acid. *N Engl J Med.* 2013;368:1657-8.
46. van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F, Polman CH, Wattjes MP. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N Engl J Med.* 2013;368:1658-9.
47. Gieselbach RJ, Muller-Hansma AH, Wijburg MT et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with fumaric acid esters: a review of 19 cases. *J Neurol.* 2017;264:1155-64.
48. Reich K, Hartung HP, Lebwohl M. More on PML in patients treated with dimethyl fumarate. *N Engl J Med.* 2016;374:294-5.
49. Mrowietz U, Reich K. Case reports of PML in patients treated for psoriasis. *N Engl J Med.* 2013;369:1080-2.

**PSORIASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ****C. SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ****I. GELENEKSEL TEDAVİLER VE DİĞERLERİ****5. APREMİLAST****NESLİHAN ŞENDUR**

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Aydın, Türkiye

Psoriasis, tüm dünyada %2'den daha fazla sıklıkta görülen, immün aracılı, komorbiditelerin eşlik ettiği kronik seyirli bir hastalıktır. Özellikle saçlı deri, tırnaklar, genital bölge, palmo-plantar bölge tutulumları ve bunlara bağlı fonksiyonel bozuklukların da hastalığa eklenmesi nedeni ile hastaların yaşam kalitelerini düşürmektedir. Günümüzde psoriasisli hastaların hastalık şiddetlerinin azaltılmasının yanı sıra yaşam konforunun artırılması için en az yan etki ile uygulanabilecek tedaviler hedeflenmektedir. Hastanın verilen tedavileri uygulayabiliyor olması da son derece önem kazanmaktadır.

Son zamanlarda tedavi seçenekleri arasında yerini alan bir başka alternatif tedavi seçeneği apremilast tedavisi olmuştur. Apremilast, 2014 yılında psoriyatik artrit ile orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde Amerika gıda ve ilaç idaresi onayı alan oral, küçük moleküllü fosfodiesteraz-4 (PDE 4) inhibitörüdür.<sup>1</sup>

Fosfodiesteraz etkinliğini anlama çalışmaları ilk kez 1950'li yıllarda Sutherland ve Rall tarafından başlatılmış, 1970'li yıllarda PDE inhibitörlerinin antiinflamatuvar özellikleri gösterilmiştir. Bu tarihten itibaren bu sınıf ilaçlar multipl skleroz, Alzheimer hastalığı, erektil disfonksiyon, ankilozan spondilit, romatoid artrit gibi birçok hastalıkta kullanılmaktadır.<sup>2</sup>

PDE 4 inhibitörleri psoriasis patogenezinde yer alan çok sayıda sitokin üzerine etkilidir. Özellikle psoriyatik artritte metotreksattan daha etkili olduğu belirtilmektedir. 1,257 yetişkin, orta ve şiddetli psoriasisli hastada günde iki kez 30 mg dozunda verilen apremilast tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir. Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 75 tedavi oranı plaseboda %5 iken, hasta grubunda %33 olarak bulunmuştur.<sup>2</sup>

Apremilast inflamatuvar dermatozlar ve diğer sistemik inflamatuvar durumlarda oral veya topikal uygulama kolaylığı olan etkin ve güvenli profile sahip bir tedavi seçeneğidir. Biyolojik tedavi seçeneklerinin tersine göreceli olarak daha kolay sentez edilirler.<sup>1</sup> Son zamanlarda dermatolojik açıdan küçük moleküllerin kullanımına ilgi artmış görünmektedir.

PDE 4, önemli bir ikinci haberci olan, siklik adenosin monofosfatı (cAMP) parçalayarak immün regülasyonda rol oynar. Apremilast hücre içi PDE 4'ü baskılar ve hücre içinde cAMP birikmesine neden olur. Bu da doğuştan (monositler) ve kazanılmış (T-hücre) bağışıklık sistemi ve bağışıklık dışı hücrelerde (keratinositler, sinovial fibroblastlar) akış sinyali yollarını değiştirir. PDE 4 inhibisyonunun bir sonucu olarak tümör nekroz edici faktör- $\alpha$  ve interlökin (IL)-23 gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyesi azalırken, IL-10 gibi antiinflamatuvar araçların seviyeleri artar.<sup>3</sup> Apremilastın mutlak biyoyararlanımı %73 civarındadır. Plazma maksimum konsantrasyonuna yaklaşık olarak 2,5 saatte ulaşır. Gıda alımı klinik aktivitesini etkilemez. Apremilast hem CYP aracılı (çoğunlukla CYP3A4) oksidatif mekanizmalar (ardından glukuronidasyon) hem de non-CYP aracılı olmayan hidrolizasyon ile yoğun bir şekilde metabolize edilir. Bu nedenle serum seviyeleri ve etkinliği, rifampisin, karbamazepin, fenitoin ve barbitüratlar gibi güçlü CYP enzim aktivatörleri ile birlikte uygulanarak azaltılabilir. Hafif ve orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu ve orta ve şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu apremilastın farmakokinetiğini klinik olarak anlamlı bir şekilde değiştirmez. Bununla birlikte şiddetli böbrek fonksiyonu olanlarda tavsiye edilmez.

Psoriasis ve psoriyatik artrit için yetişkinlerde önerilen apremilast dozu günde iki kez 30 mg'dır. Oral olarak kullanılır. Tedaviye günlük 10 mg sabah dozu ile başlanır. Altıncı güne kadar 10 mg'lık dozlarda artırılır. Psoriyatik artrit ve psoriasis için ABD'de onay almıştır. Gastrointestinal semptomları azaltmak amacıyla doz yavaşça artırılarak 2x30 mg/gün dozuna çıkarılır.<sup>3</sup> Dozun bu şekilde uygulanması gastrointestinal yan etkileri en aza indirir. Tabletler 10, 20 ve 30 mg'lık tabletler şeklindedir. Tablet bir bütün olarak alınmalı, ezilmemeli veya kesilmemelidir.<sup>1,4</sup>

Apremilastın etkinliği ve güvenliği, plaseboya göre etkinliği yapılan klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Gerçek dünya verileri, çalışılan popülasyonun yarısında PAŞİ 75'e ulaşmada daha iyi etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur.<sup>5,6</sup>

Psoriasisde apremilast kullanımıyla ilgili gerçekleştirilmiş iki büyük faz 3 çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı şekilde apremilast alan grupta 16 haftada daha fazla hasta PAŞİ 75 yanıtına ulaşmıştır.<sup>7</sup>

Apremilastın ayrıca palmoplantar tutulum, tırnaklar ve saçlı deri gibi zor bölgelerde yerleşen psoriasis hastalığını iyileştirdiği gösterilmiştir. Aynı zamanda hastanın kaşıntısını gidermede ve yaşam kalitesini artırmada etkili olduğu belirtilmektedir.

Psoriasisde monoterapi olarak etkinliğini ele alan çeşitli çalışmalarda elde edilen kanıtlar, sistemik tedavilere daha önce maruz kalmasına bakılmaksızın apremilast monoterapisinin etkinliğini kanıtlamaktadır.<sup>1,5,8-10</sup> Diğer sistemik tedavilerin apremilast ile kombinasyonu hastaların tedaviye uyumunu artırabilir; ancak, etkinlik açısından ek terapötik faydalar veya tolere edilebilirlik için daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.<sup>11</sup>

En sık yan etkiler bulantı, ishal ve baş ağrısıdır. Üst solunum yolu infeksiyonları ve kusma görülebilir. İshal, bulantı ve baş ağrısı, tedaviyi bırakmaya en sık neden olan yan etkilerdir.<sup>7</sup> Bu yan etkilerin oranları tedavinin ilk aşamalarında daha fazla olup, çoğunun zamanla kendi kendine düzeldiği görülmüştür. Diğer daha az oranda görülen yan etkilerin; depresyon, intihar eğilimi ve kilo kaybı olduğu tespit edilmiştir. Yan etkilerin gerçek dünyadaki hastalarda klinik çalışmalara göre daha az olduğu bulunmuştur.<sup>12</sup> Ürün monografisi depresyona karşı uyarı da, uzun dönemli güvenlik analizinde insidansının arttığı gösterilmemiştir.<sup>13-16</sup> Başlangıçtaki vücut kitle indeksi yüksek olan hastalarda ve tedavinin ilk yılında kilo kaybı daha fazla dikkat çekici olup, herhangi bir klinik sekel ile sonuçlanmadığı belirtilmektedir.<sup>13</sup>

Nadiren bildirilen ciddi yan etkiler majör kardiyak problemler, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, renal taş ve idrar yolu infeksiyonudur.<sup>17</sup>

Nadir yan etkiler arasında da divertikülit, hiperpigmentasyon, postinflamatuar lentiginoz, Majocchi'nin purpura annularis telanjiektodesi ve Fanconi sendromu bulunur.<sup>1,3</sup>

Apremilast antiinflamatuar bir ilaçtır ve immünosüpresyona neden olmaz. Laboratuvar parametreleri, ayrıca apremilast tedavisi ile klinik olarak anlamlı bir değişiklik göstermez. Apremilast tedavisi ile organa özgü veya kümülatif toksisiteye rastlanmamıştır.<sup>12</sup> Artmış infeksiyon riski, fırsatçı veya latent infeksiyonların yeniden aktivasyonu yoktur. Malignite indüksiyonu veya diğer ciddi yan etkiler yapılan çalışmalar ile bildirilmemiştir.

Psoriasis için apremilast başlandıktan sonra melanom öyküsü olan bir hastada nodal metastaz ile melanom nüksü kaydedilmiştir.<sup>18</sup>

Bazı yaş gruplarında apremilast kullanımı ile ilgili olarak bazı konulara dikkat çekilmektedir. Buna göre;

**Geriatrici (≥65 yaş) yaş grubunda:** Genç erişkin hastalardakine benzer etkinlikle ortak gastrointestinal komplikasyonlar geliştirme şansına sahip olabilir. Bu nedenle, apremilast bu yaş grubunda dikkatli kullanılmalıdır. Geriatrik hastalar, PALACE ve ESTEEM çalışmalarında toplam çalışma popülasyonunun %10 ve %9'unu oluşturmaktaydı ve apremilast tedavisinin etkinliği ve güvenliğinin genç popülasyondakiyle benzer olduğu bildirilmekteydi.<sup>1,3</sup>

**Pediyatrik yaş grubu (<18 yaş):** Çocuklarda apremilastın güvenliği ve etkinliği araştırılmamıştır. Ürün monografisi çocuklarda kullanılmasını önermez. Ancak 8 yaşında apremilast (30 mg/g) ile başarılı bir şekilde tedavi edilen bir atopik dermatit olgusu bildirilmiştir.<sup>19</sup> Smith, topikal tedaviye iyi yanıt vermeyen kronik plak psoriasisli olan 14 yaşındaki bir çocukta oral apremilastın monoterapi olarak başarılı bir şekilde kullanıldığını bildirmiştir. Yetişkin dozu (30 mg, 2x1) kullanılmasına rağmen, gastrointestinal veya diğer yan etkiler bildirilmemiştir.<sup>20</sup>

**Gebe kadınlar:** Apremilast, üzerinde çalışılmadığı için hamilelik sırasında ve gebe kalmayı planlayan kadınlarda kontrendikedir. Gebelik kategorisi C'dir. Gebe kalmadan en az 2 gün önce apremilast tedavisi sonlandırılmalıdır.

**Emziren kadınlar:** Hayvan çalışmaları anne sütünde apremilast varlığını göstermiştir. Bu nedenle, insan çalışmalarının eksikliği göz önüne alındığında emziren kadınlarda kullanılması kontrendikedir.<sup>21</sup>

Sonuç olarak; Apremilast, antiinflamatuar oral, küçük molekülü bir PDE 4 inhibitörüdür. Psoriasis ve psoriyatik artritli hastalar için yeni bir tedavi seçeneğidir. Aktiviteyi kısıtlayan tedavisi zor psoriasis formlarında etkinlik, güvenlik ve tolere edilebilirlik profili ile oldukça önemli bir tedavi seçeneğidir. Potansiyel olarak avantajlı bir kilo kaybı etkisi, özellikle obez psoriyatik hastalar için tercih nedeni olabilir.<sup>22</sup> Oral uygulanması kullanım kolaylığı sağlayacaktır. Apremilast, psoriasis tedavisinde dermatologlar tarafından sınırlı bir deneyime sahiptir. Yapılan çalışmalar etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. HIV ve HCV kontamine hastalarda yan etki olmaksızın kullanılabilir.<sup>21</sup> Uzun süreli kullanımda maliyeti kısıtlayıcı olabilir. Çocuklarda kullanımı ile ilgili olarak yeni çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

## Kaynaklar

1. Afra TP, Razmi TM, Dogra S. Apremilast in psoriasis and beyond: Big hopes on a small molecule. Indian Dermatol Online J. 2019;10:1-12.
2. Feldman SR. Treatment of psoriasis in adults. Section Ed: Dellavalle RP, Duffin KC, 2020; <https://www.uptodate.com>
3. Bubna AK. Apremilast: A dermatologic perspective. Indian J Drugs Dermatol. 2016;2:75-82.
4. Kreating GM. Apremilast; A review in psoriasis and psoriatic arthritis. Drugs. 2017;77:459-72.
5. Fala L. Otezla (Apremilast), an Oral PDE-4 Inhibitor, Receives FDA Approval for the Treatment of Patients with Active Psoriatic Arthritis and Plaque Psoriasis. Am Health Drug Benefits. 2015;8:105-10.
6. Papadavid E, Rompoti N, Theodoropoulos K, Kokkalis G, Rigopoulos D. Real-world data on the efficacy and safety of apremilast in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32:1173-9.
7. Wong TH, Sinclair S, Smith B, Fraser C, Morton CA. Real-world, single-centre experience of apremilast for the treatment of moderate to severe psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2017;42:675-6.

8. Rich P, Gooderham M, Bachelez H, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:134-42.
9. Mayba JN, Gooderham MJ. Real-world experience with apremilast in treating psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2017;21:145-51.
10. Lee EB, Amin M, Wu JJ. Drug survival of apremilast in patients treated for psoriasis in a real-world setting. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:760-1.
11. Santos-Juanes J, Velasco L, Munguia-Calzada P, Lozano A, Gomez-Diez S. Comment on "Drug survival of apremilast for psoriasis in a real-world setting". *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:e83-4.
12. Lee EB, Amin M, Egeberg A, Wu JJ. Adverse events associated with apremilast use and withdrawal for psoriasis in a real-world setting. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:e393-4.
13. Nash P, Ohson K, Walsh J, et al ; ACTIVE investigators. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naïve patients with psoriatic arthritis: A phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE). *Ann Rheum Dis.* 2018;77:690-8.
14. Crowley J, Thaci D, Joly P, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for  $\geq 156$  weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:310-7.
15. Ohtsuki M, Okubo Y, Komine M, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in the treatment of Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy, safety and tolerability results from a phase 2b randomized controlled trial. *J Dermatol.* 2017;44:873-84.
16. Ighani A, Georgakopoulos JR, Shear NH, Walsh S, Yeung J. Short-term reasons for withdrawal and adverse events associated with apremilast therapy for psoriasis in real-world practice compared with in clinical trials: A multicenter retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:801-3.
17. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:37-49.
18. Salpopek TG. Recurrence of melanoma after starting apremilast for psoriasis. *Case Rep. Dermatol.* 2017;9:108-11.
19. Saporito RC, Cohen DJ. Apremilast us efor moderate-to- severe atopic dermatitis in pediatric patients. *Case Rep. Dermatol.* 2016;8:179-84.
20. Smith RL. Pediatric psoriasis treated with apremilast. *JAAD Case Rep.* 2016;2:89-91.
21. Kaushik SB, Lebowohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:43-53.
22. Torres T, Puig L. Apremilast: A novel oral treatment for psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19:23-32.

## PSORİASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### C. SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

#### II. BİYOLOJİKLER

### 1. BİYOLOJİK TEDAVİYE ALINACAK HASTALARIN HAZIRLANMASI

AYŞE AKMAN KARAKAŞ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Biyolojik tedaviler sıklıkla geleneksel tedavilere yanıt alınamayan veya yan etki ve kontrendikasyon nedeniyle kullanılmayan, şiddetli psoriasis, eklem tutulumu olan hastalarda kullanılmaktadır. Biyolojik tedavi öncesi yapılacak değerlendirmeler ise ulusal ve uluslararası kılavuzlar eşliğinde yapılmaktadır. Bu kılavuzlarda her ilaç için ayrı ayrı yapılacak şemalar da bulunmaktadır. Biyolojik tedaviye alınacak hastalarda olası risk faktörlerini saptamak için ayrıntılı öykü alınır, kullandığı ilaçlar değerlendirilip fizik muayene ve gerekli laboratuvar tetkikleri de yapılır.<sup>1-5</sup> Öyküde psoriasisin tipi, yaşam kalitesine etkisi, hastalık süresi, kullandığı tedaviler ve bunlara ait doz, süre, yanıt, yan etki bilgileri, eşlik eden hastalıklar ve düzenli olarak kullandığı ilaçlar ile birlikte akut ve kronik enfeksiyonlar, tüberküloz varlığı, anksiyete, depresyon durumu, kendisinde ve ailesinde, 1. derecede akrabalarında demiyelinizan hastalık ya da malignite olup olmadığı sorgulanmalıdır.<sup>2,6</sup> Kadın hastalarda gebelik dışlandıktan sonra biyolojik tedavi başlanmalıdır. Hastanın fizik muayenesi sırasında boy ve kilo ölçümleri yapıp vücut kitle indeksi hesaplanmalıdır. Biyolojik tedavilere başlamadan önce, aşağıda sözü edilecek kısıtlılık ve kontrendikasyonlar öykü, fizik muayene ve yapılacak incelemeler ile ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

Tüberküloz açısından değerlendirme öykü, fizik muayene, akciğer filmi, tüberkülin deri testi (PPD) ve spesifik interferon-gama (kuantiferon) testleri ile yapılmaktadır. Aktif tüberkülozlu olan hastalarda tümör nekroz edici faktör (TNF)- $\alpha$  inhibitörü tedavisi kullanılmamaktadır. Akciğer tüberkülozu olan bir hastayla son bir yıl içinde yakın temas içinde bulunulması (aynı oda havasını 24 saat boyunca solumak), tüberküloz açısından yüksek riskli sağlık personeli olunması, tedavi öncesi yapılan kuantiferon testinin pozitif veya ilk PPD değerinin  $\geq 5$  mm olması veya akciğer filminde tüberküloz sekelinin olması

durumlarında ise koruyucu tedavi yapılmalıdır. Koruyucu tedaviye biyolojik tedaviden bir ay önce başlanmalı 9 ay boyunca 300 mg/gün izoniazid verilmelidir. Deri testi 5 mm'nin altında olan olgularda kuantiferon veya 1-3 hafta sonra PPD tekrarı yapılır. Kuantiferon testi sonucu pozitif veya ikinci PPD sonucunda endürasyon 5 mm ve üzerinde ise koruma tedavisi başlanır. İkinci test negatif ise koruma tedavisi için kliniğe göre karar verilir. Biyolojik tedavi alan ve INH profilaksisi verilen hastalar herhangi bir nedenle biyolojik tedaviyi bıraksa da INH tedavisi 9 aya tamamlanır.<sup>1,4</sup>

Hepatit belirteçleri pozitif veya hastanın tedavi öncesinde infeksiyon geçirdiği biliniyorsa hepatoloji alanında uzman tarafından düzenli takip ve tedavisi ile karaciğer fonksiyon testleri (KcFT) ve viral yükün durumuna göre biyolojikler kullanılabilir. Anti-hepatit C virüsü pozitif hastalarda TNF- $\alpha$  inhibitörleri kullanılabilir. Böyle bir durumda antiviral tedavi ile birlikte kullanılmalı ve düzenli olarak KcFT ve viral testler yapılmalıdır. HbsAg pozitif hastalarda interlökin (IL)-17 inhibitörleri antiviral tedavi profilaksisinden sonra kullanıldığında ve KcFT ve viral testler ile düzenli kontrol edildiğinde güvenlidir. Anti-hepatit B core antijeni pozitif hastalarda TNF- $\alpha$  inhibitörleri, ustekinumab ve IL-17 inhibitörleri KcFT ve viral testler ile düzenli kontrol edilerek kullanılabilir.<sup>5,7</sup>

HIV pozitif hastalarda ise diğer tedavilere dirençli, viral yükü düşük psoriasis hastalarında biyolojikler kullanılabilmeyle birlikte önerilmemektedir. TNF- $\alpha$  inhibitörlerinden immünoşüpresif etkisi daha düşük olan etanersept ve alternatif olarak da infliksimab, ustekinumab kullanımı gerekli durumlarda tercih edilebilir.<sup>1,4,8</sup>

İnfeksiyonlar açısından hastalar değerlendirilirken, tedavi sırasında şiddetli infeksiyonlara duyarlılıklarının artabileceği belirtilmeli, çiğ veya kısmen pişmiş mandıra, balık, et ürünü ya da pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerini tüketmemeleri, salataları iyi yıkamaları yönünde bilgilendirilmelidirler.<sup>4,8</sup>

Maligniteler, lenfoproliferatif hastalıklar açısından biyolojik tedaviye başlamadan önce öykü ve fizik muayene ile değerlendirme yapılmalıdır. Beş yıldan uzun kür sağlanmış melanom dışı deri kanseri veya solid organ tümörü olan olgularda, biyolojik ilaçlar kullanılabilir.<sup>4,8</sup>

Konjestif kalp yetmezliği orta ve şiddetli ise TNF- $\alpha$  inhibitörleri kontrendikedir. Ekokardiyografi ile izlenmeli, ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında ise verilmemelidir.<sup>1,4,8</sup> Bununla birlikte, biyolojiklerin kalbi koruyucu etkiye sahip olduğu ve miyokart enfarktüsü riskini %50 azalttığı da bildirilmiştir.<sup>8,9</sup> Kardiyovasküler risk faktörlerini taşıyan orta şiddetli psoriasis hastalarında da biyolojik tedavi seçenekleri seçilebilir. Psoriasis eşlik eden kardiyovasküler hastalıklarda biyolojiklerin olumlu etkisi ile ilgili en yaygın kullanım TNF- $\alpha$  inhibitörlerine aittir. Son yayınlarda ustekinumab ile de benzer etki bildirilmiştir.<sup>1,5,10</sup>



Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ise zorunlu durumlarda dikkatli bir izleme kullanılabileceği düşünülmektedir.<sup>4</sup>

Diabetes mellitusu olan hastalarda TNF- $\alpha$  inhibitörleri insülin direncini düzelterek bu hastalarda ihtiyaç duyulan insülin miktarını azaltabilir. Doğal olarak hipoglisemi gelişebilir. Diğer yandan TNF- $\alpha$  inhibitörleri kilo alımına yol açabilmektedir.<sup>11</sup>

Nörolojik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde ise multipl skleroz (MS) hastalarında ve diğer demiyelinizasyon hastalıklarında, TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin kullanılması önerilmemektedir.<sup>4,6</sup> Biyolojik tedavi seçeneklerinden TNF- $\alpha$  inhibitörleri MS aktifleştirebilir, merkezi veya periferik sinir sisteminde yeni demiyelizan hastalık gelişimine yol açabilir. Bu durum çoğu kez tedavinin ilk yılında ortaya çıkar. Yine, birinci derece akrabalarında benzer hastalıklar bulunan bireylerde de bu ilaçlar dikkatle kullanılmalıdır. Bunun dışında kalan biyolojik tedavilerden ustekinumab MS hastalarında kullanılabilir; hastalık üzerinde olumlu veya olumsuz etkisi saptanmamıştır. IL-17 inhibitörleri bazı MS semptomlarında yararlı olabilmektedir.<sup>5,12</sup>

Crohn hastalığı olan psoriasis hastalarında sekukinumab ve iksekizumab gibi IL-17 antagonistleri tercih edilmemelidir. Bu ilaçların, çok az sayıda olguda da olsa, Crohn hastalığını ortaya çıkartabileceği veya alevlendirebileceği gözlenmiştir.<sup>1,2</sup>

Aşılanmaya ihtiyaç duyulan psoriasis hastalarında tüm aşılar biyolojik tedaviye başlamadan en az 15 gün tercihen 4 hafta önce yapılabilir. Biyolojik tedavi adayı hastalarda tedaviden önce pnömokok ve influenza aşılarının yapılması ve yılda bir influenza aşısının tekrarlanması önerilmektedir.<sup>1,4,13</sup>

Hamilelik ve emzirme potansiyeli olan kadınlarda biyolojik tedavi kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma mevcut olmadığı için yarar zarar oranı göz önünde tutulabilir. Bununla birlikte etanersept, kordon kanında anne kanında bulunduğu değerinin %4-7'si oranında, sertolizumab ise %3,9 oranında bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar gebelerde sertolizumabın güvenli olduğunu göstermektedir.<sup>14-18</sup> Kadın hastalar diğer biyolojik tedavi sırasında ve sonrasında 6 ay boyunca kontrasepsiyon uygulanması açısından bilgilendirilmelidir.<sup>19</sup>

Hipersensitivite reaksiyonları, infüzyon reaksiyonları, anaflaksi konusunda da hasta bilgilendirilmelidir.<sup>1</sup>

Cerrahi (büyük, acil), şiddetli yanık, travma vb. durumlar nedeniyle kesilmiş tedaviler hasta normale dönünce tekrar başlanabilir.<sup>1,4</sup>

İlaç etkileşimine bakıldığında, ciddi infeksiyon ve nötropeni riskinden dolayı TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile birlikte anakinra kullanılmaması uygun görünmektedir. Sekukinumab CYP450 seviyesini etkileyebileceği için bu enzim ile metabolizması etkilenebilecek varfarin gibi ilaçların moniterize edilmesi açısından dikkatli olunmalıdır.<sup>2,4</sup>

Laboratuvar tetkikleri özetlenecek olursa tam kan sayımı, tam idrar testi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hepatit belirteçleri, C-reaktif protein, anti-HIV testi, gebelik testi, akciğer filmi, tüberküloza ait değerlendirme yapılmalıdır.<sup>1-4</sup>

Özetle, bu hastalar için ayrı bir kayıt sistemi ile hastalığın nesnel olarak değerlendirilmesi gerekir (PAŞİ, VYA, 'PGA', artrit varlığı gibi). Ek olarak, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçeklerinin (DYKİ, Skindex-29 ya da -16) uygulanması ve kaydı önerilebilir.<sup>20,21</sup> Öykü, klinik muayene, laboratuvar testleri ve incelemeler ile hasta önceki tedaviler, ultraviyole maruziyeti, maliniteler, tüberküloz ve diğer infeksiyonlar, deri kanserleri, lenfadenopati yönünden değerlendirilmeli, konjestif kalp yetmezliği ve nörolojik hastalık, Crohn hastalığı varlığı ve bulguları ile diğer hastalık ve ek tedaviler (varfarin, anakinra gibi) ile ailesindeki hastalıklar (MS gibi), çevresindeki sağlık durumu (tüberküloz, aşı durumu gibi) sorgulanmalı ve araştırılmalıdır. Gebelikten korunma önerilir. Kontrasepsiyon, emzirme, hipersensitivite reaksiyonları gibi gelişebilecek durumlar hakkında hastalar bilgilendirilmeli, aşı ihtiyacı değerlendirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:2277-94.
2. Dressler C, Rosumeck S, Werner RN, et al. Methods report: European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:1964-77.
3. Akyol M, Alper S, Atakan N, ve ark. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm.* 2016;50(Suppl 1):2-3.
4. Koç E. Psoriasisde biyolojik ajan kullanımı. *Turkderm.* 2016;50(Suppl 1):29-32.
5. Alpsoy E. Özellikle Hasta Gruplarında Tedavi Algoritmaları. İçinde: Alpsoy E. Psöriyazis. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.87-94.
6. Alpsoy E, Şenol Y, Bilgiç Temel A, Özge Baysal G, Akman Karakaş A. Reliability and validity of internalized stigmatization scale in psoriasis. *Turkderm.* 2015;49:45-9.
7. Kaushik SB, Lebowitz MG. Psoriasis. Which therapy for which patient: Focus on special populations and chronic infections. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:43-53.
8. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009;161:987-1019.
9. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000062.
10. Gulliver WP, Young HM, Bachelez H, Randell S, Gulliver S, Al-Mutairi N. Psoriasis Patients Treated With Biologics and Methotrexate Have a Reduced Rate of Myocardial Infarction: A Collaborative Analysis Using International Cohorts. *J Cutan Med Surg.* 2016;20:550-4.
11. Renzo LD, Saraceno R, Schipani C, et al. Prospective assessment of body weight and body composition changes in patients with psoriasis receiving anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Dermatol Ther.* 2011;24:446-51.
12. Mahil SK, Andrews TC, Brierley C, Barker JN, Smith CH. Demyelination during tumour necrosis factor antagonist therapy for psoriasis: a case report and review of the literature. *J Dermatolog Treat.* 2013;24:38-49.

13. Velipaşaoğlu S, Dicle O. Erişkin Dermatoloji Hastalarının Aşılması. Turk J Dermatol. 2017;11:149-57.
14. Østensen M, Förger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? Curr Opin Pharmacol. 2013;13:470-5.
15. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. J Rheumatol. 2009;36:635-41.
16. Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: a prospective, comparative, observational study. Reprod Toxicol. 2014;43:78-84.
17. Förger F, Zbinden A, Villiger PM. Certolizumab treatment during late pregnancy in patients with rheumatic diseases: low drug levels in cord blood but possible risk for maternal infections. A case series of 13 patients. Joint Bone Spine. 2016;83:341-3.
18. Clowse ME, Wolf DC, Förger F, et al. Pregnancy outcomes in subjects exposed to certolizumab pegol. J Rheumatol. 2015;42:2270-8.
19. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breastfeeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. Australas J Dermatol. 2018;59:86-100.
20. Oztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Sahin MT. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. Int J Dermatol. 2006;45:1300-7.
21. Alpsoy E, Polat M, Fettahlioğlu-Karaman B, et al. Internalized stigma in psoriasis: A multicenter study. J Dermatol. 2017;44:885-91.

**PSORIASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ****C. SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ****II. BİYOLOJİKLER****2. TNF- $\alpha$  İNHİBİTÖRLERİ****2.1. ETANERSEPT****ALGÜN POLAT EKİNCİ, GONCAGÜL BABUNA KOBANER**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

**Giriş**

Bir tümör nekroz edici faktör (TNF) inhibitörü olan etanersept, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından Mayıs 2004'te plak psoriasis tedavisinde onaylandığında orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde önemli bir değişimin ilk adımı atılmıştır. Plak psoriasis tedavisi dışında romatoid artrit (RA), poliartiküler juvenil idiyopatik artrit, psoriyatik artrit ve ankilozan spondilit tedavisi için de FDA tarafından onaylanmıştır.<sup>1,2</sup>

**Yapısı**

Etanersept, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen insan dimerik füzyon proteini olup TNF'yi bağlayan p75 reseptörünün tamamen çözünebilir şeklidir. Yapısal olarak, TNF-p75 reseptörünün iki hücre dışı ligand bağlama alanından oluşur ve üç disülfid bağı ile de molekül stabilize eden insan immünoglobulin G1'in Fc kısmına bağlıdır. Etanersept hem serbest hem de membrana bağlı TNF'yi bağlama kapasitesinde olup TNF- $\alpha$ 'ya ve bir dereceye kadar da TNF- $\beta$ 'ya kompetitif bir şekilde bağlanır. Çok büyük bir molekül olan etanersept, 150 kDa moleküler ağırlıkta ve 934 aminoasitten oluşan karmaşık bir glikoproteindir. Aralarında ince farklılıklar olan varyantlar şeklindedir ve bu varyantlar her üretim grubunda değişebilir. Ayrıca bir karışım olan etanerseptin içeriği de zamanla değişebilmektedir. Bu durum özellikle biyobenzerleri tartışmaya açan detaydır.<sup>1,2</sup>

## Etki Mekanizması

Etanersept, proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- $\alpha$ 'yı bağlayarak reseptörleriyle etkileşimini bloke eder ve böylece TNF'nin inflamatuvar kaskadı aktive etmesini engeller. Dimerik yapısı sayesinde, doğal olarak oluşan çözümlü monomerik TNF reseptörlerinden 50-1000 kat daha büyük bir afinite ile TNF'yi bağlayabilir.<sup>3</sup>

TNF- $\alpha$  psoriyatik deri lezyonları ile sinovyal dokuda ve sıvıda artmıştır. TNF'nin bağlanmasıyla psoriasis patogenezinde rol alan adhezyon moleküllerinin ekspresyonu, serum sitokin seviyeleri gibi diğer bazı olaylar da düzenlenmiş olur.<sup>3,4</sup>

## Farmakokinetik ve Metabolizma

Subkütan enjeksiyondan sonra, etanersept yavaşça emilir, yaklaşık 48-60 saatte en yüksek konsantrasyona ulaşır. Vücuttan yavaşça temizlenen ilacın yarı ömrü  $68 \pm 19$  saat ve klirens hızı  $132 \pm 85$  mL/saat olarak bulunmuştur. Subkütan uygulama sonrası sağlıklı bireylerde mutlak biyoyararlanımı %58 olarak bildirilmiştir.<sup>5,6</sup>

Atılımı peptit ve aminoasitler gibidir; yani ya aminoasitlerin geri dönüşüm yoluyla metabolize edilmesi veya safra ve idrarda atılması şeklindedir. Kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma zamanı haftada bir kez 50 mg ve haftada iki kez 25 mg uygulama için benzerdir.<sup>7</sup> Etanerseptin farmakokinetik özellikleri cinsiyet, yaş veya etnik köken, kalp yetmezliği veya böbrek yetmezliğinden etkilenmez.<sup>8,9</sup> Vücut kitle indeksinin artışı ile etanerseptin etkinliğinin azaldığı ya da değişmediği gibi farklı sonuçlar bulunmaktadır.<sup>8,9</sup>

## Önemli Klinik Çalışmalar

ABD'de 47 bölgede yapılan faz 3, çift-kör, 24 haftalık çalışmada ortalama 18,7 yıldır psoriasis olan, ortalama vücut yüzey alan (VYA) tutulumu %28,7 ve ortalama Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 18,4 olan 652 hastada etanersept monoterapisinin klinik etkinliği değerlendirilmiştir.<sup>10</sup> Hastalar plasebo, düşük doz etanersept (haftada 25 mg), orta doz etanersept [25 mg, haftada 2 defa (2x/hf)] veya yüksek doz etanersept (50 mg, 2x/hf) olacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışmanın 12. haftasından sonra, plasebo grubuna da orta doz etanersept verilmiştir. On ikinci haftada PAŞİ-75'e ulaşan hasta oranı, plasebo grubunda %4, düşük doz grubunda %14, orta doz grubunda %34 ve yüksek doz grubunda %49'dur. Tüm doz grupları plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p < 0,001$ ) gösteren iyileşme kaydetmişlerdir. Hatta bu anlamlı farklılığın yüksek doz grubunda 4. haftada ve orta doz grubunda 8. haftada başarıldığı bildirilmiştir. Hastaların 12. haftada ölçülen hekimin genel değerlendirmesi ve dermatoloji yaşam kalite indeksi de tüm doz gruplarında plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi saptanmıştır. Her iki değerlendirme yönteminde de tedavinin 2. haftası gibi kısa sürede bu skollara ulaşılmıştır. Çalışmanın devamında 24.

haftada hastalar değerlendirilmiş, düşük doz grubunun %25'inde, orta doz grubunun %44'ünde ve yüksek doz grubunun %59'unda PAŞİ-75'e ulaşılmıştır. İlk 12 haftada plasebo, sonrasında ise ilaç alan gruptaki PAŞİ-75 yanıtı %33 olarak kaydedilmiştir. Hastalarda 12 haftalık tedaviden sonra dahi etanersept etkinliğinde dozla ilişkili anlamlı artışlar görülmesi dikkat çekici bir sonuçtur.

Bu çalışmanın uzantısında, tedavi kesildikten sonra psoriasisın ne kadar süre kontrol altında kaldığı ve etanersept yeniden verildiğinde etkinliği değerlendirilmiştir.<sup>11</sup> Önceki çalışmada 24. haftada en az PAŞİ-50'ye ulaşan hastaların etanersept tedavisi kesilmiş, hastalığı nüks edenlere başlangıçtaki randomize dozlarında (haftada 25 mg veya 25 mg 2x/hf veya 50 mg 2x/hf) ilaç başlanmıştır. Psoriasis lezyonları ortalama 3 ay sonra tekrarlamış ve 12 haftalık tedaviyle ilk tedavidekine benzer etkinlik verileri elde edilmiştir.<sup>11</sup>

ABD, Kanada ve Batı Avrupa'da yapılan çok merkezli 24 haftalık, global, faz 3, randomize kontrollü bir çalışmada, ortanca 19 yıllık psoriasis ve ortanca 16,4 PAŞİ değeri olan 583 hasta dahil edilerek etanerseptin dozu azaltıldıktan sonraki etkinliği araştırılmıştır.<sup>12</sup> Çalışmanın ilk 12 haftasında, hastalar plasebo, etanersept 25 mg 2x/hf veya 50 mg 2x/hf alacak şekilde randomize edilmiştir. PAŞİ-75'e ulaşan hasta oranı, 50 mg 2x/hf ile %49, 25 mg 2x/hf ile %34 ve plasebo grubunda %3'tür ( $p < 0,0001$ ). Tedavi yanıtında PAŞİ, yaş, cinsiyet, ırk, önceki sistemik tedaviler veya fototerapi ve VYA gibi faktörlerin anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Çalışmanın 12. haftasından sonra her üç gruba da etanersept 25 mg 2x/hf verilmiştir. Bu tedavi ile 24. haftadaki PAŞİ-75 oranı, 50 mg 2x/hf'den 25 mg 2x/hf'ye düşen grupta %54, 25 mg 2x/hf ile devam edenlerde %45 ve daha önce plasebo alanlarda ise %28 olarak üç grupta da artmıştır. Bu çalışma, doz azaltıldıktan sonra da etanersept etkinliğinin artmaya devam ettiğini saptayan ilk çalışmadır.<sup>11</sup>

Etanersept tedavisinin uzun vadeli etkinlik ve güvenliğinin değerlendirildiği bir faz 4 çalışma olan OBSERVE-5 ile Kanada ve Amerika'daki 375 bölgedeki 5 yıllık gözlemsel kayıt verileri incelenmiş, 2510 hasta değerlendirilmiştir.<sup>13</sup> Tedavinin 6. ayından sonra hastaların %45-50'sinde hekimin genel değerlendirme skoru temiz/neredeyse temiz olarak kaydedilmiş ve bu değerler 5 yıl boyunca stabil seyretmiştir. Tedaviye 60 güne kadar ara verenlerle sürekli alanlar arasında da benzer etkinlik oranları gözlenmiştir.<sup>13</sup>

Gerçek yaşam verisi olarak bildirilen ve Almanya'da 224 merkezin dahil edildiği çalışmada rutin pratikte zaten etanersept tedavisine karar verilen 955 hastanın verileri gözlemsel olarak kaydedilerek değerlendirilmiştir. Yirmi dördüncü haftaya kadar PAŞİ-75 yanıt oranının arttığı ve ilaçsız aralıklardan sonra (ortalama süresi 12,9 hafta) yeniden tedaviyle de başlangıç etkisiyle özdeş bir klinik etki olduğu gözlenmiştir. Hem devamlı hem de aralıklı tedavide kısa sürede çözülen hafif ve orta dereceli istenmeyen

etkiler görülürken, ilaçla ilişkili ciddi infeksiyon, enfestasyon oranı %0,5 bulunmuş ve hekimlerin çoğu tarafından etanersept güvenli olarak değerlendirilmiştir.<sup>14</sup>

Bir başka gerçek yaşam verisi değerlendirmesinde yaş ortalaması 13 (6-17), ortalama PAŞİ skoru 17,4 ( $\pm 8,3$ ) olan 23 psoriasisli çocuk dahil edilmiş, 0,8 mg/kg dozda 12. haftada olguların %56,5'inde PAŞİ-75'e, %86,9'unda da PAŞİ-50'ye ulaşılmış, 2 hastadaki hafif enjeksiyon yeri reaksiyonu dışında istenmeyen etki görülmemiştir.<sup>15</sup>

## Doz

Orta-şiddetli plak psoriasis tedavisinde önerilen ideal etanersept dozu ilk 12 hafta boyunca haftada iki kez 50 mg olup, ardından haftada 50 mg ile devam edilmesidir. Ancak tedavinin 12. haftasında tedavi etkinliği değerlendirildiğinde, PAŞİ-50 ile PAŞİ-75 arasında bir başarı oranı varsa ve dermatoloji yaşam kalite indeksi skoru da yüksekse haftada iki kez 50 mg etanersept ile devam edilebilir. Eğer PAŞİ-50 yanıtı elde edilememişse etanersept tedavisinin kesilmesi önerilmektedir.<sup>2,16-19</sup>

Pediyatrik popülasyonda 4-17 yaş arasında FDA onayı olan etanerseptin erişkinlerdeki standart doz uygulamasından farklı olarak kiloya göre verilen tedavisi daha etkilidir. Haftada bir kez 0,8 mg/kg (en fazla 50 mg'a kadar) dozda önerilmektedir.<sup>2,16,17</sup>

Uygun bir eğitimden sonra hastaların kendine enjekte edebildiği etanersept, tek kullanımlık hazır enjektörler halinde olup subkütan yolla uygulanır. Enjeksiyon bölgeleri karın bölgesi (göbeği çevreleyen 5 cm'lik bir çevre hariç), uyluk orta ön/yan alanları ve üst kolların dış yüzleridir. Enjeksiyon alanı her seferinde değiştirilmeli, atrofik, hassas ve lezyonlu deri alanlarından kaçınılmalıdır.<sup>1,2</sup>

Etanersept böbrek yetmezliği olan hastalarda da etkili ve güvenli bulunmuştur.

Yarılanma ömrü kısa olduğu için elektif cerrahi müdahaleden 7 gün önce etanersept tedavisinin kesilmesi yeterlidir. Ancak ameliyat sonrası ne zaman tedaviye başlanacağı konusu net değildir. Ameliyatın tipine, kişinin iyileşme durumuna bakılarak hekim tarafından karar verilmelidir.<sup>17</sup>

Etanersept tedavisine herhangi bir nedenle ara verildiyse genel biyolojik kullanma kuralları geçerlidir. Yani eğer 3-4 yarılanma ömründen daha uzun süre geçtiyse ya da hastanın lezyonları alevlenmiş ise yükleme dozu tekrarlanabilir.<sup>19</sup> Ancak OBSERVE-5 çalışmasında tedaviye 60 güne kadar ara verenlerde etkinlik kaybı olmadığı belirtilmiştir.<sup>13</sup>

## Özel Klinik Tiplerde Etkinlik

Etanersept orta-şiddetli plak psoriasis tedavisinde deri lezyonlarını önemli ölçüde iyileştirir. Klinik olarak tedavinin kesilmesiyle rebound etki görülmesi de kesintisiz tedavi ile iyileşmenin daha iyi korunduğu bilinmektedir.<sup>2,20</sup> Plak psoriasis dışındaki klinik tiplerde, bazı lokalizasyonlarda ve bazı popülasyonlarda etkinliği değişebilmektedir.

Belirgin saçlı deri tutulumu olan plak psoriasisli hastalarda yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmada etanersept 50 mg 2x/hf kullanan grupta 12. hafta sonunda psoriasis saçlı deri şiddet skorunda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme kaydedilmiştir. Etanersept dozu 13. haftadan itibaren 50 mg/hf'ye düşürülmüş ve 24. haftada iyilik halinin devam ettiği gözlenmiştir.<sup>21</sup> Ayrıca etanersept ile diğer TNF- $\alpha$  inhibitörleri kıyaslandığında saçlı deri psoriasisindeki etkileri benzer bulunmuştur.<sup>22</sup>

Tırnak psoriasisinde etanersept tedavisi standart dozda (ilk 12 hafta 100 mg/hf, 12. haftadan itibaren 50 mg/hf) verildiğinde ya da 24 hafta 50 mg/hf verildiğinde 24. haftada her iki grupta da Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi-50 başarıları %80'in üzerinde gözlenmiş ve oranların PAŞİ'deki iyileşme ile paralel olduğu saptanmıştır.<sup>23</sup> Tırnak psoriasis ile beraber özellikle deri ve eklem hastalığı da varsa etanersept tedavisi düşünülmelidir.<sup>24</sup>

Generalize püstüler psoriasis tedavisinde etanersept etkili olmakla beraber ikinci basamak tedavi seçenekleri arasındadır.<sup>25</sup> Ancak önce infliksimab olmak üzere ardışık kullanıldığında etkin bir kombinasyon oluşturdukları bildirilmiştir.<sup>26</sup>

Eritrodermik psoriasisli 10 hastada etanersept etkinliği değerlendirilmiş, tüm hastalarda PAŞİ'de azalma gözlenmiş, PAŞİ-75 yanıtı 12. haftada 5/10 hastada 24. haftada ise 6/10 hastada kaydedilmiştir.<sup>27</sup>

Palmoplantar hiperkeratotik psoriasisin etanersept ile tedavisinde olgu bildirimleri bulunmakta ve tedavi başarıları orta düzeyde bildirilmektedir.<sup>28</sup> Palmoplantar püstüler psoriasisli 15 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü çalışmada, 12. haftadaki değerlendirmede etanersept (50 mg 2x/hf) plaseboya üstün bulunmamıştır.<sup>29</sup>

Eritrodermik psoriasis, generalize püstüler psoriasis ve palmoplantar psoriasisde etanerseptin etkinliğini gösteren çalışmalar daha çok olgu serileri şeklinde olup randomize kontrollü çalışmalar çok sınırlıdır.

### **Pediyatrik ve Geriatrik Popülasyonlarda Etkinlik**

Pediyatrik hastalarla yapılan 48 haftalık bir çalışmada 0,8 mg/kg/hf etanersept ile plasebo karşılaştırılmış, 12. haftada etanersept alan hastaların %57'sinde, plasebo alanların %11'inde PAŞİ-75 yanıtına ulaşılmıştır.<sup>30</sup> Paller ve ark.<sup>31</sup> etanersept tedavisi alan 181 psoriasisli çocukta uzun dönem etkilerini değerlendirmişler, en sık solunum yolu infeksiyonları (%37,6), nazofarenjit (%26) ve baş ağrısı (%21,5) ortaya çıktığını, 7 hastada toplam 8 ciddi advers olay yaşandığını ancak bunlardan sadece bir tanesinin (selülit) tedaviyle ilişkili kabul edildiğini bildirmişlerdir.

Plak psoriasis ve psoriyatik artritli 65 yaş üzeri 61 geriatrik hastada yapılan çalışmada, etanersept tedavisi ile PAŞİ-75 yanıtının 12, 24 ve 156. haftalarda sırasıyla %54,1, %78,7 ve %83,6 olarak giderek arttığı gözlenmiştir. Advers etki nedeniyle çalışmadan 15 hastanın çekildiği (birinde taşikardi atakları, diğerinde gastrik kanser) bildirilmiş, bu



çalışmada etanersept tedavisinin geriatrik popülasyonda etkinlik ve güvenlik profilinin genel olarak olumlu olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>32</sup>

## Psoriyatik Artrit

Etanersept psoriyatik artrit tedavisinde klinik etkinliğinin yanı sıra yapısal hasarı ve radyolojik hasarın ilerleyişini de engellemesi nedeniyle kullanılmaktadır.<sup>33-36</sup> PRESTA çalışmasında 752 psoriyatik artritli hastada etanersept 50 mg 2x/hf ve 50 mg/hf dozları karşılaştırılmış, daktilit ve entezitli hastalarda 3. haftadan sonra her iki tedavi protokolüyle de iyileşmenin başladığı, Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) sınıflama kriterlerine göre 12. haftada iki grupta da ACR-20 yanıtının %60'ın üzerinde olduğu görülmüştür.<sup>37</sup> Aksiyal tutulumla seyreden spondilitli 32 psoriasis hastasında etanersept 50 mg/hafta tedavisiyle 12. ay sonunda, ciddi advers olay olmadan hastaların %72'sinde iyileşme kaydedilmiştir.<sup>38</sup>

Sonuç olarak, hem aksiyal tutulumla seyreden psoriyatik artritte hem de hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlara yanıt vermeyen periferik artritli olan hastalarda etanersept monoterapi olarak etkili ve güvenli bulunmuştur.

## Kombinasyon Tedavisi ile Etkinlik

Etanerseptin monoterapi olarak yeterli etki göstermediği veya dozu azaltıldıktan sonra yanıtın azaldığı hastalarda etkinliği artırmak için sistemik ve/veya topikal tedavi seçenekleriyle kombinasyon yapılabilir.

Avrupa Dermatoloji Uzman Grubu, tedaviye yanıt hızını artırabileceğinden özellikle tedavinin başlangıcında, etanersept ile birlikte topikal kortikosteroidlerin kullanılmasını önerir.<sup>17</sup> Topikal kalsipotriol ve betametazon kombinasyonu da etanerseptle birlikte etkin ve güvenli bir tedavi seçeneğidir.<sup>39</sup> On iki hafta içinde en fazla 2 hafta süreyle klobetozol propionat kullanımının da etanersept tedavisinin etkinliğini artırdığı gösterilmiştir.<sup>40</sup>

Haftada 3 kez dar bant UVB tedavisi ile etanersept 50 mg 2x/hf kombine edildiğinde etkilerinin sinerji oluşturduğu saptanmıştır.<sup>41,42</sup> Ancak bilinen veya şüpheli bir deri kanseri öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Etanersept (ilk 12 hafta 50 mg 2x/hf, sonrasında 50 mg/hf) tedavisi alan hastalar ile aynı dozda etanersept ile metotreksat (7,5-15 mg/hafta) kombinasyonu alanlar kıyaslanmış PAŞİ-75 başarı oranı kombinasyon alanlarda çok daha iyi ( $p<0,001$ ) bulunmuştur.<sup>14,43</sup> Ayrıca metotreksatla birlikte verildiğinde etanerseptin farmakokinetiğinin değişmediği, karaciğer toksisitesi, infeksiyon ve myelosüpresyon riskinin artmadığı yani güvenli ve tolere edilebilir bir kombinasyon olduğu bulunmuştur. Her iki ilaçla da yeterli yanıt elde edilemediğinde bu kombinasyonun kullanılabileceği önerilmiştir.<sup>42</sup>

Asitretin ve etanerseptin birlikte kullanıldığı bir çalışmada, etanersept 25 mg 2x/hf alan hastalar ile etanersept 25 mg/hafta ve 0,4 mg/kg asitretin kombinasyonu alanlar karşılaştırılmış, PAŞİ-75 yanıtı benzer bulunmuş ve advers olay bildirilmemiştir.<sup>44</sup> Asitretin ve etanerseptin kombine kullanımı, etanersept dozlarını düşürmek isteyen hastalarda ve özellikle skuamöz hücreli karsinom için riskli hasta grubunda yararlı olabilir.<sup>19</sup>

Siklosporin 400 mg/gün indüksiyon tedavisi verilen 8 şiddetli psoriasis hastasında PAŞİ-50 yanıtına ulaşıldıktan sonra (ortalama 8,2 hafta sonra) etanersept 50 mg/hf eklenmiş, siklosporin birkaç ay içinde kademeli olarak düşürülmüştür. Böylece siklosporin ile hızlı hastalık kontrolü elde edilmiş, siklosporin kesilirken ortaya çıkabilen rebound etki önlenerek etanersept ile iyilik halinin devamı sağlanmıştır. Bu çalışmada ciddi bir advers olaya rastlanmamıştır.<sup>45</sup>

Sınırlı olgu bildirimleri olmakla beraber etanersept tedavisine apremilast eklendiğinde etkinlikte artış gözlenmiştir.<sup>46</sup> RA'lı olup eş zamanlı etanersept ve anakinra tedavisi alanlarda %2 oranında nötropeni ve ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir. Sulfasalazin ile kombine edilen hastalarda da hafif bir nötropeni görülmüştür.<sup>1,2</sup> Etanersept ile varfarin ve digoksin birlikte uygulandığında farmakokinetik profilleri önemli ölçüde etkilenmez. Bu ajanlarla birlikte tedavi için doz değişikliklerine gerek yoktur.<sup>1,2</sup>

## Güvenlik

TNF- $\alpha$  inhibitörleri tedavisiyle ilgili genel güvenlik kaygıları olan enfeksiyon (bakteriyel, viral ve mantar), nörolojik hastalık (multipl skleroz), kalp hastalığı, ilaca bağlı lupus benzeri sendromlar, lenfoma, melanoma ve melanoma dışı deri kanserleri ve hematolojik hastalık riskleri etanersept için de geçerlidir.<sup>2</sup>

ABD'de yapılan ve 652 hastayı kapsayan önemli çalışmada, etanersept genel olarak iyi tolere edilmiş, farklı tedavi doz grupları arasında benzer oranlarda advers etkiler görülmüş ve tüberküloz (TBC) veya fırsatçı enfeksiyon olgusuna rastlanmamıştır.<sup>10</sup> Çok merkezli faz 3 çalışmasında, 583 hasta değerlendirilmiş, 24 hafta boyunca farklı tedavi gruplarında görülen advers etkiler ve enfeksiyonlar benzer oranlarda bildirilmiştir.<sup>12</sup>

OBSERVE-5 çalışmasında 2510 hastanın 418'inde ciddi advers etki (SAE) bildirilmiştir. Enfeksiyon dışındaki en yaygın SAE'ler Mİ (%0,7), koroner arter hastalığı (%0,6) ve osteoartrittir (%0,6). Hastanede yatırılmayı gerektiren ciddi enfeksiyöz olaylar ise pnömoni (%1,2) ve selülit (%0,9) olmak üzere 120 hastada gözlenmiştir. Bu oranlar biyolojik olmayan oral ilaç (metotreksat, siklosporin) alanlardaki verilerle karşılaştırıldığında, etanersept kullanmanın advers etki sıklığını anlamlı oranda artırmadığı saptanmıştır. Ayrıca malignite, lenfoma, melanoma dışı deri kanserleri ve hastanede yatışı gerektiren

infeksiyon oranları yaş ve cinsiyetleri göz önünde tutulduğunda normalde beklenenden daha yüksek değildir.<sup>13</sup>

Etanersept tedavisi sırasında plaseboya göre anlamlı derecede yüksek sıklıkta rastlanan tek advers etki, hastaların %10-49'unda ve sıklıkla ilk ayda görülen ve enjeksiyonu takiben 24-48 saat içinde ortaya çıkan ve 3-5 gün sürebilen enjeksiyon bölgesi reaksiyonudur.<sup>3,47</sup> Eritem, kaşıntı, hemoraji, ağrı ve ödem ile karakterize olup ilacın kesilmesini gerektirmez. Reaksiyon alanına soğuk kompres yapılması ve hafif güçte kortikosteroid merhem kullanılması genellikle yeterlidir.

Etanerseptin gebelik kategorisi B'dir ve dikkatli kullanıldığında gebe kadınlarda nispeten güvenli olarak kabul edilir. TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin ikinci trimestera kadar transplasental olarak geçmediği görünmektedir. Üçüncü trimesterde transplasental geçiş artsa da diğer TNF- $\alpha$  inhibitörlerine kıyasla etanersept geçişi belirgin derecede azdır. Buna rağmen, kullanıldığında erken doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek gibi sonuçlara yol açabilmektedir. Etanersept ile karşılaşan ve karşılaşmayan psoriasisli gebelerin çocuklarının karşılaştırıldığı kohort çalışmada majör konjenital malformasyon oranının her iki grupta da benzer olduğu ve malformasyonlarda organ spesifik bir özellik olmadığı saptanmıştır.<sup>48</sup> Öte yandan FDA veri tabanındaki TNF- $\alpha$  inhibitörleri ilişkili advers etkilerin değerlendirildiği çalışmada 41 çocukta (etanersept kullananlar, 22; infliksimab kullananlar, 19 kişi) konjenital malformasyon gözlenmiş ve bunların 19'unun VACTERL (vertebral anormallikler, anal atrezi, kardiyak defekt, trakeoözofageal, böbrek ve ekstremiteler anormallikleri) spektrumunda olduğu bildirilmiştir.<sup>49</sup>

Etanersept ile doz ilişkili ya da birikici doza bağlı toksisite gösterilmemiştir.<sup>50</sup>

## Önlemler, İzleme

TNF- $\alpha$  inhibitörleri kullanılırken TBC öyküsü, malignite, demiyelinizan hastalıklar ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hasta popülasyonlarına özel dikkat gösterilmelidir. Etanersept, sepsisli hastalarda kontrendikedir.<sup>1,2</sup>

## Ciddi Enfeksiyonlar

Etanersept kullanan hastalarda ciddi enfeksiyon (bakteriyel, viral, mantar ve parazit) riski artmıştır.<sup>2</sup> Antibiyotik gerektiren klinik tablolarda, üst solunum yolu enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu ve viral enfeksiyon durumlarında etanersept tedavisine geçici olarak ara verilmelidir. Ciddi veya fırsatçı enfeksiyonu olanlarda tamamen kesilmeli ve sistemik veya lokalize aktif enfeksiyonu olan hastalarda da başlatılmamalıdır.<sup>1,17</sup>

## Fırsatçı Enfeksiyonlar

Etanersept tedavisi alan hastalarda invaziv fungal enfeksiyonlar lokalize enfeksiyondan ziyade dissemine olarak görülebilir. Endemik mikoz bölgelerinde bulunan hastalarda

şüphe halinde bile tanı netleşene kadar ampirik antifungal tedavi önerilmektedir. Ayrıca histoplazmozisi olan hastalarda antijen ve antikor testinin negatif olabileceği de akılda tutulmalıdır.<sup>1</sup>

## Tüberküloz

Etanersept tedavisi alan hastalarda, latent TBC reaktivasyonu riski, monoklonal antikor TNF- $\alpha$  inhibitörlerinden (adalimumab, infliksimab) daha düşük olmasına rağmen hem TBC reaktivasyonu hem de yeni infeksiyon bildirilmiştir.<sup>51</sup> Bu nedenle hastalar tedavi öncesi latent TBC açısından değerlendirilmeli ve tedavi sırasında da periyodik taranmalıdır. TNF- $\alpha$  inhibitörleri kullanırken yapılan taramalarda "saflaştırılmış protein türevi, tüberküloz deri testi" (PPD) ile yanlış negatiflik olabileceği bu nedenle yanlış pozitiflik riski taşısa da Quantiferon ile test yapılmasının daha güvenli olduğu bildirilmiştir.<sup>52,53</sup> FDA tarafından, etanersept kullanılacak hastalarda, BCG aşısı öyküsü olsa bile PPD testinde 5 mm veya daha fazla indürasyon olması pozitif sonuç kabul edilir.<sup>1,2</sup> Etanersept 1-2 aylık latent TBC tedavisinden sonra başlatılabilir, ancak profilaktik tedaviye rağmen TBC reaktivasyonu olasılığı kalır.

Aktif veya latent bir TBC öyküsü olup uygun tedavinin tamamlandığı belirsiz ise, tarama testleri negatif olsa bile TBC infeksiyonu için risk faktörleri varsa yine anti-TBC tedavisi verilmelidir. Herhangi bir soru veya tereddüt durumunda bir göğüs/infeksiyon hastalıkları uzmanına danışılmalıdır.<sup>1,2</sup>

## Maligniteler

Etanersept için FDA etiketi, TNF- $\alpha$  inhibitörü kullanan hastalarda lenfoproliferatif malignite, melanoma ve melanoma dışı deri kanseri için önlem tanımlasa da, OBSERVE-5 çalışması, etanersept kullanan hastalarda genel popülasyona göre malignitenin artmadığını göstermiştir.<sup>13</sup> Ancak FDA'nın advers ilaç olayları ve bildirimleri sistemindeki verilerine dayanan çalışmada sertolizumab pegol dışındaki diğer TNF- $\alpha$  inhibitörleri (etanersept, adalimumab, infliksimab, golimumab) ile melanoma riskinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptanmıştır.<sup>54</sup> Bütün hastaların düzenli olarak deri muayeneleri yapılmalı ve deri kanseri öyküsü olan hastalarda önlem alınmalıdır.

Psoriasis hastalarında Hodgkin lenfoma ve kutane T-hücreli lenfoma riski artmıştır.<sup>50</sup> OBSERVE-5 çalışmasında etanersept kullanan psoriasisli hastalarda gözlenen lenfoproliferatif malignite oranları, biyolojik olmayan sistemik oral ilaç alanlarla benzer bulunmuştur.<sup>13</sup>

Etanersept tedavisi alan psoriasis hastalarında yapılan çalışmalarda melanoma dışı deri kanserinin görülme sıklığı hafif artmıştır. Özellikle öncesinde ve birlikte biyolojik dışı sistemik tedaviler ve immünoşüpresif kullananlarda bu risk daha yüksek bulunmuştur.<sup>50</sup>

## Konjestif Kalp Yetmezliği, Kardiyovasküler Hastalık

New York Kalp Cemiyeti'nin KKY sınıflamasına göre sınıf-3 veya sınıf-4 KKY tanısı alan veya %50'den az ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda etanersept tedavisinden kaçınılmalıdır. Sınıf-1 ve sınıf-2 semptomları olan hastalarda ise ekokardiyografi yapıldıktan sonra değerlendirilmelidir. KKY'li hastalarda etanersept başlandıktan sonra kötüye giden semptomlar olması ya da yeni başlayan KKY olması durumunda ise etanersept kesilmelidir.<sup>1,2</sup> Ancak anti-TNF dışında tedavi seçeneğinin olmadığı hayati durumlarda FDA tarafından önerilen anti-TNF dozlarının üzerine çıkılmaması ve hastanın yakından takip edilerek kullanılması gerektiği belirtilmektedir.<sup>55</sup>

Psoriasisli hastalarda, majör advers kardiyovasküler olay olarak tanımlanan miyokard enfarktüsü (ME), inme veya kardiyovasküler ölüm riski artmıştır.<sup>56</sup> TNF inhibitör tedavisi, sistemik inflamasyonu azaltarak kardiyovasküler riski azaltma potansiyeline sahiptir. Wu ve ark.<sup>57</sup> 8845 hastayı kapsayan retrospektif kohort çalışmalarında anti-TNF kullananlar ile kullanmayanları karşılaştırmışlar, anti-TNF alanlarda ME riskinde topikal tedavi edilenlere kıyasla anlamlı derecede azalma varken diğer sistemik ilaçlar ya da fototerapi alanlarla farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Beş yıllık bir Danimarka takip çalışması, TNF inhibitörleri veya metotreksatla tedavi edilen hastalarda diğer tedavilere (interlökin-12/23, siklosporin, retinoidler) kıyasla kardiyovasküler hastalık riskinde anlamlı bir azalma tespit etmiştir.<sup>58</sup> Ancak, TNF inhibitör tedavisi alan hastalarda ME riskinin azalmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu açıdan daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Ulusal Psoriasis Derneği, kardiyovasküler hastalık riski açısından her 2 yılda bir kan basıncı, nabız, vücut kitle indeksinin ölçülmesini, her 5 yılda bir açlık kan glukozu ve lipid seviyelerinin ölçülmesini ve her muayenede ek risk faktörleri ve eklem durumunun değerlendirilmesini önerir.<sup>59</sup>

## Hepatit B Virüsü Reaktivasyonu

TNF'nin hepatit B'de viral klirensi artırdığı düşünülmektedir. Etanersept tedavisi alan bir hastada hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonu geliştirse, fatal risk nedeniyle etanersept hemen kesilmeli ve antiviral tedavi yapılmalıdır.<sup>1,2</sup> Hastalar etanersept tedavisi kesildikten sonraki altı ay boyunca HBV enfeksiyonu belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Reaktivasyon riski olan hastalarda karaciğer fonksiyon testleri, HBV antijenleri ve HBV DNA kontrolleri yapılmalıdır. HBV taşıyıcılarının etanerseptle birlikte antiviral kullanılarak tedavisi veya reaktif HBV enfeksiyonunun kontrolünden sonra etanersept tedavisinin devamı konularında kesin bilgi bulunmamaktadır.<sup>1,2,19</sup>

## Nörolojik Olaylar

Kendisinde veya birinci derece akrabalarında merkezi sinir sistemi demiyelinizan bozuklukları (multipl skleroz, optik nörit) veya periferik demiyelinizan hastalıklar

(Guillain-Barré sendromu) olan hastalarda etanersept tedavisine başlanmamalıdır. Alzheimer'lı hastalarda yapılan bir çalışmada 50 mg/hf dozun iyi tolere edildiği gözlenmiştir.<sup>60</sup>

### Hematolojik Olaylar

TNF- $\alpha$  inhibitörü kullanımıyla izole aplastik anemi, pansitopeni, izole lökopeni ve trombositopeni olguları bildirilmiştir. Solukluk, kolay kanama, persistan ateş varlığında neden ortaya çıkarılana kadar tedaviye ara verilmelidir.<sup>1,3</sup>

### Alerjik Reaksiyonlar

Etanersept kullanımı ile alerjik reaksiyon gelişim riski %2'den azdır.<sup>1</sup> Önceden doldurulmuş etanersept şırıngasının üst kapağı lateks içerdiğinden, lateks duyarlı hastalarda önlem alınmalıdır.<sup>2</sup>

### İmmünojenisite, Otoimmünite

Etanersept tedavisi sırasında ilaca karşı antikor (immünojenisite) gelişim oranı, 208 hastalık bir çalışmada 33 hastada (%15,9) bildirilmiş, ancak hiçbirinde nötralizan antikor saptanmamıştır.<sup>61</sup>

Etanersept tedavisi alan 45 hastanın %26,7'sinde ANA, ENA, anti-dsDNA gibi otoantikörler olduğu bildirilmiştir. Ancak etanerseptin tetiklediği lupus benzeri sendrom veya otoimmün hepatit çok nadirdir (<%0,1). Otoantikör gelişiminin önemi henüz netleşmemiştir, olası bir tedavi başarısızlığının işareti olabileceği de öne sürülmüştür.<sup>62</sup>

### Şiddetli Alkolik Hepatit

Orta-şiddetli alkolik hepatiti olan ve etanersept tedavisi alan hastalarda plasebo alanlara kıyasla 6 aydan sonra istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek mortalite görülmüştür. Alkolik hepatiti olan hastalarda kullanımı uygun değildir.<sup>63</sup>

### İzleme

Etanersept tedavisinden önce ve tedavi sırasında yapılacak incelemeler genel biyolojik kullanım kuralları ile aynıdır. Özellikle takip konusunda kılavuzlar arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. **Tablo 1**'de Amerikan Dermatoloji Akademisi ve Ulusal Psoriasis Derneği'nin TNF- $\alpha$  inhibitörü tedavisi için izlem önerileri gösterilmiştir.<sup>18</sup>

Tedavi öncesinde TBC maruziyeti, kronik/tekrarlayan infeksiyonlar, malignite, nörolojik ve kardiyak öykü ve sistemlerin ayrıntılı incelemesi de dahil olmak üzere hastanın ayrıntılı bir öyküsü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır.<sup>2</sup> Başlangıçta, PPD (interferon-gama salınım testi, tüberkülin deri testine tercih edilir), karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, kan üre azotu, kreatinin, elektrolitler, C-reaktif protein, HIV, hepatit B ve

**Tablo 1. Amerikan Dermatoloji Akademisi ve Ulusal Psoriasis Derneği'nin tümör nekroz edici faktör- $\alpha$  inhibitörleri için izlem önerileri**

Tedavi başlangıcında	İzlemede
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tam kan sayımı</li> <li>- Tam metabolik profil</li> <li>- Akciğer grafisi</li> <li>- Latent tüberküloz taraması (PPD, T-spot ya da quantiferon)</li> <li>- Hepatit B ve C için serolojik testler (HBsAg, anti-HBs antikor, anti-HBc antikor ve anti-HCV antikor)</li> <li>- HIV testi</li> </ul>	<p><b>Parametreler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- İnfeksiyonlar için spesifik değerlendirme (örneğin; tüberküloz, histoplazmozis)</li> <li>- Deri kanseri taraması</li> <li>- Latent tüberküloz için yıllık test (PPD; T-spot ya da Quantiferon Gold)</li> <li>- Yıllık akciğer grafisi (dermatolog kararına bırakılır)</li> <li>- Tam kan sayımı ve tüm metabolik panel değerlendirmesinde kanıta dayalı öneri yoktur, hekimin kararına bırakılır (infliksımab hariç)</li> </ul> <p><b>Sıklık:</b> Tedavinin zamanı, yanıtı ve tolerabilitesine göre yılda 2 veya 4 defa</p>
PPD: Safılaştırılmış protein türevi	

hepatit C serolojisi, gebelik testi, tam idrar tahlili yapılmalıdır. Tedavi başladıktan sonra izlemede, anamnez, fizik muayene değerlendirmeleri yanı sıra tam kan sayımı, periyodik karaciğer fonksiyon testleri kontrolü ve yıllık PPD önerilir.<sup>2</sup>

Latent TBC için yapılan taramada hasta riskli ise Hastalık Kontrol Merkezi 300 mg/g isoniazid ile 6-9 ay ve/veya 600 mg/g rifampisin ile 4 ay tedavi önermektedir. Hasta 1-2 aylık profilaktik tedaviden sonra etanersept başlatılabilir.<sup>2</sup>

## Aşılar

Biyolojik tedaviye başlamadan önce yaşa uygun tüm aşıların, mevcut aşı kurallarına göre tamamlanması önerilir. Biyolojik olarak inaktif ya da ölü aşılar yapılabilir. Canlı aşılar (kızamık, kabakulak, kızamıkçık, varisella, zoster, intranazal grip vb.) için infeksiyon hastalıkları uzmanından da görüş alınmalıdır. Çünkü biyolojik kullananlarda canlı aşı uygulaması için farklı görüşler bulunmaktadır. Aşı öncesi ilacın 2-3 yarı ömrü kadar ya da 4 hafta önce biyolojik tedavinin kesilerek aşılandıktan 1-2 hafta sonra tekrar başlanması önerilebilir.<sup>19</sup> Etanersept kullanan hastalarda ise canlı aşılarla aşılamadan önce ilacın yarı ömrünün 4 katı (17 gün) süre beklenmesi de önerilmektedir.<sup>2</sup>

## Sonuç

Etanersept, orta ve şiddetli plak psoriasis tedavisinde etkili bir TNF- $\alpha$  inhibitörüdür. Uzun senelerdir kullanılması itibarıyla risk-yarar profili iyi tanımlanmış, özellikle çocuklarda

ve geriatrik yaş grubunda etkili ve güvenli sonuçlar elde edilmiştir. Psoriasis tedavisinde ilk kullanılan biyolojiklerden olmakla beraber, onaylanan ve pazarlanan farklı etki mekanizmalı biyolojiklerden sonra genellikle kıyaslamalı çalışmalarda deri üzerine klinik etkinliği daha zayıf bulunmuş ve son yıllarda bazı tedavi kılavuzlarında ikinci basamak biyolojik tedavi seçeneği olarak yer almıştır.<sup>64</sup> Etanersept, sistemik tedavi ya da fototerapi adayı olan hastalarda ve özellikle deri tutulumuna psoriyatik artrit eşlik ettiğinde etkili bir seçenek olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer TNF- $\alpha$  inhibitörlerine kıyasla TBC gibi ciddi infeksiyonlar için daha düşük bir risk taşır ve bu nedenle immünsüpresyon riski yüksek olanlarda daha pratik bir seçenek olabilir. Ayrıca yarı ömrünün kısa olması, aralıklı tedavi yapıldığında yani ilaç kesilip tekrar başlandığında etkisini büyük oranda koruması ve yüksek doz seçeneği bulunması da önemli avantajlarıdır. Ancak özellikle yüksek doz kullanımda (2X50 mg/hf) maliyetinin yüksek olduğu da unutulmamalıdır. Etanersept ile psoriyatik deri lezyonlarında optimal yanıt için genellikle sürekli tedavi gerekmektedir.<sup>1,18,19</sup>

## Kaynaklar

1. Enbrel (Etanercept) Label. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/103795s5503lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103795s5503lbl.pdf)
2. Reddy SP, Shah VV, Lin EJ, Wu JJ. Etanercept. In: Wu JJ, Feldman SR, Lewohl MG. Therapy for severe psoriasis. 1st ed. Elsevier; 2018. p. 83-96.
3. Goffe B, Cather JC. Etanercept: An overview. J Am Acad Dermatol. 2003;49:S105-11.
4. Arican O, Aral M, Sasmaz S, et al. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. Mediators Inflamm. 2005;24;2005:273-9.
5. Zhou H. Clinical pharmacokinetics of etanercept: a fully humanized soluble recombinant tumor necrosis factor receptor fusion protein. J Clin Pharmacol. 2005;45:490-7.
6. Korth-Bradley JM, Rubin AS, Hanna RK, Simcoe DK, Lebsack ME. The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers. Ann Pharmacother. 2000;34:161-4.
7. Nestorov I, Zitnik R, Ludden T. Population pharmacokinetic modeling of subcutaneously administered etanercept in patients with psoriasis. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2004;31:463-90.
8. Giunta A, Babino G, Ruzzetti M, Manetta S, Chimenti S, Esposito M. Influence of body mass index and weight on etanercept efficacy in patients with psoriasis: A retrospective study. J Int Med Res. 2016;44:72-5.
9. Esposito M, Mazzotta A, Saraceno R, Schipani C, Chimenti S. Influence and variation of the body mass index in patients treated with etanercept for plaque-type psoriasis. Int J Immunopathol Pharmacol. 2009;22:219-25.
10. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. N Engl J Med. 2003;349:2014-22.
11. Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, Elewski BE, Wang A, Jahreis A, Zitnik R. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. J Dermatolog Treat. 2006;17:9-17.
12. Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. Etanercept Psoriasis Study Group. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. Br J Dermatol. 2005;152:1304-12.



13. Kimball AB, Rothman KJ, Kricorian G, et al. OBSERVE-5: observational postmarketing safety surveillance registry of etanercept for the treatment of psoriasis final 5-year results. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:115-22.
14. Luger T, Schopf RE, Schwanke A, Langhammer S, Langhammer S, Meng T, Löschmann PA. An observational study to evaluate the long-term outcomes of treatment with etanercept in patients with plaque-type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1730-41.
15. Di Lernia V, Guarneri C, Stingeni L, et al. Effectiveness of etanercept in children with plaque psoriasis in real practice: a one-year multicenter retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2018;29:217-9.
16. Segaert S. Etanercept, improved dosage schedules and combinations in the treatment of psoriasis: an update. *J Inflamm Res.* 2009;2:29-36.
17. Boehncke WH, Brasie RA, Barker J, et al; European Dermatology Expert Group. European Dermatology Expert Group. Recommendations for the use of etanercept in psoriasis: a European dermatology expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:988-98.
18. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:2277-94.
19. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:1029-72.
20. Gordon K, Korman N, Frankel E, et al. Efficacy of etanercept in an integrated multistudy database of patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(3 Suppl 2):S101-11.
21. Bagel J, Lynde C, Tying S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:86-92.
22. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Kyrgidis A, Apalla Z, Ioannides D. Scalp psoriasis and biologic agents: a retrospective, comparative study from a tertiary psoriasis referral centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:2091-6.
23. Ortonne JP, Paul C, Berardesca E, et al. A 24-week randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of two doses of etanercept in nail psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013;168:1080-7.
24. Crowley JJ, Weinberg JM, Wu JJ, Robertson AD, Van Voorhees AS; National Psoriasis Foundation. Treatment of nail psoriasis: best practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol.* 2015;151:87-94.
25. Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:279-88.
26. Weisenseel P, Prinz JC. Sequential use of infliximab and etanercept in generalized pustular psoriasis. *Cutis.* 2006;78:197-9.
27. Esposito M, Mazzotta A, de Felice C, Papoutsaki M, Chimenti S. Treatment of erythrodermic psoriasis with etanercept. *Br J Dermatol.* 2006;155:156-9.
28. Sanchez IM, Sorenson E, Levin E, Liao W. The Efficacy of Biologic Therapy for the Management of Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7:425-46.
29. Bissonnette R, Poulin Y, Bolduc C, et al. Etanercept in the treatment of palmoplantar pustulosis. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:940-6.
30. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al; Etanercept Pediatric Psoriasis Study Group. Etanercept Pediatric Psoriasis Study Group. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2008;358:241-51.
31. Paller AS, Siegfried EC, Pariser DM, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:280-7.

32. Esposito M, Giunta A, Mazzotta A, et al. Efficacy and safety of subcutaneous anti-tumor necrosis factor-alpha agents, etanercept and adalimumab, in elderly patients affected by psoriasis and psoriatic arthritis: an observational long-term study. *Dermatology*. 2012;225:312-9.
33. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:27-40.
34. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356:385-90.
35. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, et al. H. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:319-26.
36. Puig L, López-Ferrer A, Laiz A. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:252-9.
37. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicenter trial. *BMJ*. 2010;340:147.
38. Lubrano E, Spadaro A, Marchesoni A, et al. The effectiveness of a biologic agent on axial manifestations of psoriatic arthritis. A twelve months observational study in a group of patients treated with etanercept. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:80-4.
39. Kircik LH. Topical calcipotriene 0.005% and betamethasone dipropionate 0.064% maintains efficacy of etanercept after step-down dose in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open label trial. *J Drugs Dermatol*. 2011;10:878-82.
40. Lebwohl MG, Kircik L, Callis Duffin K, et al. A randomized study to evaluate the efficacy and safety of adding topical therapy to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:385-92.
41. Calzavara-Pinton PG, Sala R, Arisi M, Rossi MT, Venturini M, Ortel B. Synergism between narrowband ultraviolet B phototherapy and etanercept for the treatment of plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2013;169:130-6.
42. Armstrong AW, Bagel J, Van Voorhees AS, Robertson AD, Yamauchi PS. Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol*. 2015;151:432-8.
43. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012;167:649-57.
44. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol*. 2008;158:1345-9.
45. Yamauchi PS, Lowe NJ. Cessation of cyclosporine therapy by treatment with etanercept in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:135-8.
46. AbuHilal M, Walsh S, Shear N. Use of Apremilast in Combination With Other Therapies for Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: A Retrospective Study. *J Cutan Med Surg*. 2016;20:313-6.
47. Girolomoni G, Feldman SR, Emery P, et al. Comparison of injection-site reactions between the etanercept biosimilar SB4 and the reference etanercept in patients with rheumatoid arthritis from a phase III study. *Br J Dermatol*. 2018;178:215-6.
48. Carman WJ, Accortt NA, Anthony MS, Iles J, Enger C. Pregnancy and infant outcomes including major congenital malformations among women with chronic inflammatory arthritis or psoriasis, with and without etanercept use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26:1109-18.
49. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol*. 2009;36:635-41.

50. Pariser DM, Leonardi CL, Gordon K, et al. Integrated safety analysis: short- and long-term safety profiles of etanercept in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:245-56.
51. Chiu YM, Tang CH, Hung ST, Yang YW, Fang CH, Lin HY. A real-world risk analysis of biological treatment (adalimumab and etanercept) in a country with a high prevalence of tuberculosis and chronic liver disease: a nationwide population-based study. *Scand J Rheumatol.* 2017;46:236-40.
52. Haddican MM, Koo JY. Is tuberculin skin testing reliable during anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy? A case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:195-7.
53. Saraceno R, Specchio F, Chiricozzi A, et al. Usefulness of QuantiFERON®-TB Gold test in psoriatic patients under treatment with tumour necrosis factor blockers. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14:151-6.
54. Nardone B, Hammel JA, Raisch DW, Weaver LL, Schneider D, West DP. Melanoma associated with tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: a Research on Adverse Drug events And Reports (RADAR) project. *Br J Dermatol.* 2014;170:1170-2.
55. Diamantopoulos AP, Larsen AI, Omdal R. Is it safe to use TNF- $\alpha$  blockers for systemic inflammatory disease in patients with heart failure? Importance of dosage and receptor specificity. *Int J Cardiol.* 2013;167:1719-23.
56. Bissonnette R, Kerdel F, Naldi L, et al. Evaluation of Risk of Major Adverse Cardiovascular Events With Biologic Therapy in Patients With Psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2017;16:1002-13.
57. Wu JJ, Poon K-YT, Channual JC, et al. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;148:1244-50.
58. Ahlehoff O, Skov L, Gislasen G, et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1128-34.
59. Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:168-77.
60. Butchart J, Brook L, Hopkins V, et al. Etanercept in Alzheimer disease: A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Neurology.* 2015 26;84:2161-8.
61. Langley RG, Kasichayanula S, Trivedi M, et al. Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Efficacy of Etanercept in Pediatric Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *J Clin Pharmacol.* 2018;58:340-6.
62. Pink AE, Fonia A, Allen MH, Smith CH, Barker JN. Antinuclear antibodies associate with loss of response to antitumour necrosis factor-  $\alpha$  therapy in psoriasis: a retrospective, observational study. *Br J Dermatol* 2010;162:780-5.
63. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1953-60.
64. Shah VV, Lee EB, Reddy S, Lin EJ, Wu JJ. Comparison of guidelines for the use of TNF inhibitors for psoriasis in the United States, Canada, Europe and the United Kingdom: a critical appraisal and comprehensive review. *J Dermatolog Treat.* 2018;29:586-92.

# PSORİASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

## C. SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### II. BİYOLOJİKLER

## 2. TNF- $\alpha$ İNHİBİTÖRLERİ

### 2.2. İNFLİKSİMAB

GONCAGÜL BABUNA KOBANER, ALGÜN POLAT EKİNCİ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

### Giriş

Biyolojik ilaçların 2000'li yılların başından itibaren psoriasis tedavisinde kullanılmaya başlanması, özellikle şiddetli ve dirençli olguların tedavisinde devrim niteliğinde yeni bir dönemin başlangıcı olmuştur. Bu grubun en eski üyelerinden biri olan infliksimab, tümör nekroz edici faktör- $\alpha$ 'yı (TNF- $\alpha$ ) inhibe ederek etki gösterir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından 2005'te psoriyatik artrit (PsA) tedavisinde, 2006'da ise konvansiyonel sistemik tedavilere yanıt vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği erişkin hastalarda orta-şiddetli kronik plak psoriasis tedavisinde onaylanmıştır. Crohn hastalığı, ülseratif kolit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi TNF- $\alpha$ 'nın aşırı üretimi ile seyreden diğer inflamatuvar hastalıkların tedavisinde de FDA onayı vardır.<sup>1-3</sup>

### Yapısı

İnfliksimab, rekombinant hücre kültüründe üretilen, şimerik (fare/insan) yapıda bir immünoglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikoru olup değişken kısımları fare kaynaklı, sabit kısımları ise insan IgG1 ve kappa kaynaklıdır. Moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 149,1 kDa'dır.<sup>3,4</sup>

### Etki Mekanizması

TNF- $\alpha$ , psoriasis patogeneğinde merkezi role sahip olan proinflamatuvar bir sitokindir. Psoriasisli hastaların aktif deri lezyonlarında ve serumlarında artmış miktarlarda bulunur.

İnfliksımab, TNF- $\alpha$ 'yı inhibe ederek ve TNF- $\alpha$  üreten hücrelerin miktarını azaltarak psoriasis patogenezindeki anahtar basamakları bloke eder. Böylece, endotelial hücre adezyon moleküllerinin gelişimini, vasküler değişiklikleri, antijen sunan hücrelerden ve T-hücrelerinden proinflamatuar sitokinlerin salınımını, keratinosit proliferasyonunu ve sinoviyal doku hasarını önler. Diğer biyolojikler gibi, selektif immünoşüpresifler grubunda sınıflandırılır.<sup>2-5</sup>

İnfliksımab, hem çözünebilir hem de membrana-bağlı (transmembran) TNF- $\alpha$ 'nın tüm formlarına yüksek spesifite ile bağlanmasına karşın, TNF-inhibitörlerinin bir diğer üyesi olan etanerseptin aksine, lenfotoksin- $\alpha$ 'ya (TNF- $\beta$ ) bağlanmaz. Antikor fazla olduğunda üç infliksımab molekülünün bir TNF trimerine, antijen fazla olduğunda ise bir infliksımab molekülünün iki farklı TNF trimerine bağlanabildiği gösterilmiştir.<sup>3</sup> TNF- $\alpha$  ile büyük ve stabil immün kompleksler meydana getirmesi, biyoaktif TNF- $\alpha$ 'nın infliksımaba bağlandıktan sonra tekrar ayrılmasını önler. Membrana-bağlı TNF- $\alpha$ 'ya yüksek afinite (avidite) ile bağlanabilmesinin kompleman lizisi, antikora bağlı selüler sitotoksiste ve apoptoz indüksiyonu gibi hücre yıkımına yol açan etkilerinden sorumlu olduğu ve klinik etkilerini desteklediği düşünülmektedir.<sup>2-5</sup>

## Farmakokinetik ve Metabolizma

Erişkinlerde, 3-20 mg/kg'lık tek doz intravenöz (İV) infliksımab infüzyonları sonrasında, alınan dozla ilacın maksimum serum konsantrasyonu arasında lineer bir ilişki görülmüştür. Kararlı durumdaki dağılım hacmi dozdan bağımsız bulunmuştur ve ilacın esas olarak vasküler kompartman içinde dağıldığını göstermiştir.<sup>4</sup>

İnfliksımabın medyan terminal yarılanma ömrü 7,7-9,5 gün olup eliminasyon süresi 6 aya kadar uzayabilmektedir. İlacın eliminasyon yolları belirlenmemiş, idrarda değişmeden atılan infliksımaba rastlanmamıştır. Dağılım hacmi ve eliminasyon açısından farklı yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığına sahip hasta grupları arasında temel bir farklılık bulunmamış olup şiddetli hepatik ve renal yetmezliği olan hastalarda fark olup olmadığı ise bilinmemektedir. Öte yandan, infliksımaba karşı antikor gelişimi ilacın eliminasyonunu artıran bir faktördür. Tek seferde 20 mg/kg'a varan dozlarda direkt toksik bir etki görülmemiştir.<sup>4,5</sup>

## Doz ve Tedavi Şeması

İnfliksımab, 100 mg'lık flakonlarda steril, beyaz, liyofilize (dondurularak kurutulmuş) toz halinde bulunur. Buzdolabında 2-8 °C arasında saklanması önerilir. Her flakon 10 mL steril enjeksiyonluk su ile sulandırıldıktan sonra, hazırlanan çözeltinin tamamı serum fizyolojik (sodyum klorür %0,9) ile 250 mL'ye sulandırılır ve steril, non-pirojen ve protein bağlayıcı özelliği düşük bir filtre sistemiyle İV infüzyon şeklinde verilir. İnfüzyona başlama süresi, solüsyon hazırlandıktan sonra üç saati aşmamalıdır. Her infüzyonda uygulanacak

infiksimab dozu, hastanın kilosuna göre 5 mg/kg şeklinde hesaplanır ve iki saatlik infüzyonla verilir. İlaç dozunun tam olarak kiloya göre ayarlanabilmesi, özellikle obez hastaların tedavisinde önemli bir avantaj sağlamaktadır. Hastaların infüzyon sırasında ve infüzyondan sonraki 1-2 saat boyunca, infüzyon reaksiyonları açısından yakından takip edilmesi önerilmektedir.<sup>3-5</sup>

Psoriasisdeki tedavi protokolü 0., 2., ve 6. haftalarda uygulanan indüksiyon tedavisini takiben, 8 haftada bir tekrarlanan aralıksız idame tedavi şeklindedir. Daha uzun infüzyon aralıkları, infliksimaba bağlı antikor oluşumuna yol açabileceği için önerilmez. Yetersiz klinik yanıt alınan hastalarda infüzyon aralıkları 6 haftaya kısaltılabilir.<sup>4-6</sup>

### **Psoriasisde Etkinlik - Önemli Klinik Çalışmalar ve Gerçek Yaşam Verileri**

İnfiksimab, psoriasis tedavisinde en uzun süredir kullanılan ve en fazla veriye sahip olan biyolojik ilaçlardan birisidir.

SPIRIT çalışması, infliksimab indüksiyon tedavisinin şiddetli plak psoriasisdeki etkinliğini araştıran çok-merkezli, çift-kör, plasebo-kontrollü bir faz 2 klinik çalışmadır.<sup>7</sup> Daha önce fototerapi veya sistemik tedavi almış, en az 6 aydır orta-şiddetli plak psoriasis [Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ)  $\geq 12$  ve vücut yüzey alanı (VYA)  $\geq 10$ ] olan 249 hastaya 0., 2. ve 6. haftalarda sırasıyla 3 mg/kg infliksimab, 5 mg/kg infliksimab veya plasebo verilmiştir. Tedavinin ikinci haftasında PAŞİ 50 yanıtına ulaşan hastaların oranı bu üç grupta sırasıyla %34, %40 ve %4 olarak bulunmuştur. Tedavinin 10. haftasında PAŞİ 75 yanıtına ulaşan hastaların oranı, infliksimab kullananlarda plasebo kullananlara göre anlamlı derecede yüksek saptanmış ve bu üç grupta sırasıyla %72, %88 ve %6 olarak kaydedilmiştir.<sup>7</sup> SPIRIT çalışmasına katılan hastaların Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) skorlarında da plaseboya göre anlamlı düzelmeler gözlenmiştir.<sup>7,8</sup>

Sonuç olarak, SPIRIT çalışmasında infliksimab indüksiyon tedavisinin, psoriasisli hastaların çoğunda siklosporine benzer, diğer biyolojiklerden ise daha yüksek oranda bir etkinliğe sahip olduğu saptanmıştır.<sup>7,9-13</sup> Bu etkinliğin hızlı başlaması önemli bir özelliğidir. İnfiksimab 3 mg/kg kullananların yaklaşık olarak 1/3'ünde, 5 mg/kg kullananların ise yaklaşık olarak yarısında, başlangıç dozundan 4 hafta sonra PAŞİ'de en az % 75 oranında düzelme tespit edilmiştir.<sup>7</sup> Ayrıca, hastaların yaşam kalitesi üzerine olan olumlu etkisi, biyolojik tedavi alanlarda veya hastanede yatırılarak tedavi edilenlerde yapılmış diğer çalışmalardan daha yüksek bulunmuştur.<sup>7,14-17</sup>

Çok-merkezli, çift-kör, plasebo-kontrollü bir faz 3 klinik çalışma olan EXPRESS çalışmasında, infliksimab indüksiyon ve idame monoterapisinin orta-şiddetli plak psoriasisdeki etkinliği araştırılmıştır.<sup>18</sup> En az 6 aydır orta-şiddetli plak psoriasis (PAŞİ  $\geq 12$  ve VYA  $\geq 10$ ) olan, sistemik tedavi veya fototerapiye aday, ortalama bazal PAŞİ skoru 21 ölçülen toplam 378 hasta, infliksimab 5 mg/kg veya plasebo olacak şekilde

iki gruba randomize edilmiştir. İnfliksımab grubunda infüzyonlar 0., 2., 6. haftalarda ve sonra 46. haftaya kadar 8 haftada bir yapılmıştır. Plasebo grubuna ise 0., 2., 6., 14. ve 22. haftalarda plasebo infüzyonları yapıldıktan sonra, çift-kör şekilde infliksımaba geçilerek 24., 26., 30. haftalarda ve sonra 46. haftaya kadar her 8 haftada bir infliksımab 5 mg/kg verilmiştir. İnfliksımab alan hastalarda, tedavinin 10. haftasında PAŞİ 75 (%80) ve PAŞİ 90 (%57) yanıtı plasebo kullananlardan (PAŞİ 75 %3 ve PAŞİ 90 %1) anlamlı derecede yüksek saptanmış ve PAŞİ 75 yanıtının 24. haftada da korunduğu görülmüştür. Tedavinin 50. haftasına gelindiğinde ise PAŞİ 75 yanıtının %61'e, PAŞİ 90 yanıtının %45'e gerilediği saptanmıştır.<sup>18</sup>

Özet olarak, EXPRESS çalışması ile infliksımab tedavisinin, orta-şiddetli plak psoriasisde hızlı başlayan yüksek bir etkinliğe sahip olduğu ve 8 haftada bir 5 mg/kg infüzyon şeklinde yapılan idame tedavinin bu klinik yanıtı uzun süre koruyabildiği gösterilmiştir. Ayrıca, ilacın stabil serum konsantrasyonuna ulaşmasının ve ilaca karşı antikor gelişiminin, klinik yanıtın korunmasında önemli rol oynayan faktörler olduğu saptanmıştır.<sup>18</sup>

EXPRESS çalışmasına katılan hastalarda, infliksımab indüksiyon ve idame tedavisinin sağlıklıyla ilişkili yaşam kalitesi üzerine olan etkileri değerlendirildiğinde, tedavinin 10. haftasında hem DYKİ skorlarında hem de Kısa Form-36'nın fiziksel komponent, mental komponent ve sekiz alt boyutunun skorlarında, plasebo kullananlardakine göre anlamlı düzelmeler tespit edilmiştir. Hastaların yaşam kalitesi üzerine olan bu olumlu etkinin, idame tedavi ile 24. haftada da korunduğu görülmüştür.<sup>19</sup>

EXPRESS çalışmasına katılan hastaların üretkenlik düzeyleri 10 cm görsel analog skalası kullanılarak değerlendirildiğinde, infliksımab tedavisinin psoriasisli hastalarda üretkenliği anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir.<sup>20</sup>

EXPRESS 2 çalışması, infliksımabın orta-şiddetli plak psoriasisin idame tedavisinde, düzenli aralıklarla sürekli verilmesi ile ihtiyaç halinde aralıklı olarak verilmesi arasında etkinlik açısından fark olup olmadığını araştıran çok-merkezli, çift-kör, plasebo-kontrollü bir faz 3 klinik çalışmadır.<sup>21</sup> Bu çalışmada, infliksımab tedavisine yanıtın, 5 mg/kg dozunda ve sürekli idame tedavi alan hastalarda en yüksek oranda korunduğu gösterilmiş ve infliksımab tedavisi ile hızlı bir hastalık kontrolü sağlansa bile, tedaviye yanıtın korunması için düzenli bir idame tedavinin gerektiği ortaya konulmuştur.<sup>21</sup>

Orta-şiddetli plak psoriasisli hastalarda, infliksımab ve metotreksatın etkinlik ve güvenliklerini karşılaştıran randomize, aktif-kontrollü, açık uçlu bir klinik çalışma olan RESTORE1 çalışmasında, 868 metotreksat kullanmamış hasta, 3:1 oranında infliksımab 5 mg/kg (0., 2., 6., 14. ve 22. haftalarda) veya metotreksat 15 mg/hf (6. haftada PAŞİ'de görülen düzelmelerin %25'den az olması durumunda metotreksat 20 mg/hf) alacak şekilde randomize edilmiştir.<sup>22</sup> Tedavinin 16. haftasında PAŞİ 50'den az bir klinik yanıt

görülmesi durumunda, tedavi grupları arasında geçiş yapılmıştır. İnfliksımab kullanan hastalarda, tedavinin 16. haftasında PAŞİ 75 yanıtına ulaşanların oranı (%78), plasebo grubundakinden (%42) anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ayrıca, tedavinin 16. haftasında metotreksattan infliksımaba geçiş yapan hastalarda da 26. haftada benzer oranda (%73) PAŞİ 75 yanıtı alınmıştır. Advers olay insidansı iki grup arasında benzer bulunmuş olsa da ciddi ve şiddetli advers olay insidansının infliksımab grubunda hafif oranda daha yüksek olduğu görülmüştür.<sup>22</sup>

RESTORE1 çalışmasının uzantısı olan RESTORE2 çalışmasında, orta-şiddetli plak psoriasisde infliksımab idame tedavisinin sürekli veya aralıklı verilmesi arasında etkinlik ve güvenlik açısından fark olup olmadığı araştırılmıştır.<sup>23</sup> RESTORE1 çalışmasının 26. haftasında PAŞİ 75 yanıtına ulaşan hastalar, sürekli (8 haftada bir) veya aralıklı (PAŞİ'de görülen düzelmede %50'den fazla azalma olması durumunda) infliksımab 5 mg/kg idame tedavi gruplarına 1:1 oranında randomize edilmişlerdir. Tedavinin 52. haftasında PAŞİ 75 yanıtı, sürekli tedavi grubunda %80, aralıklı tedavi grubunda ise %47 olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın en önemli sonucu, ciddi infüzyon reaksiyonlarının aralıklı tedavi alanlarda (%4), sürekli tedavi alanlara (<%1) göre daha sık görülmüş olması ve bu nedenle aralıklı tedaviden kaçınılması gerektiğidir.<sup>23</sup>

Orta-şiddetli kronik plak psoriasisde, infliksımab ve etanerseptin etkinliğini ve güvenliğini karşılaştıran prospektif, randomize, kontrollü bir klinik çalışma olan PIECE çalışmasında, toplam 50 hasta infliksımab (5 mg/kg) veya etanersept (2x50mg/hf) gruplarına randomize edilmiştir.<sup>24</sup> PAŞİ 75 yanıtına ulaşanların oranı 12. haftada, infliksımab kullananlarda %76, etanersept kullananlarda %22, 24. haftada ise infliksımab kullananlarda %72, etanersept kullananlarda %35 olarak saptanmıştır. Yirmi dördüncü haftaya kadar infliksımabın etkisi daha hızlı ve yüksek bulunsa da uzun dönem verileri her iki ilaç arasında 48. haftada anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur. İki ilacın güvenlik verileri de birbirine benzer saptanmıştır.<sup>24</sup>

2017 yılında yayınlanan ve psoriasis tedavisinde kullanılan çeşitli biyolojikleri değerlendiren iki meta-analizde, infliksımabın kısa dönem tedavide en etkili, ancak en fazla advers olay oluşturma potansiyeline ve en düşük tolerabiliteye sahip biyolojiklerden biri olduğu bulunmuştur.<sup>25,26</sup>

İnfliksımabın psoriasis tedavisindeki etkinliğinin, gerçek yaşam verilerine dayanılarak değerlendirildiği çeşitli çalışmalar mevcuttur. Orta-şiddetli 62 psoriasis hastasının dahil edildiği bir çalışmada, PAŞİ'de görülen ortalama düzelme, tedavinin 6. haftasında %70, 14. haftasında %84,4, tedavide 1 yılı tamamlayan 19 hastada ise %92,16 olarak saptanmıştır. Ayrıca, PsA'lı hastaların hepsinin klinik semptomlarında ilk infüzyon sonrasında belirgin düzelme görülmüştür. Tırnak tutulumu olan hastaların %96'sında da anlamlı düzelme tespit edilmiştir.<sup>27</sup>



İnfliksımabın yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, DYKİ'de  $\geq 5$  puan düzelme görülen hastaların oranı, tedavinin 50. haftasında %64,0, tedaviye 98 hafta devam edenlerde %68,6 olarak saptanmıştır. Öte yandan, DYKİ 0 bulunan hastaların oranı, tedavinin 50. haftasında %37,6, tedaviye 98 hafta devam edenlerde %47,5 olarak kaydedilmiştir.<sup>28</sup>

Orta-şiddetli psoriasisde uzun dönem infliksımab tedavisini değerlendiren bir çalışmada da, 24. ve 52. haftalarda PAŞİ 75 yanıtı alınan hastaların oranları, EXPRESS ve EXPRESS 2 çalışmalarında görülen oranlarla uyumlu bulunmuş ve tedavinin en sık kesilme nedeninin etki kaybı olduğu görülmüştür. Kombinasyon tedavisi, obezite ve infüzyon reaksiyonları, tedavide kalımı etkileyen faktörler olarak tespit edilmiştir.<sup>29</sup>

İnfliksımab kullanan psoriasisli hastalarda uzun dönem (>12 ay) tedavide kalımı etkileyen faktörlerin araştırıldığı bir diğer çalışmada da, tedavi başlangıcında şiddetli hastalık (PAŞİ >12), psoriasisde erken dönemde (indüksiyon döneminden sonra) yüksek oranda silinme (PAŞİ 90 veya eşdeğer yanıt) ve metotreksat ile kombinasyon tedavisi, uzun dönem tedavide kalımı ve ilacın etkinliğinin devamını olumlu yönde etkileyen bağımsız faktörler olarak bulunmuştur.<sup>30</sup>

### Özel Klinik Tiplerde Etkinlik

İnfliksımab, psoriasisin özellikle şiddetli ve unstabil klinik tiplerinin tedavisinde, etkisinin hızlı ortaya çıkması ve yüksek etki gücü nedeniyle önemli bir tedavi seçeneği olarak yer almaktadır. Bu bağlamda, şiddetli ve unstabil eritrodermik psoriasisde, Ulusal Psoriasis Derneği [National Psoriasis Foundation (NPF)] tarafından ilk basamak tedaviler arasında önerilmektedir.<sup>31</sup> Monoterapi şeklinde kullanılabilirdiği gibi, metotreksat veya asitretin ile kombine de edilebilir. Kombinasyon tedavisinin uzun dönem etkinliği artırdığı düşünülmekle birlikte, bu konuda yeterli veri mevcut değildir.<sup>32,33</sup> Şiddetli ve unstabil akut generalize püstüler psoriasisde de NPF ve İngiliz Dermatologlar Birliği [British Association of Dermatologists, (BAD)] kılavuzlarında ilk basamak tedaviler arasında önerilmektedir.<sup>34,35</sup> Japonya'da, eritrodermik psoriasis ve generalize püstüler psoriasis tedavilerinde de onaylıdır.<sup>36</sup> Ayrıca, günümüzde generalize püstüler psoriasisin gebelik sırasında görülen nadir bir formu olarak kabul edilen gebeliğin püstüler psoriasis (impetigo herpetiformis) tedavisinde, özellikle konvansiyonel tedavilere dirençli, şiddetli ve unstabil olgularda, infliksımab ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>37-40</sup>

Hiperkeratotik palmoplantar psoriasisli 24 hastanın katıldığı randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, hastaların modifiye palmoplantar PAŞİ (m-PPPAŞİ) skorları değerlendirilmiştir.<sup>41</sup> İnfliksımab ile tedavi edilenlerde, 14. haftada m-PPPAŞİ 50'ye (%66,7) ve m-PPPAŞİ 75'e (%33,3) ulaşanların oranı plasebo grubundakinden daha yüksek bulunmuştur.<sup>41</sup> Palmoplantar tutulumu olan şiddetli plak psoriasisli beş

hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise hastaların ortalama m-PPPAŞİ skorlarında görülen düzelme, infliksimab tedavisinin 14. ve 30. haftalarında sırasıyla %27,69 ve %41,2 olarak ölçülmüştür.<sup>42</sup> Palmoplantar psoriasisde biyolojik tedavilerin etkinliğini değerlendiren bir sistematik derlemede, infliksimabın palmoplantar püstüler psoriasisdeki etkinliği orta derecede bulunmakla birlikte, palmoplantar püstüloz tedavisinde en etkili biyolojik olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>43</sup> Palmoplantar püstülozda infliksimab tedavisi ile başlangıçta hızlı ve dramatik bir düzelme sağlansa da sonrasında nüks görülebilmektedir.<sup>43</sup>

İnfliksimabın, psoriasisin tedaviye dirençli bir formu olarak kabul edilen tırnak psoriasis üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir. EXPRESS çalışmasında, tedavinin 10. ve 24. haftalarında ölçülen Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi (Nail Psoriasis Severity Index) skorlarında bazal değerlere göre görülen düzelme, infliksimab grubunda plasebo grubundakine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve tırnak psoriasisinde 24. haftada görülen düzelmenin genel olarak 50. haftada da korunduğu kaydedilmiştir.<sup>18</sup> Kanada ve Avrupa'dan toplam 11 uzman dermatoloğun yer aldığı bir uzlaşma raporunda, orta-şiddetli psoriasis hastalarındaki tırnak tutulumunun tedavisinde infliksimabın diğer biyolojiklerden daha fazla etkinlik ve güvenlik verisine sahip olduğu belirtilmiştir.<sup>44</sup> Tırnak psoriasisinin tedavisinde infliksimab, özellikle eşlik eden deri ve eklem tutulumunun varlığında önerilmektedir.<sup>45</sup>

Saçlı deri psoriasis olan ve çeşitli biyolojiklerle tedavi edilen toplam 145 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, infliksimab kullanan hastaların Psoriasis Saçlı Deri Şiddet İndeksi (Psoriasis Scalp Severity Index) skorlarında, tedavinin 4. haftasında ortalama %74 oranında bir azalma saptanmış ve infliksimab, saçlı deri psoriasis üzerine diğer TNF-inhibitörlerinden daha etkili bulunmuştur.<sup>46</sup>

### **Psoriyatik Artrit Etkinlik**

İnfliksimabın PsA tedavisindeki etkinliği, randomize, plasebo-kontrollü, çok merkezli, faz 3 klinik çalışmalar olan IMPACT (Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial) çalışmaları ile ortaya konulmuştur.<sup>47-50</sup>

IMPACT çalışmasında, hastalığı modifiye edici ilaçlara dirençli PsA hastalarında, 5 mg/kg infliksimab tedavisinin, artrit, daktilit ve entezit semptom ve bulgularını anlamlı derecede düzelttiği gösterilmiştir.<sup>47</sup> Bu hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 50. haftasındaki radyografi bulguları karşılaştırıldığında, infliksimabın PsA'daki yapısal hasarın progresyonunu da önlediği saptanmıştır.<sup>48</sup>

IMPACT 2 çalışması, 5 mg/kg infliksimab tedavisinin daktilit ve entezopatiyi de içeren aktif PsA'yı düzelttiğini ve bu yüksek klinik etkinliğin bir yıllık tedavi sonunda da korunduğunu göstermiştir.<sup>49,50</sup>

RESPOND çalışmasında, infliksimab ve metotreksat kombinasyon tedavisi ile metotreksat monoterapisinin etkinliği ve güvenliği 115 aktif PsA hastasında karşılaştırılmıştır.<sup>51</sup> İnfliksimab ve metotreksat kullanan hastalarda, 16. haftada Amerikan Romatoloji Derneği [American College of Rheumatology (ACR)] kriterlerine göre ACR20 yanıtına ulaşanların oranı %86,3 olup sadece metotreksat kullanan hastalardakinden (%66,7) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine bu grupta C-reaktif protein (CRP) seviyelerinde, daktilit, yorgunluk ve sabah tutukluğu süresinde anlamlı olarak daha fazla düzelme görülmüştür. İnfliksimab ve metotreksat kombinasyon tedavisi hastalar tarafından genel olarak iyi tolere edilmiştir.<sup>51</sup>

## Güvenlik

İnfliksimaba ait güvenlik kaygıları, genel olarak diğer TNF-inhibitörlerine benzer şekildedir. Tedavi sırasında infeksiyon (sepsis, invazif mantar infeksiyonları, fırsatçı infeksiyonlar, hepatit ve latent tüberküloz reaktivasyonu), malignite (lenfoma, melanom ve melanom dışı deri kanserleri), nörolojik hastalık (multipl skleroz ve diğer demiyelinizan hastalıklar), ilaca bağlı lupus benzeri sendrom, konjestif kalp yetmezliğinde (KKY) kötüleşme, gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonları ve karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükselme görülebilir.<sup>2</sup>

Orta-şiddetli psoriasisli hastalarda yapılan randomize klinik çalışmalarda, infliksimab tedavisinin en sık görülen yan etkileri üst solunum yolu infeksiyonları, baş ağrısı ve infüzyon reaksiyonları olarak bildirilmiştir.<sup>2,7,18,21</sup> Bu çalışmaların plasebo-kontrollü 16 haftalık dönemlerinin güvenlik verileri birlikte değerlendirildiğinde, infliksimab kullananların %71,6'sında, plasebo kullananların ise %59'unda en az bir advers olay geliştiği görülmüştür. En az bir ciddi advers olay görülenlerin oranı infliksimab (%2,8) ve plasebo (%2,4) gruplarında benzer saptanmıştır. İnfliksimab kullanan hastaların %32,5'inde en az bir infeksiyon, %10,2'sinde ise en az bir infüzyon reaksiyonu görülmüştür. Bu oranlar, plasebo alanlarda sırasıyla %27,8 ve %6 olarak bulunmuştur. İki hastada tüberküloz olmak üzere ciddi infeksiyonlar, malignite (primer olarak deri kanserleri), gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonları, ciddi infüzyon reaksiyonları ve KCFT'de yükselme bildirilen önemli advers olaylar arasındadır.<sup>52</sup>

Biyolojik veya biyolojik dışı tedaviler alan 12.095 psoriasis hastasının kayıt edildiği Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry verilerine göre, infliksimab tedavisinin Major Advers Kardiyovasküler Olay [Major Adverse Cardiovascular Event, (MACE)] olarak tanımlanan miyokard enfarktüsü, inme veya kardiyovasküler ölüm riskini artırmadığı gösterilmiştir.<sup>53</sup> Öte yandan, metotreksat dışı ve biyolojik dışı tedavilerle kıyaslandığında, infliksimab tedavisinin ciddi infeksiyon riskini artırdığı bulunmuştur.<sup>54</sup> Ayrıca, uzun süreli ( $\geq 12$  ay) anti-TNF tedavinin, psoriasisli hastalarda malignite riskini artırabileceği belirtilmiştir.<sup>55</sup>

Psoriasis hastalarında infliksimab tedavisinin güvenliğine ait gerçek yaşam çalışma verileri sınırlıdır. Orta-şiddetli 62 psoriasis hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, sekiz hastada (%12,9) infliksimab tedavisinin advers olaylar nedeniyle kesildiği görülmüştür.<sup>27</sup> Bu advers olaylar arasında, iki hastada şiddetli hipotansiyonu içeren ciddi infüzyon reaksiyonları, birer hastada ise solunum yolu enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, perikardit ve lupus benzeri sendrom, molluskum contagiosum ve genital siğil human papillomavirüs eksaserbasyonu, transaminazlarda yükselme ve ciddi hipertrigliseridemi saptanmıştır. İnfüzyon reaksiyonları hastaların %8'inde görülmüş ve çoğunda hafif-orta şiddetli olup infüzyon hızının azaltılması, infüzyona ara verilmesi ve sonraki infüzyonlardan önce premedikasyon uygulanması ile yönetilmiştir. Bildirilen diğer advers olaylar kreatin fosfokinaz düzeyinde yükselme, ürtikeryal vaskülit ve infüzyon sonrası yorgunluktur.<sup>27</sup>

Orta-şiddetli psoriasis olan 56 hastanın uzun dönem (ortalama 31,6 ay) infliksimab tedavisine ait gerçek yaşam verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, en sık görülen advers olaylar solunum yolu ve deri enfeksiyonları olup anti-nükleer antikor pozitifliği, transaminazlarda yükselme ve infüzyon reaksiyonlarına da sık rastlanmıştır.<sup>29</sup> Anti-nükleer antikor pozitifliği saptanan hastaların hiçbirinde ilaca bağlı lupus veya lupus benzeri sendrom gelişmemiştir. Hastaların %23'ünde, 15'i akut, üçü gecikmiş tipte olmak üzere toplam 18 infüzyon reaksiyonu (beşi şiddetli) görülmüştür. İnfüzyon reaksiyonları görülen 13 hastadan altısında etki kaybı, ikisinde infüzyon reaksiyonu, üçünde ise etki kaybı ve infüzyon reaksiyonu nedeniyle infliksimab tedavisi kesilmiştir. İlk defa infüzyon reaksiyonu görülme riskinin, tedavinin 18. ayından sonra çok düşük olduğu ve metotreksat ile kombinasyon tedavisinin infüzyon reaksiyonu ve anti-nükleer antikor gelişimini anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir. Tedavinin kesilmesine yol açan diğer advers olaylar arasında, birer hastada görülen akciğer kanseri ve diz protezi enfeksiyonu yer almıştır. Bir hastada büyük hücreli akciğer kanseri ve üç hastada melanom dışı deri kanseri (bir hastada bazal hücreli karsinom ve iki hastada skuamöz hücreli karsinom) olmak üzere toplam dört malignite bildirilmiştir. Melanom dışı deri kanseri görülen tüm hastalar, daha önce psoralen ve ultraviyole A (PUVA) tedavisi almış olan hastalardır.<sup>29</sup>

Özet olarak, infliksimabın gerçek yaşam güvenlik verilerine bakıldığında, orta-şiddetli psoriasisde infliksimab tedavisinin hastalar tarafından genel olarak iyi tolere edildiği ve güvenlik profilinin randomize klinik çalışmalara benzer olduğu görülmektedir. İnfliksimabla tedavi edilen hastalarda, enfeksiyonlar ve infüzyon reaksiyonları açısından özellikle dikkatli olunmalıdır.<sup>27,29</sup>

## Önlemler

İnfliksimab, fare proteinlerine ve ilacın içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen hipersensitivitesi olan hastalarda kullanılmamalıdır.<sup>3,4</sup>

Psoriasisde infliksimab tedavisinin riskleri değerlendirilirken hem hastalığın kendisine hem de daha önceki tedavilere bağlı riskler göz önüne alınmalıdır. İnfliksimab tedavisi planlanan her hasta, ayrıntılı bir anamnez, fizik muayene ve gerekli tetkikler ile biyolojik tedavi kontrendikasyonları açısından araştırılmalıdır. Malignite, tüberküloz, demiyelinizan hastalık ve KKY anamnezi olan hastalara özellikle dikkat edilmelidir. İnfliksimab, aktif tüberkülozlu ve sepsisli hastalarda kontrendikedir.<sup>2-4,56</sup>

Elektif cerrahi planlanan hastalarda infliksimab tedavisinin ne zaman kesilmesi gerektiğine hasta bazında, kar-zarar oranı göz önüne alınarak karar verilmelidir.<sup>6,57</sup> İnfeksiyon riskini en aza indirmek için infliksimabın majör cerrahiden 4-6 hafta (en az 4 yarılanma ömrü kadar bir süre) önce kesilmesi önerilmektedir.<sup>35</sup> Postoperatif dönemde infeksiyon veya başka bir kontrendikasyon yoksa yara iyileşmesinin durumuna göre uygun bir zamanda tedaviye tekrar başlanabilir.<sup>6,35</sup>

### Ciddi İnfeksiyonlar

İnfliksimab kullanan hastaların hastanede yatırılarak tedavi edilmeye, sepsis veya mortaliteye neden olabilecek ciddi infeksiyonlar açısından artmış risk taşıdığı yönünde FDA uyarısı mevcuttur.<sup>4</sup> Ciddi bakteriyel, viral, fungal ve paraziter infeksiyonlar ile fırsatçı infeksiyonlar görülebilmektedir. Geriatrik hastalarda, komorbiditesi olanlarda ve metotreksat veya sistemik kortikosteroidler gibi diğer immünoşüpresif ilaçların infliksimab ile birlikte kullanıldığı durumlarda bu risk daha da artmaktadır. İnfliksimab tedavisine sistemik veya lokal aktif infeksiyonu olan hastalarda başlanmamalı ve sistemik antibiyotik gerektiren infeksiyonlar sırasında ara verilmelidir. Ciddi veya fırsatçı infeksiyonlar sırasında ve sepsis gelişmesi durumunda tedavi tamamen kesilmelidir.<sup>2-6</sup>

### Fırsatçı İnfeksiyonlar

İnfliksimab tedavisi altında çok sayıda bakteriyel, mikobakteriyel, invazif fungal, viral veya paraziter fırsatçı infeksiyonlar görülebilmektedir. Bu infeksiyonlar lokal olmaktan çok disemine olma eğilimi gösterirler. Histoplazmoz, aspergilloz, koksidiomikoz, kandidiyaz, blastomikoz ve pnömosistoz gibi invazif fungal infeksiyonlar ile *Legionella* ve *Listeria* gibi fırsatçı patojenlere bağlı infeksiyonlar bildirilmiştir. Aktif infeksiyonu olan bazı hastalarda histoplazmoz için antijen ve antikor testlerinin negatif olabileceği unutulmamalıdır. Endemik mikoz bölgesinde bulunan, invazif fungal infeksiyonlar için risk taşıyan ve semptomu olan hastalara ampirik antifungal tedavi başlanması önerilmektedir.<sup>2,4</sup>

### Tüberküloz

İnfliksimab kullanan hastalarda hem latent tüberküloz aktivasyonu hem de yeni infeksiyon riski artmış olup disemine veya ekstrapulmoner tüberküloz görülebilir. Bu durum, özellikle

ülkemiz gibi tüberkülozun endemik olduğu ülkeler için ayrıca önemlidir. İnfliksımab başlanacak olan her hasta, aktif veya latent tüberküloz enfeksiyonu açısından anamnez, fizik muayene, akciğer grafisi, tüberkülin deri testi (pürifiye protein derivesi, PPD) ve interferon gama salınım testi (interferon-gama salınım testi, tüberkülin deri testine tercih edilir) ile taranmalıdır. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşıları hastalar da dahil olmak üzere, PPD deri testinde  $\geq 5$  mm indürasyon saptanan hastalara 6-9 ay süreyle 300 mg/gün isoniazid ve/veya 4 ay süreyle 600 mg/gün rifampisin şeklinde profilaksi önerilmektedir. İnfliksımab tedavisine profilaktik tedavi başladıktan 1-2 ay sonra başlanabilir. Profilaktik tedavinin tüberküloz reaktivasyon riskini tamamiyle ortadan kaldırmadığı unutulmamalıdır. Bu nedenle hastalar, tedavi sırasında düzenli aralıklarla taranmalı, gerekli durumlarda bir göğüs/infeksiyon hastalıkları uzmanına konsülte edilmelidir.<sup>2-6,56</sup>

### **Hepatit B Virüsü Reaktivasyonu**

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunda, TNF'nin viral klerensi artırdığı düşünülmektedir. İnfliksımab ile tedavi edilen kronik HBV taşıyıcılarında HBV reaktivasyonu görülebilir. Bu nedenle tüm hastaların tedavi başlamadan önce HBV enfeksiyonu açısından KCFT, HBV yüzey antijeni [Hepatitis B surface antigen, (HBsAg)] ve HBV çekirdek antikoru [Hepatitis B core antibody, (anti-HBc)] ile taranması ve gerektiğinde bir gastroenteroloji uzmanına danışılması önerilmektedir. Yüksek riskli hastalar tedavi boyunca yıllık olarak ve tedaviden 6 ay sonrasına kadar HBV enfeksiyonu semptom ve bulguları açısından izlenmeli, KCFT ve serolojik testler (HBsAg ve anti-HBc) ile düzenli olarak takip edilmelidir. Tedavi sırasında HBV reaktivasyonu gelişirse infliksımab hemen kesilmeli ve antiviral tedavi başlanmalıdır. HBV taşıyıcılarında infliksımabın antiviral tedaviyle birlikte verilmesi veya reaktif olan HBV enfeksiyonunun kontrolünden sonra tekrar başlanması konularında net bir bilgi bulunmamaktadır.<sup>2,6,58</sup>

### **Karaciğer Enzimlerinde Yükselme ve Hepatotoksisite**

İnfliksımab kullanan hastaların serum alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz düzeylerinde genel olarak asemptomatik yükselmeler ( $>150$  U/L veya bazale göre  $\geq 2$  kat artış) bildirilmiştir.<sup>18,21</sup> İnfliksımab tedavisi sırasında görülen KCFT yükseklikleri genellikle HBV reaktivasyonundan veya karaciğer fonksiyon bozukluğundan bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle hastaların çoğunda yakın gözlem altında tedaviye devam edilebilir. Ancak, yüksekliklerin normalin üst sınırının  $\geq 5$  katı değerlere ulaştığı hastalarda ve/veya sarılık gelişenlerde infliksımab hemen kesilmelidir.<sup>3,4</sup> Nadiren de olsa pazarlama sonrası dönemde infliksımab kullanan hastalarda akut karaciğer yetmezliği, sarılık, hepatit ve kolestaz bildirilmiştir.<sup>4</sup>

## Malig niteler

İnfliksımab için lenfoma ve diğer malig niteler açısından FDA uyarısı mevcuttur.<sup>4</sup> Pazarlama sonrası dönemde infliksımab da dahil olmak üzere TNF-inhibitörleri ile tedavi edilen çocuklarda, adölesanlarda ve genç erişkinlerde (tedaviye başlangıç yaşı ≤18 olanlarda) malig nite gelişimi bildirilmiştir. Bu hastalarda görülen malig nitelerin yaklaşık yarısını lenfomalar (Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma) oluşturmuştur. Malig nite gelişimi ilk dozdan medyan 30 ay sonra ortaya çıkmıştır. Hastaların çoğu beraberinde immünosüpresif ilaçlar da kullanmıştır.<sup>4</sup> İnfliksımabın çeşitli endikasyonlarda yapılan klinik çalışmaları kombine edildiğinde, lenfoma görülen hastaların oranı genel toplumda beklenenden daha yüksek saptanmıştır. Öte yandan, özellikle yüksek düzeyde aktif hastalığı olan ve/veya immünosüpresif tedavilere kronik maruziyeti bulunan psoriasisli hastalarda lenfoma riskinin genel topluma göre artmış olabileceği unutulmamalıdır.<sup>4</sup> Pazarlama sonrası dönemde infliksımab ile tedavi edilen Crohn veya ülseratif kolit hastalarında, nadir görülen agresif ve fatal bir hepatosplenik T-hücreli lenfoma bildirilmiştir. Bu hastaların çoğu adölesan veya genç erişkin erkekler olup tümünde infliksımab ile birlikte azatioprin veya 6-merkaptopurin kullanımı da mevcuttur.<sup>2-4</sup>

Özellikle daha önce uzun süreli PUVA tedavisi almış veya siklosporin gibi immünosüpresif ilaçlarla tedavi edilmiş olan psoriasis hastaları, infliksımab tedavisi sırasında melanom dışı deri kanseri gelişimi açısından yakından izlenmelidir.<sup>2-4</sup>

TNF-inhibitörleri ile tedavi sırasında melanom ve Merkel hücreli karsinom gelişimi bildirilmiştir. Ancak, infliksımabın klinik çalışmalarında lenfoma ve melanom dışı deri kanseri haricindeki malig nitelerin (meme kanseri, kolorektal kanser ve melanom) oranı, genel toplumda beklenenden daha yüksek bulunmamıştır.<sup>4</sup> FDA'nın advers olay bildirim sistemi verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, TNF-inhibitörleri ile melanom gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olsa da anti-TNF tedavinin melanom gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı konusunda yeterli veri bulunmadığı ve ileri çalışmalara gerek olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>59</sup>

İnfliksımab tedavisine başlamadan önce her hasta ayrıntılı bir anamnez ve deri muayenesi ile değerlendirilmeli ve tedavi sırasında düzenli deri muayeneleri ile izlenmelidir. Deri kanseri açısından risk taşıyan hastalarda özellikle dikkatli olunmalıdır.<sup>2-4</sup>

## Hematolojik Olaylar

İnfliksımab alanlarda lökopeni, nötropeni, trombositopeni ve pansitopeni bildirilmiştir. Solukluk, kolay morarma, kanama veya devam eden ateş varlığında infliksımab tedavisine ara verilmelidir.<sup>2,4,60</sup>

## Konjestif Kalp Yetmezliği

Diğer TNF-inhibitörleri gibi infliksimab da New York Kalp Cemiyeti'nin (New York Heart Association) sınıflamasına göre sınıf 3 ve sınıf 4 KKY varlığında veya ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında olan hastalarda kullanılmamalıdır. Sınıf 1 ve sınıf 2 KKY varlığında ise ancak diğer tedavilerin kullanılmadığı durumlarda ve yakın izlem altında verilmeli, KKY semptomlarında kötüleşme ortaya çıkması durumunda infliksimab derhal kesilmelidir.<sup>2-4</sup>

## İmmünojenisite, Otoimmünite

İnfliksimab ile tedavi edilen hastalarda anti-nükleer antikor (sıklıkla geçici) ve *de novo* anti-çift sarmallı DNA (anti-double stranded DNA, anti-dsDNA) antikorlu gelişebilmektedir. Otoantikorlar genellikle düşük titrededir ve klinik semptomlarla birlikte değildir. Bu hastalarda tedaviye devam edilebilir. Öte yandan, hastaların %1'inden azında hemen hemen her zaman deriye sınırlı olan lupus benzeri sendrom gelişebilir. Bu hastalarda infliksimab tedavisi derhal kesilmelidir.<sup>3</sup>

İnfliksimab ile tedavi edilen psoriasis hastalarında anti-infliksimab antikor oluşumu da bildirilmiştir. İlaça karşı antikor pozitifliğinin ortalama PAŞİ skorlarında görülen düzelmede, kararlı serum infliksimab konsantrasyonlarında ve infliksimab tedavisine alınan klinik yanıtta azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnfliksimab tedavisine immünoşüpresif bir ilaç eklenmesinin ilaca karşı antikor oluşumunu azaltacağı düşünülmektedir.<sup>5,61</sup>

## İnfüzyon Reaksiyonları

İnfüzyon reaksiyonları, infüzyondan sonraki ilk 24 saat içinde ortaya çıkarsa akut, 1-14 gün içinde ortaya çıkarsa gecikmiş tip olarak sınıflandırılırlar. Akut reaksiyonların çoğu hafif ve orta şiddette olup pruritus, flushing, titreme, nezle-benzeri semptomlar, dispne, göğüste rahatsızlık hissi, hipotansiyon, hipertansiyon, miyalji, bulantı, ürtiker, baş ağrısı, döküntü ve sersemlik hissi şeklinde görülebilir. Anafilaktik reaksiyonlar (ürtiker, hipotansiyon, nefes darlığı, bronkospazm ve laringeal ödem) ve serum hastalığı benzeri gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonları (infüzyondan sonraki 1-14 gün içinde ortaya çıkan artralji ve/veya miyalji ile ateş ve/veya döküntü kombinasyonu) ise hastaların yaklaşık olarak %1'inde görülür. İlaça karşı antikor oluşumu infüzyon reaksiyonlarının ortaya çıkma riskini artırır. Aralıklı tedavi ve 8 haftadan uzun infüzyon aralıkları da infüzyon reaksiyonlarının görülme riskini artırmaktadır.<sup>3-5,62,63</sup>

Hafif ve orta şiddetteki infüzyon reaksiyonları infüzyon hızının azaltılması veya geçici olarak infüzyonun durdurulması ile yönetilebilir. Bu hastalarda anti-histaminikler, parasetamol/asetaminofen ve/veya sistemik kortikosteroidler ile premedikasyon



yapılabilir. Ayrıca, infliksimab tedavisine düşük doz metotreksat eklenmesi de ilaca karşı antikor oluşumunu azaltarak infüzyon reaksiyonu görülme riskini düşürür. Şiddetli hipersensitivite reaksiyonları görülen hastalarda infliksimab tedavisi tamamen kesilmelidir.<sup>3-5,62,63</sup>

## Multipl Skleroz ve Demiyelinizan Hastalıklar

TNF-inhibitörleri ile tedavi sırasında yeni ortaya çıkan demiyelinizan hastalıklar veya mevcut demiyelinizan hastalıklarda kötüleşme bildirilmiştir. Bu nedenle merkezi sinir sistemini (multipl skleroz, optik nörit) veya periferik sinir sistemini (Guillain-Barré sendromu) etkileyen demiyelinizan hastalığı olanlara infliksimab başlanmamalıdır.<sup>2-4,64</sup> Demiyelinizan hastalığı olanların birinci derece akrabalarında demiyelinizan hastalık gelişimi riski normal topluma göre yüksek olduğu için bu grupta daha dikkatli olunmalıdır.<sup>64</sup>

## Aşılar

Biyolojik tedavi sırasında canlı aşılar (kızamık, kabakulak, kızamıkçık, varisella, zoster, intranazal influenza vb.) kontrendikedir. İnaktif ya da ölü aşılar yapılabilir. Ancak biyolojik tedavi sırasında optimal antikor düzeylerine ulaşamayabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle yaşa uygun tüm aşıların biyolojik tedaviye başlanmadan önce tamamlanması önerilir.<sup>2,65</sup>

2017 BAD kılavuzunda, biyolojik tedavi alan hastalarda canlı aşı yapılmadan en az 6 ay önce (herpes zoster aşısından 12 ay önce) tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Genel olarak, canlı aşının yapılmasından 4 hafta sonra biyolojik tedaviye devam edilebilir.<sup>6</sup>

## İlaç Etkileşimleri ve Kombinasyon Tedavisi

İnfliksimab ile topikal kortikosteroidler ve vitamin D3 analogları gibi topikal tedaviler kombine edilebilir. İnfliksimabın diğer ilaçların metabolizması ile bilinen bir etkileşimi olmasa da bazı tedaviler ile kombinasyonu yan etki riskinde artışa yol açabileceği için önerilmemektedir. İmmünoşüpresif ilaçlarla birlikte kullanımı infeksiyon riskinde artışa yol açabilir. Öte yandan, özellikle şiddetli kronik plak psoriasis ve/veya PsA tedavisinde düşük doz metotreksat ile kombine edilmesi, ilaca karşı antikor oluşumunu azaltarak ve ilacın kararlı serum konsantrasyonunu yükselterek tedavinin uzun dönem etkinliğini artırabilir. Fumarik asit esterleri ile kombinasyonu immünoşüpresyon ve lenfopeni riskinde artışa yol açabilir. Abatasept ve anakinra ile birlikte kullanımı ciddi infeksiyon riskini artırdığı için önerilmemektedir.<sup>3-5,64</sup>

İnfliksimab tedavisine asitretin eklenmesi etkinliği artırabilir ve deride skuamöz hücreli karsinom gelişimi açısından risk taşıyan hastalarda faydalı olabilir. İnfliksimab ile

apremilast kombinasyonunun etkinliği arttırdığına dair sınırlı veri mevcuttur, ancak bu kombinasyonun uzun dönem güvenliği bilinmemektedir. Diğer TNF-inhibitörleriyle yapılmış çalışmalara dayanarak, infliksimabın da dar bant UVB tedavisi ile kombine edilebileceği düşünülmektedir.<sup>58</sup>

### **Gebelik ve Emzirme Sırasında Kullanım**

İnfliksimab kullanan doğurganlık çağındaki tüm kadın hastalara, tedavi süresince ve son infüzyondan 6 ay sonrasına kadar etkili kontrasepsiyon önerilmektedir. İnfliksimabın FDA gebelik kategorisi B'dir. İlk trimesterda transplasental geçişi olmadığı için konsepsiyon sırasında ve gebeliğin erken dönemlerinde kullanımı nispeten güvenli olarak kabul edilir. Öte yandan, transplasental geçişi gebelik boyunca lineer olarak artar ve üçüncü trimesterda maksimum düzeye ulaşır. Özellikle intrauterin geç dönemde ilaca maruz kalan bebeklerin kanında, doğumdan aylar sonrasına kadar kalarak immünoşüpresyon riskine yol açabilir.<sup>3-6,66</sup> Crohn hastalığı nedeniyle tüm gebeliği boyunca infliksimab kullanan bir annenin bebeğinde, 3 aylıkken yapılan BCG aşısından 6 hafta sonra BCG disseminasyonuna bağlı mortalite bildirilmiştir.<sup>67</sup> 2017 BAD kılavuzuna göre, gebeliğin 16. haftasından sonra biyolojik tedavi kullanan annelerin bebeklerinde, doğumdan sonraki ilk 6 ay tüm canlı aşılar (BCG ve rotavirüs) kontrendikedir.<sup>6</sup>

Tedavi sırasında gebe kalan bir hastada tedavinin devam edilip edilmeyeceğine, psoriasisin şiddeti ile uygun alternatif tedavi seçeneklerinin varlığı dikkate alınarak ve biyolojik tedavinin devamının veya kesilmesinin taşıdığı maternal/fetal riskler arasında kar-zarar dengesi gözetilerek, hasta bazında karar verilmelidir.<sup>6</sup>

İnfliksimabın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemekle birlikte, emziren annelerde kullanımı önerilmemektedir.<sup>2-4</sup>

### **Pediyatrik ve Geriatrik Psoriasisde Kullanım**

İnfliksimabın pediyatrik psoriasisdeki etkinliğini ve güvenliğini araştıran klinik çalışmalar mevcut değildir. Ancak, literatürde infliksimab ile başarıyla tedavi edilen şiddetli ve dirençli pediyatrik plak psoriasis ve generalize püstüler psoriasis olguları bildirilmiştir.<sup>68-70</sup>

Yaşları 65 ve 85 arasında değişen 27 geriatrik psoriasis hastasının değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, infliksimabın yaşlı hastalarda etkin, güvenilir ve iyi tolere edilen bir tedavi olduğu bulunmuştur.<sup>71</sup>

### **İzlem**

İnfliksimab tedavisinden önce ve tedavi sırasında yapılması gereken tetkikler genel olarak biyolojik tedavi prensipleri ile aynıdır. Tedavi öncesinde tüm hastalar tüberküloz maruziyeti, akut ve kronik/tekrarlayan enfeksiyonlar, malignite, nörolojik ve kardiyak hastalık açısından

ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile taranmalıdır. Tedavinin başında tam kan sayımı, KCFT, serum üre ve kreatinin, sedimentasyon, CRP, Human Immunodeficiency Virus (HIV), HBV ve HCV serolojisi, idrarda gebelik testi, tam idrar tahlili ve tüberküloz taramasına yönelik akciğer grafisi, PPD ve interferon gama salınım testi (interferon-gama salınım testi, tüberkülin deri testine tercih edilir) yapılması önerilmektedir. Tedavi sırasında ise her infüzyondan önce anamnez ve fizik muayene ile tam kan sayımı, KCFT, serum üre ve kreatinin, sedimentasyon ve tam idrar tahlili yapılması, tüberküloz taramasının ve hepatit serolojisinin de her yıl tekrarlanması önerilir.<sup>2,3,56,64</sup>

Hastalar infüzyon sırasında ve infüzyondan sonraki 1-2 saat boyunca infüzyon reaksiyonları açısından yakından takip edilmelidir. İnfüzyon reaksiyonlarının ve anafilaktik reaksiyonların acil tedavisinde kullanılan anti-histaminikler, sistemik kortikosteroidler ve adrenalin gibi ilaçlar ile hava yolunu açık tutmak için gerekli araçlar mutlaka hazır bulundurulmalıdır.<sup>3,4</sup>

## Güncel Psoriasis Tedavisindeki Yeri ve Sonuç

Psoriasisde kullanılan en eski biyolojiklerden biri olan infliksimab, etkisinin hızlı ortaya çıkması ve etkinliğinin yüksek olması nedeniyle günümüzde psoriasis tedavisinde hala önemli bir yere sahiptir. Ancak, bu dinamik alanda yeni biyolojiklerin geliştirilmesi ve onay almasıyla birlikte güncel psoriasis tedavi kılavuzları tarafından çok şiddetli hastalık varlığında veya diğer biyolojiklerin etkili olmadığı veya kullanılmadığı durumlarda tercih edilmesi önerilmektedir. Meta-analizlerde, psoriasis tedavisinde en etkili, ancak en fazla advers olay oluşturma potansiyeline sahip biyolojikler arasında bulunmuştur. En sık görülen advers olaylar infeksiyonlar ve infüzyon reaksiyonları olup infliksimab tedavisi ile ilgili önemli endişelerden biri de etki kaybına ve infüzyon reaksiyonlarına yol açabilen ilaca karşı antikor oluşumudur. Bu durumu önlemek için indüksiyon tedavisini takiben 8 haftalık aralıklarla sürekli idame tedavi önerilmektedir. Gerektiğinde doz aralıkları 6 haftaya kadar düşürülebilir veya tedaviye düşük doz metotreksat eklenebilir. İnfliksimabın FDA gebelik kategorisi B'dir ve emziren annelerde önerilmez. Pediyatrik psoriasis tedavisinde onaylı olmasa da özellikle şiddetli ve diğer tedavilere dirençli olgularda başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Geriatrik psoriasisde de etkili ve güvenilir bulunmuştur. Öte yandan, yaşlı hastalarda özellikle ciddi infeksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.<sup>2-6,24,25,58,64,68-71</sup>

## Kaynaklar

1. Mease P. Infliximab (Remicade) in the treatment of psoriatic arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2006;2:389-400.
2. Ni C, Reddy SP, Wu JJ. Infliximab. In: Wu JJ, Feldman SR, Lebwohl MG. *Therapy for severe psoriasis.* 1.st ed.: Elsevier; 2018. p.97-109.
3. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(Suppl 2):1-70.

4. Remicade (infiximab) Label. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/103772s5359lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103772s5359lbl.pdf)
5. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10(Suppl 2):1-95.
6. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol.* 2017;177:628-36.
7. Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Infiximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:534-42.
8. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, et al. Infiximab 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.
9. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis: results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med.* 1991;324:277-84.
10. Koo J. A randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and optimal dose of two formulations of cyclosporin, Neoral and Sandimmun, in patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998;139:88-95.
11. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet.* 2000;356:385-90.
12. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet.* 2003;361:1197-204.
13. Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med.* 2001;345:248-55.
14. Ellis CN, Mordin MM, Adler EY. Effects of alefacept on health related quality of life in patients with psoriasis: results from a randomized, placebo-controlled phase II trial. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:131-9.
15. Finlay AY, Salek MS, Haney J. Intramuscular alefacept improves health-related quality of life in patients with chronic plaque psoriasis. *Dermatology.* 2003;206:307-15.
16. Kurwa HA, Finlay AY. Dermatology in-patient management greatly improves life quality. *Br J Dermatol.* 1995;133:575-8.
17. Vensel E, Hillel T, Trent J, et al. Sustained improvement of the quality of life of patients with psoriasis after hospitalization. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:858-60.
18. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al; EXPRESS study investigators. Infiximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005;366:1367-74.
19. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Improvement in quality of life with infiximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;154:1161-8.
20. Reich K, Nestle FO, Wu Y, et al. Infiximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2007;17:381-6.
21. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infiximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:31.e1-15.
22. Barker J, Hoffmann M, Wozel G, et al. Efficacy and safety of infiximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011;165:1109-17.
23. Reich K, Wozel G, Zheng H, van Hoogstraten HJ, Flint L, Barker J. Efficacy and safety of infiximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of a randomized, long-term extension trial (RESTORE2). *Br J Dermatol.* 2013;168:1325-34.

24. de Vries AC, Thio HB, de Kort WJ, et al. A prospective randomized controlled trial comparing infliximab and etanercept in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis: the Psoriasis Infliximab vs. Etanercept Comparison Evaluation (PIECE) study. *Br J Dermatol.* 2017;176:624-33.
25. Gómez-García F, Epstein D, Isla-Tejera B, Lorente A, Vélez García-Nieto A, Ruano J. Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting the interleukin-23-T helper 17 pathway for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2017;176:594-603.
26. Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, et al. Quantitative evaluation of biologic therapy options for psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2017 Aug;137:1646-54.
27. Antoniou C, Stefanaki I, Stratigos A, et al. Infliximab for the treatment of psoriasis in Greece: 4 years of clinical experience at a single centre. *Br J Dermatol.* 2010;162:1117-23.
28. Shear NH, Hartmann M, Toledo-Bahena ME, et al. Health-related quality-of-life improvements during 98 weeks of infliximab therapy in patients with plaque-type psoriasis in real-world practice. *Qual Life Res.* 2016;25:2031-40.
29. Spertino J, Lopez-Ferrer A, Vilarrasa E, Puig L. Long-term study of infliximab for psoriasis in daily practice: drug survival depends on combined treatment, obesity and infusion reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:1514-21.
30. Magis Q, Jullien D, Gaudy-Marqueste C, et al. Predictors of long-term drug survival for infliximab in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;3:96-101.
31. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:655-62.
32. Takahashi MD, Castro LG, Romiti R. Infliximab, as sole or combined therapy, induces rapid clearing of erythrodermic psoriasis. *Br J Dermatol.* 2007;157:828-31.
33. Heikkilä H, Ranki A, Cajanus S, Karvonen SL. Infliximab combined with methotrexate as long-term treatment for erythrodermic psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005;141:1607-10.
34. Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:279-88.
35. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al ; (Chair of Guideline Group). British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009;161:987-1019.
36. Ohtsuki M, Terui T, Ozawa A, et al ; Biologics Review Committee of the Japanese Dermatological Association. Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2013 version). *J Dermatol.* 2013;40:683-95.
37. Adachi A, Komine M, Hirano T, et al. Case of generalized pustular psoriasis exacerbated during pregnancy, successfully treated with infliximab. *J Dermatol.* 2016;43:1439-40.
38. Ogrum A, Takci Z, Seckin HY, Cetin E. Treatment resistant impetigo herpeticiformis treated with infliximab. *Dermatol Ther.* 2019;32:e12839.
39. Sheth N, Greenblatt DT, Acland K, Barker J, Teixeira F. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with infliximab. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:521-2.
40. Puig L, Barco D, Alomar A. Treatment of psoriasis with anti-TNF drugs during pregnancy: case report and review of the literature. *Dermatology.* 2010;220:71-6.
41. Bissonnette R, Poulin Y, Guenther L, Lynde CW, Bolduc C, Nigen S. Treatment of palmoplantar psoriasis with infliximab: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1402-8.
42. Brunasso AM, Puntoni M, Delfino C, Massone C. Different response rates between palmoplantar involvement and diffuse plaque psoriasis in patients treated with infliximab. *Eur J Dermatol.* 2012; 22:133-5.

43. Sanchez IM, Sorenson E, Levin E, Liao W. The efficacy of biologic therapy for the management of palmoplantar psoriasis and palmoplantar pustulosis: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7:425-46.
44. Langley RG, Saurat JH, Reich K; Nail Psoriasis Delphi Expert Panel. Recommendations for the treatment of nail psoriasis in patients with moderate to severe psoriasis: a dermatology expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:373-81.
45. Crowley JJ, Weinberg JM, Wu JJ, Robertson AD, Van Voorhees AS. Treatment of nail psoriasis: best practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol*. 2015;151:87-94.
46. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Kyrgidis A, Apalla Z, Ioannides D. Scalp psoriasis and biologic agents: a retrospective, comparative study from a tertiary psoriasis referral centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:2091-6.
47. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum*. 2005;52:1227-36.
48. Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, et al. The infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1038-43.
49. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al; IMPACT 2 Trial Investigators. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1150-7.
50. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, et al ; IMPACT 2 Study Group. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:498-505.
51. Baranaukaite A, Raffayová H, Kungurov NV, et al; RESPOND investigators. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:541-8.
52. Reich K, Menter A, Plotnick M, Guzzo C, Li S, Gottlieb AB. Consistency of infliximab response across subgroups of patients with psoriasis: integrated results from randomized clinical trials. *Psoriasis Forum*. 2007;13:21-7.
53. Gottlieb AB, Kalb RE, Langley RG, et al. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:1441-8.
54. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015;151:961-9.
55. Fiorentino D, Ho V, Lebwohl MG, et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:845-54.e5.
56. Akyol M, Alper S, Atakan N, ve ark. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. *Türkderm - Arch Turk Dermatol Venerology*. 2016;50(Suppl 1):1-56.
57. Choi YM, Debbaneh M, Weinberg JM, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: perioperative management of systemic immunomodulatory agents in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:798-805.e7.
58. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1029-72.
59. Nardone B, Hammel JA, Raisch DW, Weaver LL, Schneider D, West DP. Melanoma associated with tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: a Research on Adverse Drug events And Reports (RADAR) project. *Br J Dermatol*. 2014;170:1170-2.
60. Vidal F, Fontova R, Richart C. Severe neutropenia and thrombocytopenia associated with infliximab. *Ann Intern Med*. 2003;139:W-W63.

61. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2014;170:261-73.
62. Puig Sanz L, Sáez E, Lozano MJ, et al; Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Reactions to infliximab infusions in dermatologic patients: consensus statement and treatment protocol. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:103-12.
63. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, et al. Infliximab-related infusion reactions: systematic review. *J Crohns Colitis.* 2015;9:806-15.
64. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:2277-94.
65. Wine-Lee L, Keller SC, Wilck MB, Gluckman SJ, Van Voorhees AS. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:1003-13.
66. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Pupco A, Koren G. Safety of infliximab use during pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2011;32:93-7.
67. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2010;4:603-5.
68. Luu M, Cordoro KM. The evolving role of biologics in the treatment of pediatric psoriasis. *Skin Therapy Lett.* 2013;18:1-4.
69. Saikaly SK, Mattes M. Biologics and pediatric generalized pustular psoriasis: an emerging therapeutic trend. *Cureus.* 2016;8:e652.
70. Arsiwala S. Infliximab: Efficacy in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79(Suppl 7):S25-34.
71. Chiricozzi A, Pavlidis A, Dattola A, et al. Efficacy and safety of infliximab in psoriatic patients over the age of 65. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:1459-62.

**PSORIASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ****C. SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ****II. BİYOLOJİKLER****2. TNF- $\alpha$  İNHİBİTÖRLERİ****2.3. ADALİMUMAB****GÜRSOY DOĞAN**

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Muğla, Türkiye

**Giriş**

Adalimumab, tümör nekroz edici faktör- $\alpha$ 'yı (TNF- $\alpha$ ) spesifik olarak bağlayan tamamı insan monoklonal immünglobulin G1 (IgG1) antikorudur. Fototerapi veya geleneksel sistemik tedavilere dirençli veya kontrendike olduğu orta-ağır şiddetli psoriasisli hastalarda endikedir.<sup>1,2</sup> Adalimumab ilk olarak romatoid artrit ve psoriyatik artrit (PsA) için geliştirilmiş olmasına rağmen psoriasisli hastaların deri lezyonlarında iyileşme olduğu görülmesi üzerine yapılan çalışmalar sonucunda, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi 2008 yılında orta ve şiddetli kronik plak psoriasis için kullanımına onay vermiştir. Ayrıca eritrodermik ve generalize (yaygın) püstüler psoriasisde de etkin olduğu bildirilmektedir.<sup>3</sup> Avrupa İlaç Ajansı da 2015 yılında topikal tedavilere ve fototerapiye cevap vermeyen dört yaş ve üzerindeki şiddetli kronik plak tip pediatrik psoriasisli hastaların tedavisi için onay vermiştir.<sup>4,5</sup>

**Etki Mekanizması**

TNF psoriasis patogenezinde anahtar rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerden birisidir. Adalimumab spesifik olarak TNF- $\alpha$  ile TNF- $\alpha$  hücre yüzey reseptörü olan p-55 ve p-75 ilişkisini bloke ederek TNF- $\alpha$ 'nın biyolojik aktivitesine engel olur. Adalimumab hem çözünür hem de membrana bağlı TNF- $\alpha$ 'yı bağlar. Ayrıca TNF reseptörlü mononükleer hücrelerde apoptozisi de indükler. Psoriasis ve PsA'nın patogenezi ile ilgili olarak adalimumab, serum sitokinlerinin salgılanması, inflamasyonun akut faz reaktanları, matris metaloproteazları, diğer kıkırdak ve sinovyum dönüşümü belirteçleri ve lökosit



göçünden sorumlu adhezyon moleküllerinin ekspresyonu gibi spesifik olayları da inhibe eder. Bu olayların inhibisyonunun, psoriyatik deri lezyonlarına neden olan epidermal hücre hiperproliferasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir.<sup>3,4,6</sup>

## Metabolizması

Adalimumab subkütan olarak alındıktan sonra yavaş absorbe olur. Serumdaki en yüksek konsantrasyonuna 5.5 günde (131 saat) ulaşır ve ortalama biyoyararlanım oranı %64'tür.<sup>6</sup> Adalimumab 40 mg dozda (0,5 mg/kg) alındıktan sonra ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 2 haftadır.<sup>6</sup> Proteoliz ile metabolize olurlar. Adalimumabın serum konsantrasyonlarında cinsiyet ve vücut ağırlığının bir etkisi yoktur.<sup>1</sup>

## Uygulama/Kullanım Şekli

Adalimumab 40 mg/0,8 mL ve 0,4 mL kullanıma hazır enjektör kalemi şeklinde bulunmaktadır. Subkütan enjeksiyon olarak karın veya uyluk bölgesine uygulanmaktadır. Her yeni enjeksiyon son enjeksiyon yerinden 3 cm uzağa yapılmalıdır. Psoriasis tedavisinde ilk uygulama 0. hafta 80 mg, 1 hafta sonra 40 mg indüksiyon şeklinde yapılır ve daha sonra 2 haftada bir 40 mg subkütan uygulama ile tedavi düzenli olarak sürdürülür.<sup>4,7</sup>

## Psoriasisdeki Kullanım Yeri

Adalimumab, geleneksel sistemik tedavilere ve fototerapiye cevap vermeyen orta-şiddetli psoriasis tedavisinde endikedir. Buna ek olarak, palmoplantar, tırnak, saçlı deri, püstüler ve eritrodermik psoriasisde de kullanılması önerilmektedir.<sup>8,9</sup>

Adalimumab ile yapılan çalışmalarda önerilen tedavi dozları ile 16. haftada PAŞİ 75 cevabı yaklaşık %70-80 arasındadır. Bu çalışmaların birinde plasebo ile birlikte metotreksatla da karşılaştırılmış ve daha etkili bulunmuştur.<sup>6</sup> Adalimumabın psoriasisdeki etkinliğini değerlendirmek için faz 3 çalışmalarına ayrıntılı olarak ele aldığımızda;

REVEAL adlı 1212 hastanın değerlendirildiği faz 3 çalışması 52 haftalık randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışmada, adalimumabın 0. haftada 80 mg, ardından 1. haftada 40 mg ve daha sonra her iki haftada 40 mg dozu plasebo ile karşılaştırılmıştır. Adalimumab grubunda 16. haftada PAŞİ 75 yanıtı %71'lik oranla plasebo grubundan (%7) belirgin derecede daha etkili bulunmuştur.<sup>10</sup> Aynı çalışmanın bir devamı olan ve tedavinin devam ettiği 840 hastadan oluşan uzun dönem etkinlik ve güvenlik çalışmasında (açık etiketli), 16. ve 33. haftalarda (sürekli cevap verenler) en az PAŞİ 75 yanıtı alan hastaların %76'sının 160 haftalık sürekli tedaviden sonra PAŞİ 75'i koruduğu saptanmıştır. Bu çalışmada 100. haftada PAŞİ 75, 90, 100 cevapları sırasıyla %83, %59, %33 iken, 160 haftada ise %76, %50 ve %31 olarak bildirilmiştir.<sup>11</sup>

CHAMPION adlı bir diğer faz çalışmasında 271 psoriasisli hastada adalimumab, metotreksat ve plasebo ile etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmanın

16. haftasında PAŞİ 75 cevabı adalimumabla %80, metotreksat ile %36 ve plasebo ile %19 olarak bulunmuştur. Ayrıca, adalimumabın etki başlangıcı metotreksat ile karşılaştırıldığında daha hızlı olduğu görülmüştür.<sup>12</sup>

BELIVE adlı çalışmada 730 hasta değerlendirilmiş, bunların 366'sı adalimumab ile birlikte topikal kalsipotriol+betametazon kullanmış, 364'ü ise sadece adalimumab kullanmıştır. Kombinasyon tedavisi ile çalışmanın ilk haftalarında PAŞİ 75 cevabına ulaşım daha fazla iken, 16. haftada her iki grupta benzer bulunmuştur. Tedavinin 16. haftasında, PAŞİ 75 cevabı, kombine tedavi kullananlarda %64,8, buna karşın sadece adalimumab kullananlarda %70,9 olarak bulunmuş ve aradaki farkın anlamlı olmadığı belirtilmiştir.<sup>13</sup>

Adalimumabın, saçlı deri, tırnak ve el-ayak lokalizasyonu olan psoriasisli hastalarda da etkili olduğu bildirilmektedir.<sup>5</sup> Palmopantar tutulumu olan kronik plak tip psoriasisli hastalarda adalimumab tedavisinin etkili olduğu ve iyi tolere edildiği görülmüştür. Plasebo kontrollü çalışmada tedavinin 16. haftasında tam veya tama yakın iyileşme adalimumab kullanan hastaların %31'inde, plasebo kullanan hastaların ise %4'ünde görülmüştür.<sup>14</sup> Saçlı deri ve tırnak psoriasisinde adalimumabın etkinliği BELIEVE çalışmasında değerlendirilmiştir. Bu çalışmada saçlı deri psoriasisinde adalimumab ile psoriasis saçlı deri şiddet indeksinde <4 yanıtı (PSSI <4) tedavinin 8. haftasında hastaların %76,5'inde, 16. haftada ise %77,8'inde görülmüştür.<sup>15</sup>

Tırnak tutulumu Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi (NAPŞİ) ile değerlendirilmiştir. Çalışmada tırnak matriksi ve tırnak yatağı ayrı ayrı değerlendirilmiş ve adalimumab tedavisi ile NAPŞİ'de belirgin düzelmeler olduğu gösterilmiştir. Tırnak matriksi NAPŞİ ortanca değerinde başlangıca göre azalma 8. haftada %5,6 ve 16. haftada %39,5 olarak saptanmıştır. Tırnak yatağı NAPŞİ değerinde bu oran 8. haftada %33,3, 16. haftada %60,0 olarak bulunmuştur.<sup>15</sup>

PsA orta-şiddetli formlarında adalimumab etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir. İki haftada bir 40 mg subkütan kullanımı ile 12 haftada American College of Rheumatology (ACR20) cevabı %58'dir.<sup>16</sup> Metotreksat ve adalimumab alan hastalar ile yalnız adalimumab kullanan hastalar karşılaştırıldığında ACR20, -50 ve -70 cevapları arasında farklılık görülmemiştir.<sup>3</sup>

### **Özel Kullanım Alanları (Gebelik/Laktasyon, Yaşlılık, Çocukluk)**

Adalimumabın gebelik kategorisi B'dir ve anne sütünden çok düşük seviyede atıldığı bildirilmiştir.<sup>1</sup> Doğurganlık çağındaki kadın hastalarda tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki 6 aya kadar gebe kalınmaması ve emzirilmemesi tavsiye edilmektedir.<sup>2</sup> Adalimumab kullanan annenin yenidoğanlarına, annenin aldığı son dozdan en az 5 ay sonrasına kadar canlı aşı yaptırılmamalıdır.<sup>7</sup>

Yaşlılarda eşlik eden hastalıklar ve kullanılan ilaçların fazla olmasına rağmen, adalimumaba alınan cevabın genç hastalara benzer olduğu bildirilmiştir.<sup>9,17,18</sup> Bununla birlikte Menter ve ark.<sup>17</sup> yaptıkları çalışmada hastaları 3 yaş grubuna ayırarak değerlendirmişler. Bu çalışmaya göre adalimumab ile tedavinin 16. haftasında PAŞİ 75 değeri yaşlı hastalarda (yaş >64 yıl; n=64) %61, 40-64 yaşları arasında %70 (n=455) ve 40 yaşından küçük hastalarda %74 (n=305) olarak saptanmıştır.

Avrupa'da şiddetli kronik plak tip psoriasisde 4 yaşın üzerindeki çocuklarda adalimumab kullanımına onay verilmiştir.<sup>7</sup> Topikal tedavilerin başarısız olduğu ve hastalığı kontrol etmek için sistemik tedavilere ihtiyaç duyulan şiddetli kronik plak tip psoriasisli çocuk ve adolesanlarda adalimumabın klinik olarak hastalık aktivitesini anlamlı olarak düzelttiği bildirilmektedir.<sup>6</sup> Çok merkezli 4-17 yaş grubu şiddetli psoriasisli hastalarda yapılan bir çalışmada, 16. haftada 0,8 mg/kg dozda adalimumab tedavisi ile PAŞİ 75 cevabı metotreksattan üstün bulunmuştur (%57,9 ve %32,4).<sup>19</sup>

## İlaç Etkileşimleri

İnterlökin-1 inhibitörü olan anakinra kullanan hastalarda etanersept kullanımı ile ciddi infeksiyon riskinde artış gözlenmiştir. Bu nedenle TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir.<sup>1,2</sup> Metotreksat kullanımı ile adalimumab klirensinde %44 azalma olmakla birlikte etkinliğinde azalma olmamaktadır.<sup>1</sup> Bütün biyolojik ilaçlarda olduğu gibi adalimumab tedavisi sırasında canlı aşılar kullanılmamalıdır.<sup>7,9</sup>

## İzlem

Adalimumab tedavisi başlanacak hastalar anamnez ve fizik muayenede, özellikle malignensiler, infeksiyonlar, konjestif kalp yetmezliği ve nörolojik hastalıklar yönünden değerlendirilmelidir. Psoriasis ile ilgili olarak PAŞİ, VYA gibi değerlendirmeler ve dermatoloji yaşam kalite ölçekleri yapılmalıdır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda risk varsa kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Bütün hastalarda rehberlerin önerisi tüberkülin deri testi, hepatit profili, karaciğer fonksiyon testleri ve tam kan sayımına tedavi öncesi ve sonrasında periyodik olarak bakılmasıdır.<sup>7,9</sup> **Tablo 1'**de Avrupa S3 rehberinde izlenmesi gereken yol özetlenmiştir. Avrupa rehberi bütün biyolojiklerin tedavi öncesi ve tedavi sırasında tüberküloz için ayrıntılı bir anamnez, fizik muayene ve hastanın durumuna göre akciğer grafisi, tüberkülin deri testi ve Quantiferon Tb gold analizi istemektedir. Aktif veya latent tüberküloz şüphesi veya öyküsü varsa akciğer grafisi çekilmelidir. Quantiferon Tb gold analizi pozitif olduğunda göğüs hastalıkları bölümünce değerlendirilmesi önerilmektedir. Tüberkülin deri testi <5 mm olan hastalarda, Quantiferon Tb gold analizi negatif ise hastanın tüberküloz öyküsü varsa göğüs hastalıkları uzmanınca değerlendirmesi gerekir. Tüberkülin deri testi 5-10 mm arasında ise, Quantiferon Tb

Tablo 1. Adalimumab tedavi öncesi ve sonrasında laboratuvar izlemi<sup>7</sup>

Parametre	Haftalık izlem			
	Tedavi öncesi	4	12	Her 3-6 ayda
Tam kan sayımı	X	X	X	X
Karaciğer enzimleri	X	X	X	X
Serum kreatinin	X	X	X	X
İdrar tetkiki	X	X	X	X
Gebelik testi (idrarda)	X			
CRP	X			
HBV/HCV	X			
HIV	X			

Bütün testler bütün hastalar için gerekli değildir. Hastanın öyküsü, riski ve klinik durumuna göre değişebilir ve ileri spesifik testlere de ihtiyaç duyulabilir.  
CRP: C-reaktif protein, HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü

gold analizi negatifse ileri tanı ve tedavi için göğüs hastalıklarına gönderilmelidir. Quantiferon Tb gold analizi negatif, tüberkülin deri testi >10 mm ise tedavi için göğüs hastalıklarınca değerlendirilmelidir.<sup>7</sup> Mümkünse tüberküloz için interferon-gama salınım testi (Quantiferon TB Gold) yapılmalı ve yıllık olarak tekrar edilmelidir.<sup>3</sup>

### Kontrendike Olduğu Durumlar

Bütün TNF- $\alpha$  inhibitörleri için geçerli olan aktif, ciddi infeksiyonlarda, tüberkülozda, canlı aşı yapılmışsa, demiyelinizan hastalık veya orta-şiddetli konjestif kalp yetmezliği varsa adalimumab kullanılmamalıdır.<sup>7-9</sup> Ayrıca ilaca bağlı hipersensitivite varsa da kullanımı kontrendikedir.<sup>8</sup> Bu konuda Avrupa rehberi önerisi **Tablo 2**'de verilmiştir.<sup>7</sup>

### Yan Etkileri

Adalimumab birçok hastada minimal yan etkiyle iyi tolere edilen bir ilaçtır. Adalimumabla ilgili en büyük endişe infeksiyon ve malignensidir.<sup>3</sup> En sık görülen yan etki, enjeksiyon yerine bağlı gelişenlerdir. Enjeksiyon yerinde eritem, kaşıntı, ağrı, kanama, ürtikaryel plak görülmektedir. Bu reaksiyonlar tedavinin ilk aylarında kendiliğinden gerilemektedir.<sup>2,6</sup> Bunu üst solunum yolu infeksiyonu, sinüzit, baş ağrısı ve döküntü izlemektedir. Özellikle sık görülen ülkelerde tüberküloz veya latent tüberküloz reaktivasyonu görülmektedir. Nadiren de olsa ilaca bağlı lupus ve lenfomada bildirilmiştir.<sup>7</sup>

Orta-şiddetli psoriasisli erişkin hastalarda adalimumabın uzun dönem güvenlik verilerinin incelendiği literatür verilerine dayalı bir çalışmada, 2009 yılına kadar 3.010

Tablo 2. Adalimumabın kontrendike olduğu durumlar<sup>7</sup>

Kesin kontrendikasyonlar	Rölatif kontrendikasyonlar
Aktif kronik hepatit B	Birlikte immünosüpresif tedavi
Aktif tüberküloz	Latent tüberküloz
Konjestif kalp yetmezliği (orta/ciddi-Sınıf 3/4)	Rekürren veya ciddi infeksiyon öyküsü
Gebelik/laktasyon	Lokalize infeksiyonlar
	İnfeksiyona predispoze durumlar
	Tüberküloz veya histoplazmozisin yaygın olduğu bölgelerde yaşamak
	Hastada sistemik lupus eritematozus veya multipl skleroz olması
	Canlı aşılar
	Hepatit C
	200 seanstan fazla PUVA tedavisi (özellikle siklosporin kullanımını takiben)
	Malignensiler ve lenfoproliferatif hastalıklar

hastada ve bundan sonraki dönemde 2015 yılına kadar 3.723 hastada görülen yan etkiler karşılaştırılmıştır. Bu iki dönem arasında ilaç güvenliği ile ilgili anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu değerlendirmeye göre en sık görülen yan etki nazofarenjit, üst solunum yolu infeksiyonu ve baş ağrısıdır. Bunu artralji, hipertansiyon, sinüzit, öksürük, sırt ağrısı ve orofarengeal ağrı takip etmektedir. Her iki dönem içinde yan etki oranı benzer olarak bildirilmiştir.<sup>20</sup> Nadir de olsa adalimumab tedavisi sırasında anafilaksi, anjiyoödem, fiks ilaç erüpsiyonu, ürtikeryal reaksiyonlar, nonspesifik ilaç reaksiyonları gibi hipersensitivite reaksiyonları görülebilir. Bu durumda adalimumab tedavisi hemen sonlandırılıp uygun tedavi başlanmalıdır.<sup>3</sup> Adalimumab tedavisi sırasında 3.723 hastada 210 allerjik reaksiyon bildirilmiştir (oran, 3,9/100 hasta yılı).<sup>20</sup>

Adalimumab kullanımı sırasında infeksiyonlar, malignensiler, fırsatçı infeksiyonlar, tüberküloz, konjestif kalp yetmezliği, alerjik reaksiyon, demiyelinizan hastalık ve lupus-benzeri reaksiyon gibi daha ciddi yan etkiler de bildirilmiştir.<sup>3</sup> Adalimumab tedavisi sırasında görülen ve özel takip gerektiren bu ciddi yan etkiler üzerinde biraz ayrıntılı durulması gerekmektedir.

İnfeksiyonlar; adalimumab alan hastalarda ciddi infeksiyon riski artmıştır. Bu nedenle antibiyotik ihtiyacı duyan hastalarda, ciddi veya fırsatçı infeksiyonlarda ilaç kesilmeli ve aktif infeksiyonlu hastalarda başlanılmamalıdır.<sup>3,9</sup> Adalimumab kullanan psoriasisli hastalarda uzun dönem güvenlik verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada 100 hasta

yılında insidans oranları ciddi infeksiyon için 1,8, tüberküloz için 0,3 ve fırsatçı infeksiyon için 0,02 olarak bildirilmiştir.<sup>20</sup> Ülkemizde TNF- $\alpha$  inhibitörü kullanan psoriasisli hastalarda tüberküloz oranı %1,08 olarak bildirilmiştir.<sup>21</sup> Adalimumab tedavisi alan hastalarda tüberküloz gelişimi ve latent tüberküloz reaktivasyonu riski arttığı için risk faktörlerine göre değerlendirilmesi yapılmalıdır. Tüberkülin deri testi 5 mm'nin üzerinde olan hastalarda verem aşısı olsa bile pozitif olarak kabul edilmektedir. Bu olgularda, adalimumab tedavisi, latent tüberküloz tedavisinden 1-2 ay sonra başlanmalıdır.<sup>3</sup> Blastomikoz, kandidiyaz, koksidiyomikoz, pnömosistit gibi fırsatçı infeksiyonlar lokalize infeksiyondan daha ziyade dissemine olabilirler ve tespit edildiğinde tedavi sonlandırılmalıdır.<sup>9</sup>

Malignensi; adalimumab kullanan psoriasisli hastalarda melanoma ve melanoma dışı deri kanserlerinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu artış özellikle PUVA, siklosporin, metotreksat ve immünoşüpresan tedavi alan hastalarda görülmüştür.<sup>3</sup> Adalimumabın uzun dönem güvenlik izleminde 2015 yılında 3.723 hastayı kapsayan çalışmada 33 hastada melanom dışı deri kanseri, 10 hastada melanoma ve 1 hastada lenfoma bildirilmiştir. Bu değerlere 100 hasta yılı ölçeğinde bakıldığında oranlar sırasıyla 0,6, 0,2 ve 0,02'dir.<sup>20</sup> TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin lenfoma gelişimini indüklediğini dair konu tartışmalıdır.<sup>9</sup> Etanersept ve infliksimab kullanan hastalarda tedavi kesildikten sonra lenfomalı olgularda iyileşme olmakla beraber, adalimumab kullanan psoriasisli hastalarda lenfoma oranında artışı destekleyen bir kanıt bulunamamıştır. Yine de özellikle malignensi öyküsü olan hastalarda daha dikkatli olunmalıdır.<sup>3</sup>

Kalp yetmezliği; TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin konjestif kalp yetmezliğindeki rolü tartışmalı olmasına rağmen, kontrollü çalışmalarda, TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin doz bağımlı olarak konjestif kalp yetmezliğinde prognozu kötü yönde etkilediği gösterilmiştir. Adalimumab, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda semptomların kötüleşmesi veya yeniden başlamasına neden olduğu için bu durumlarda kullanılmamalıdır. Özellikle konjestif kalp yetmezliği sınıf 3 veya 4 olan veya ejeksiyon fraksiyonu %50'den az olan hastalarda adalimumab kullanımından kaçınılmalıdır. Sınıf 1 veya 2 konjestif kalp yetmezliği tanısı alan hastalarda TNF- $\alpha$  inhibitörü başlamadan önce ekokardiyografik test yapılması tavsiye edilmektedir.<sup>3,7,9</sup>

Nörolojik hastalıklar; TNF inflamatuvar demiyelinizan hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle, periferik ve multipl skleroz gibi santral demiyelinizan hastalıklarda TNF- $\alpha$  inhibitörleri hastalığın alevlenmesine veya ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.<sup>7,9</sup> Bununla birlikte TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile demiyelinizan hastalıklar arasında nedensel bir ilişki kurulamamıştır.<sup>1</sup> Adalimumab ile yapılan faz 3 (5.204 hasta) ve faz 4 (6.059 hasta) çalışmalarında demiyelinizan hastalık bildirilmemiştir.<sup>22</sup> Olgu raporları ve olgu serilerinde sadece altı olgu bildirilmiştir.<sup>22</sup> Multipl skleroz öyküsü olan hastalarda TNF- $\alpha$  inhibitörleri kullanmaktan kaçınmak

tavsiye edilmektedir. Bunun yanı sıra birinci derecede akrabalarında demiyelizan hastalığı olanlarda genel popülasyonda olduğu gibi güvenle kullanılabileceği belirtilmektedir.<sup>22</sup> Avrupa S3 Rehberi'nin 2015 yılı güncellenmiş versiyonunda adalimumab kullanımının rölatif kontrendike olduğu durumlar içerisinde demiyelinizan hastalıklarla ilgili olarak sadece multipl sklerozu olan psoriasisli hastalar ifadesi yer almaktadır.<sup>7</sup>

İlaça bağlı lupus; TNF- $\alpha$  inhibitörü kullanımı anti-nükleer antikor (ANA) ve çift sarmal DNA antikorları (anti-dsDNA) oluşumuna neden olabilmektedir. Adalimumab tedavisi alan hastaların %12'sinde ANA ve %5,3'ünde anti-dsDNA pozitifliği bildirilmiştir. Bu orana rağmen ilaca-bağlı lupus gelişimi çok az hastada görülmüş ve tedavi kesildikten sonra iyileşme olduğu saptanmıştır.<sup>23</sup> ANA ve anti-dsDNA antikorlarının gelişmesi tedavinin başarısız olacağına bir göstergesi de olabilir.<sup>3</sup> Adalimumab tedavisi alan hastalarda lupus benzeri sendromun belirtileri görülürse, dolaşımda ANA varlığına bakılmalı ve tedavi kesilmelidir.<sup>3,9</sup>

Sonuç olarak, adalimumab orta-şiddetli kronik plak tip psoriasis ve PsA önemli bir sistemik biyolojik tedavi seçeneğidir. Bunun yanı sıra, şiddetli kronik plak psoriasisli olan 4 yaş üzeri çocuklar ve adölesanlarda da önemli bir sistemik tedavi alternatifidir.

## Kaynaklar

1. Mehlis S, Gordon KB. Tumor necrosis factor (TNF) inhibitors. In: Wolerton SE. Comprehensive Dermatologic Drug Therapy. 3rd ed. Elsevier; 2013.p.307-18.
2. Uzunçakmak TK, Akdeniz N. Biyolojik Tedavi Ajanları: Etanersept, İnfliksımab, Adalimumab. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics. 2014;7:90-101.
3. Reddy SP, Lin EJ, Shah VV, Wu JJ. Adalimumab. In: Wu JJ, Feloman SR, Lebwohl MG. Therapyfor Severe Psoriasis. Elsevier; 2016.p.111-26.
4. Atakan N. Adalimumab. Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerology. 2016;50(Suppl 1):40-2.
5. Wu JJ, Valdecantos WC. Adalimumab in Chronic PlaquePsoriasis: A ClinicalGuide. J DrugsDermatol. 2017;16:779-90.
6. Burness CB, McKeage K. Adalimumab: A Review in Chronic Plaque Psoriasis. Drugs. 2015;75:2119-30.
7. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2015;29:2277-94.
8. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. 2019;80:1029-72.
9. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Over view of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. 2008;58:826-50.
10. Menter A, Tyring SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol. 2008;58:106-15.
11. Gordon K, Papp K, Poulin Y, Gu YH, Rozzo S, Sasso EH. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: Results from an open-label extension study for patients from reveal. J Am Acad Dermatol. 2012;66:241-51.

12. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. Methotrexate vs. Placebo in patients with psoriasis (champion). *Br J Dermatol.* 2008;158:558-66.
13. Thaçi D, Ortonne JP, Chimenti S, et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: The believe study. *Br J Dermatol.* 2010;163:402-11.
14. Leonardi C, Langley RG, Papp K, et al. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Dermatol.* 2011;147:429-36.
15. Thaçi D, Unnebrink K, Sundaram M, Sood S, Yamaguchi Y. Adalimumab for the treatment of moderate to severe psoriasis: subanalysis of effects on scalp and nails in the BELIEVE study. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2015;29:353-60.
16. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: over view and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:851-64.
17. Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, Gu Y, Goldblum OM. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:448-56.
18. Grozdev IS, Van Voorhees AS, Gottlieb AB, et al; National Psoriasis Foundation. Psoriasis in the elderly: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:537-45.
19. Papp K, Thaçi D, Marcoux D, et al. Efficacy and safety of Adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and Adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:40-9.
20. Leonardi C, Papp K, Strober B, et al. Comprehensive long-term safety of adalimumab from 18 clinical trials in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2019;180:76-85.
21. Ergun T, Seekin D, Baskan Bulbul E, et al. The risk of tuberculosis in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *Int J Dermatol.* 2015;54:594-9.
22. Zhu TH, Nakamura M, Abrouk M, Farahnik B, Koo J, Bhutani T. Demyelinating disorders secondary to TNF-inhibitor therapy for the treatment of psoriasis: A review. *J Dermatolog Treat.* 2016;27:406-13.
23. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, Doria A, Meroni P, Sarzi-Puttini P. Autoimmunity and anti-TNF-alpha agents. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:559-69.



## PSORİASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### C. SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

#### II. BİYOLOJİKLER

#### 2. TNF- $\alpha$ İNHİBİTÖRLERİ

#### 2.4. SERTOLİZUMAB PEGOL

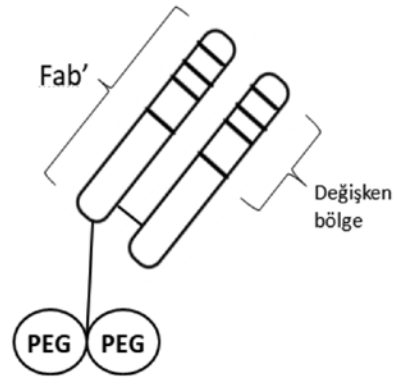
SELMA EMRE

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Ankara, Türkiye

Sertolizumab pegol (CZP), insan tümör nekroz edici faktör- $\alpha$ 'yı (TNF- $\alpha$ ) bağlayan ve nötralize eden, humanize monoklonal antikorun antijen bağlayan fragment antijen binding (Fab) parçası ile iki polietilen glikol (PEG) molekülünün birleştirilmiş halidir. CZP, Fc içermeyen, PEG'illenmiş ilk anti-TNF tedavi seçeneğidir. Crohn hastalığı, romatoid artrit, ankilozan spondilit, psoriyatik artrit ve kronik plak tip psoriasis endikasyonlarında onaylıdır.<sup>1</sup>

#### Yapısı

Sertolizumab, insan immüoglobulin (Ig) Fab parçasına, murin monoklonal antikorundan türetilmiş, kısa, hiperdeğişken bir bölgenin eklenmesi ile oluşturulmuştur. *In vivo*, Fab'nin farmakokinetik dayanıklılığı sınırlıdır. TNF- $\alpha$  bağlanma bölgesinden uzak bir pozisyonunda, bölgeye özgü 40 kDa PEG eklenmesiyle, üretilen Fab parçasının dayanıklılığı ve yarı ömrü belirgin şekilde artırılmıştır. Bu yönüyle diğer TNF- $\alpha$  inhibitörlerinden farklı yapısal bir özelliğe sahiptir (**Şekil 1**). Diğer TNF- $\alpha$  inhibitörlerinden bir farklılığı da, adalimumab, infliksimab ve etanersept bivalentken, CZP univalenttir.<sup>1,2</sup>



**Şekil 1.** Sertolizumab pegol

PEG: Polietilen glikol, Fab: Antijen bağlayan parça (fragment antijen binding)

## Etki Mekanizması

CZP, hem solubl hem de membrana bağlı TNF- $\alpha$ 'ya yüksek affinite ile bağlanır. Doza bağımlı olarak solubl ve membrana bağlı TNF- $\alpha$ 'yı bloke ederek reseptörü ile etkileşime girmesine engel olur. Fakat TNF- $\beta$ 'ya affinitesi yoktur.<sup>3,4</sup> Solubl TNF- $\alpha$ 'nın oluşturduğu sinyali nötralize edici etkisi etanersept ile benzer, infliksimab ve adalimumabdan ise iki kat daha fazladır. Diğer taraftan, membrana bağlı TNF- $\alpha$ 'yı nötralize edici etkisi, adalimumab ve infliksimab ile benzer, etanerseptten iki kat fazladır.<sup>2</sup>

Klinik ve deneysel çalışmalar, CZP'ün inflame dokularda çok iyi dağılım özelliğine sahip olduğunu göstermiştir. CZP, insan polimorfonükleer hücrelerine bağlanabilir, ancak bu hücrelerin apoptozuna aracılık etmez. Buna karşılık, infliksimab, adalimumab ve etanersept, bu hücrelerin apoptozunu tetikler. Diğer TNF- $\alpha$  inhibitörlerinden farklı olarak bu hücrelerde apoptozu neden tetiklemediği ise bilinmez.<sup>1</sup>

## Farmakokinetik Özellikleri

CZP, intravenöz ve subkütan yolla uygulanabilir. Subkütan uygulama ile biyoyararlılığı intravenöz uygulamaya göre yaklaşık %80'dir ve subkütan yolla uygulanmasının ardından pik plazma konsantrasyonuna 54-171 saatte ulaşır. CZP'nin metabolizması insan denekler üzerinde çalışılmamıştır. Hayvan çalışmalarından elde edilen verilere göre, PEG kısmı, Fab parçasından ayrıldıktan sonra metabolize edilmeden idrar ile atılır. Fab kısmının ise peptitlere ve aminoasitlere parçalandığı, ardından da dekonjuge olduğu tahmin edilir. Test edilen tüm dozlarda yarılanma ömrü 14 gündür. Crohn hastalığı ve romatoid artrit hastalarından elde edilen verilere göre, yüksek vücut ağırlığı olan hastalarda ve anti-ilaç antikorlu varlığında, CZP klirensinin arttığı görülmüştür. Renal ve hepatic yetmezlikli hastalarda CZP'nin farmakokinetik özellikleri araştırılmamıştır. Metotrexat, kortikosteroidler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve aneljeziklerle birlikte kullanıldığında farmakokinetiği etkilenmemiştir. Metotrexat ile birlikte kullanıldığında anti-ilaç antikorların daha az olduğu görülmüştür.<sup>3,5</sup> Diğer TNF- $\alpha$  inhibitörlerinden farklı olarak, kristalize edilebilir Fc parçasının olmaması, CZP'nin hem kompleman bağımlı sitotoksiste hem de antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksitesinin olmamasına neden olur.<sup>6</sup>

## Psoriasisde Kullanımı

Orta ve şiddetli plak tip psoriasisde, erişkinlerde, CZP kullanımı, 28 Mayıs 2018'de FDA (U.S. Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır ([https://www.drugs.com/FDA\\_History/Cimzia](https://www.drugs.com/FDA_History/Cimzia)). Psoriasisde önerilen kullanım şekli 0., 2., ve 4. haftalarda 400 mg (2x200 mg) indüksiyon dozunu takiben, elde edilen yanıtı göre, Avrupa'da 2 haftada bir 200 mg veya 2 haftada bir 400 mg subkütan uygulama şeklindedir. Amerika'da ise indüksiyon dozunu takiben  $\leq 90$  kg hastalar için 2 haftada bir 200 mg,  $>90$  kg hastalar

için 2 haftada bir 400 mg'dır.<sup>4-7</sup> Faz 2 çalışmasında, orta ve şiddetli plak tip psoriasisde, 200 ve 400 mg dozlarda 12 hafta kullanım ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. On ikinci haftanın sonunda sırasıyla, 200 mg, 400 mg ve plasebo gruplarında Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 75 yanıt oranları, %75, %83 ve %7 bulunmuştur. Aynı çalışmada tedavinin kesilmesinden sonra nüks gelişen hastalarda CZP'nin tekrar kullanılması ile ilk kullanımdaki sonuçlara benzer PAŞİ değerleri elde edilmiştir.<sup>8</sup>

Psoriasisde CZP için 3 adet, plasebo kontrollü, randomize, çift kör, çalışmanın (CIMPAS-1, CIMPAS-2, CIMPACT), ilk 16 haftalık sonuçlarının havuz analizleri yayımlanmıştır. Bu analizlere göre, CZP hem 200 mg hem de 400 mg dozlarda plaseboya göre anlamlı klinik iyileşme göstermiştir. Daha önemli iyileşme, hastaların dermatoloji yaşam kalite indekslerinde gözlenmiştir.<sup>9</sup> CIMPACT çalışmasında CZP, plasebo ve haftada 2 kez 50 mg etanersept ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın 48 haftalık sonuçlarında, CZP, 400 mg dozunda etanersept üstün bulunmuştur, 200 mg dozda ise etanersept ile benzer etkinlik göstermiştir. Tüm dozlarda plaseboya karşı anlamlı üstünlük elde edilmiştir.<sup>10</sup> CIMPAS-1 ve CIMPAS-2 çalışmalarında CZP 400 ve 200 mg'lık dozlarda 48 hafta boyunca etkinliğini devam ettirmiştir.<sup>11</sup>

Psoriyatik artrit (PsA), daha uzun süredir kullanılmakta olup, Avrupa ve Amerika'da onaylıdır. Aktif PsA'lı hastalarda, eklem, deri, tırnak, entezit ve daktilitte iyileşmeler sadece 1 hafta içinde başlamış ve etki uzun dönemde korunmuştur.<sup>9,12</sup> PsA'te hem klinik iyileşme sağladığı hem de radyolojik ilerlemeyi yavaşlattığı gösterilmiştir. Bu nedenle sadece hastalığı değiştiren anti-romatizmal ilaçlara cevap vermeyen hastalarda değil, daha önce kullanılan TNF- $\alpha$  inhibitörlerine cevap vermeyen hastalarda da CZP tedavisinin göz önünde bulundurulması önerilmiştir.<sup>1,3</sup> CZP ile gerçek yaşam verilerinin yayınlandığı bir çalışmada, düşük hastalık aktivitesi olan ve 3 ayda remisyona sağlanan psoriyatik artritli hastalarda etkinliğin daha uzun süre sürdürülebildiği bildirilmiştir. En yüksek etkinlik ise biyolojik naif hastalarda elde edilmiştir.<sup>13</sup>

Eş zamanlı psoriasis ve psoriyatik artrit bulunan, gerçek yaşam kohort çalışmalarında, CZP etkinlik ve güvenliği faz 3 çalışmalarla benzer bulunmuştur. Hastaların deri tutulumu ile birlikte, eklem tutulumunda, hasta ve hekim global değerlendirmesinde, fiziksel fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde, hızlı ve belirgin iyileşme olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda CZP iyi tolere edilmiş hem biyolojik naif hem de biyolojik yanıtız hastalarda etkili ve güvenli bulunmuştur.<sup>6,14</sup>

## Gebelikte ve Emzirme Döneminde Kullanım

IgG1 yapısındaki antikorlar plasentayı Fc receptörlerine bağlanarak aktif transportla geçerler. CZP, Fc bölgesinin bulunmaması nedeniyle neonatal Fc reseptörüne bağlanmaz. Diğer TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin aksine CZP plasentayı pasif difüzyonla geçer ve bu özelliği plasental geçişinin minimal olmasını sağlar. Yenidoğan kord kanında adalimumab %160,

infliksımab %153 yükselmiş bulunurken, sertolizumab pegol %3,9 bulunmuştur.<sup>15,16</sup> Gebeliği sırasında kesintisiz olarak sertolizumab ile tedavi edilen 14 hamile kadından oluşan olgu serisinde, yenidoğan bebeklerin 13'ünde kan konsantrasyonlarının tespit edilebilir olmadığı, bir olguda minimal CZP düzeyi (yenidoğan/anne plazma oranı 0,0009) tespit edildi. On beş göbek kordonu örneğinden yalnızca 3'ünde ölçülebilir CZP seviyeleri (maksimum 0,048 µg/mL) vardı. Doğumdan sonraki 4 ve 8. haftalarda bebeklerin hiçbirinde ölçülebilir düzeyde CZP seviyesi tespit edilmedi.<sup>17</sup>

Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalarda ilk tercih edilecek tedavi seçeneği olarak kabul edilir.<sup>18</sup> Hayvan çalışmaları ile CZP'ye bağlı fetal hasar oluştuğu gösterilememiştir. CZP'ye maruz kalan 253 gebede elde edilen veriler, olumsuz gebelik sonuçlarına neden olmamıştır. Tüm gebeliklerin %76'sı canlı doğumla, %15'i spontan abortus ile sonuçlanmıştır. Gebelerin %10'u ise kendi isteği ile gebeliklerini sonlandırmayı seçmişlerdir. CZP'nin plasental geçişi daha az olduğundan, birinci ve ikinci trimesterde, düşük riskli kabul edilmektedir. Avusturalya ilaç değerlendirme komitesi tarafından ilk trimesterde sertolizumaba maruz kalınması durumunda ilave bir tedbire gerek olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte üçüncü trimesterde kullanıldığında olası yenidoğan immünoşüpresyonuna karşı dikkatli olunması, canlı aşıların kullanımının bebek 6 aylık olana kadar ertelenmesi önerilmektedir. Gebelikte dikkat edilmesi gereken diğer bir nokta ise artmış maternal infeksiyon riskidir.<sup>19</sup> Yirmi sağlıklı gönüllü erkek üzerinde yapılan incelemede, sertolizumabın semen kalitesine etkisi olmadığı gösterilmiştir.<sup>20</sup>

İlaç üreticileri, emzirme döneminde, sertolizumab kullanımına ara verilmesini önerdiği halde, uzmanlar emzirme döneminde güvenli olduğunu bildirmişlerdir. Sertolizumabın yüksek moleküler ağırlığı nedeniyle süte geçmesi beklenmez. Sütle atılması halinde ise bebeğin gastrointestinal sisteminde yıkıma uğrayacağından emilmesi olasılığı yoktur. TNF-α inhibitörü kullanımı sırasında emziren 102 kadın hastanın bebeklerinde herhangi bir komplikasyon görülmediği bildirilmiştir.<sup>15</sup>

### **Yan Etki Profili**

CZP, psoriasis ve PsA hastalarında genellikle iyi tolere edilir. Faz 3 çalışmalarda, psoriasisde CZP güvenlik profili diğer TNF-α inhibitörleri ile benzer bulunmuştur. En sık görülen yan etkiler, hafif veya orta şiddette nazofarenjit, diyare, baş ağrısı, kaşıntı ve herpes virüs infeksiyonlarıdır.<sup>5</sup> Eritem, hematoma, kaşıntı, ağrı ve şişlik gibi enjeksiyon yeri reaksiyonları ve karaciğer enzim yüksekliği, plaseboya göre daha sık görülmüştür.<sup>9</sup> Ciddi yan etkiler en sık, pnömoni, erizipel, üriner sistem infeksiyonları, HIV infeksiyonu olmuştur. Tüberküloz reaktivasyonu bildirilmemiştir. Yirmi dört haftalık tedavi süresi sonunda CZP'ye karşı antikorlar, hastaların yaklaşık %11,7'sinde tespit edilmiştir.<sup>21</sup>

Son zamanlarda CZP'nin kullanıldığı tüm endikasyonları kapsayan (romatoid artrit, aksiyal spondiloartritler, psoriasis, psoriyatik artrit ve Crohn hastalığı) 11.317 hastanın yer aldığı, 49 klinik çalışmanın uzun dönem güvenlik verileri yayımlanmıştır. İnfeksiyonlar en önemli ciddi yan etkiler olarak gözlenmiştir (3,6/100 hasta yılı). Bu verilerde lenfoma da dahil maligniteler 0,82/100 hasta yılı, majör kardiyovasküler olaylar 0,47/100 hasta yılı, gastrointestinal perforasyon 0,08/100 hasta yılı bildirilmiştir. Bu ciddi yan etkiler en fazla romatoid artrit ve Crohn hastalığı ile birliktelik göstermiştir.<sup>22</sup>

TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin, özellikle de etanerseptin HCV (+) hastalarda şiddetli psoriasis tedavisinde güvenli olduğu bildirilmiştir. CZP hepatit C'li bir hastada herhangi bir yan etki olmadan 2,5 yıl kullanılmış, psoriasis ve PsA tedavisinde de çok etkili olduğu gözlenmiştir.<sup>23</sup> Crohn hastalığı veya romatoid artrit nedeniyle sertolizumab kullanan az sayıda olguda, paradoksal palmoplantar püstülerin eşlik ettiği şiddetli psoriasiform erüpsiyon, bir hastada oral liken planus gelişimi bildirilmiştir.<sup>24,25</sup>

## Kaynaklar

1. Chimenti MS, Saraceno R, Chiricozzi A, Giunta A, Chimenti S, Perricone R. Profile of certolizumab and its potential in the treatment of psoriatic arthritis. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:339-48.
2. Blick SKA, Curran MP. Certolizumab Pegol in Chron's disease. *Biodrugs.* 2007;21:195-201.
3. Dhillon S. Certolizumab Pegol: A Review of Its Use in Patients with Axial Spondyloarthritis or Psoriatic Arthritis. *Drugs.* 2014;74:999-1016.
4. Acosta-Felquer ML, Rosa J, Soriano ER. An evidence-based review of certolizumab pegol in the treatment of active psoriatic arthritis: place in therapy. *Open Access Romatol.* 2016;30:37-44.
5. Campanati A, Benfaremo M, Luchetti MM, Ganzetti G, Gabrielli A, Offidani A. Certolizumab pegol for the treatment of psoriasis. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2017;17:387-94.
6. Rutkowski D, Chinoy H, Warren RB. The potential benefits of certolizumab pegol in patients with concurrent psoriatic arthritis and chronic plaque psoriasis. A case series and review of the literature. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019;9:373-81.
7. Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab $\epsilon$  certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol.* 2012;167:180-90.
8. Blauvelt A, Reich K, Lebwohl M, et al. Certolizumab pegol for the treatment of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: pooled analysis of week 16 data from three randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2019;33:546-552.
9. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:48-55.
10. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol* 2018;79:266-76.
11. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaçi D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:302-314.e6.

12. Dattola A, Cannizzaro MV, Mazzeo M, Bianchi L. Certolizumab pegol in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Preliminary real-life data. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7:485-92.
13. Iannone F, Semeraro A, Carlino G, et al. Effectiveness of certolizumab-pegol in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and psoriatic arthritis based on the BIOPURE registry: can early response predict late outcomes? *Clin Drug Investig*. 2019;39:565-75.
14. Carubbi F, Fidanza R, Palmieri M, et al. Safety and efficacy of certolizumab pegol in a real-life cohort of patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Dermatolog Treat*. 2019;1-6.
15. Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, et al. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology*. 2012;142(Suppl 1):S149.
16. Tirelli LL, Luna PC, Cristina E, Larralde M. Psoriasis and pregnancy in the biologic era, a feared scenario. What do we do now? *Dermatol Ther*. 2019;32:e13137.
17. Kaushik SB, Lebowitz MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Focus on special populations and chronic infections. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:43-53.
18. Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:228-33.
19. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breastfeeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol*. 2018;59:86-100.
20. Yiu ZZ, Griffiths CE, Warren RB. Safety of biological therapies for psoriasis: effects on reproductive potential and outcomes in male and female patients. *Br. J. Dermatol*. 2014;171:485-91.
21. Mease P, Deodhar A, Fleischmann R, et al. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure. *RMD Open*. 2015;1:e000119.
22. Curtis JR, Mariette X, Gaujoux-Viala C, et al. Long-term safety of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease: a pooled analysis of 11 317 patients across clinical trials. *RMD Open*. 2019;5:e000942.
23. Tarjuelo DV, Dobao PC. Certolizumab in a patient with severe psoriasis and concomitant hepatitis C virus infection. *JAAD Case Rep*. 2018;4:833-4.
24. Koizumi H, Tokuri A, Oyama N, et al. Certolizumab pegol, a pegylated anti-TNF- $\alpha$  antagonist, caused de novo-onset palmoplantar pustulosis followed by generalized pustular psoriasis in a patient with rheumatoid arthritis. *J Dermatol*. 2017;44:723-4.
25. Mocchiari F, Orlando A, Renna S, Rizzuto MR, Cottone M. Oral lichen planus after certolizumab pegol treatment in a patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2011;5:173-4.

## PSORİASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### C. SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

#### II. BİYOLOJİKLER

#### 3. IL-17 İNHİBİTÖRLERİ

#### 3.1. SEKUKİNUMAB

##### MÜGE GÜLER ÖZDEN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Samsun, Türkiye

Seçici olarak interlökin (IL)-17A'yı etkisizleştiren ve tam humanize monoklonal bir antikor olan sekukinumab, psoriasisin tüm bulgularında etkili olduğu gösterilmiş bir tedavi seçeneğidir. Önerilen doz şemasına göre subkütan enjeksiyon yoluyla 300 mg sekukinumab ile başlanır. Daha sonra 1., 2., 3. ve 4. haftada aynı doz tekrarlanır. Bunu aylık idame dozları izler.

Günümüze kadar psoriasisin deri bulgularının yanı sıra spesifik olarak tırnak, sağıl deri tutulumları ve palmoplantar psoriasisdeki etkinlik ve güvenliğini inceleyen çok sayıda faz 3 çalışması yapılmıştır.<sup>1,2</sup> Sekukinumab, plasebo ve etanerseptin karşılaştırmalı olarak incelendiği ERASURE (n=738) ve FIXTURE (n=1306) çalışmalarının her ikisinde de sekukinumabın etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir.<sup>1</sup> Plasebo ile karşılaştırmalı olan ERASURE çalışmasında ise, 300 mg sekukinumab alan hastalarda 12. haftada PAŞİ 75 değerine ulaşıldığı ve bu etkinin 52. haftada %80 hastada korunduğu gösterilmiştir. FIXTURE çalışmasında ise sekukinumab hem plasebo hem de etanersept ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucu da benzer şekildedir ve 12. haftada yüksek etkinliğin yanı sıra, 52. haftada PAŞİ 75 değerini koruma oranı %84,3 olmuştur. Bu değerler, 52. haftada PAŞİ 75 değeri etanersept için %56'dır. Hastaların kaşıntı, ağrı, kepeklenme gibi şikâyetleri de beklendiği gibi oldukça azalmıştır.

Sekukinumab ile yapılan bir başka önemli çalışma CLEAR (n=676) çalışmasıdır. Sekukinumabın ustekinumab ile karşılaştırıldığı ve 52 hafta süren bu randomize çift kör çalışmada, 12. haftada 300 mg sekukinumab tedavisi alan hastalarda PAŞİ 90 oranı %79, PAŞİ 100 yanıtı ise %57 olarak bulunmuştur. Bu oranlar çalışmadaki diğer biyolojik

seçenek ustekinumab için sırasıyla %44 ve %28'dir. 52 haftaya gelindiğindeyse benzer şekilde sekukinumab ve ustekinumab için sırasıyla PAŞİ 90 değeri %76 ve %61, PAŞİ 100 değeri %46 ve %36 olarak saptanmıştır.<sup>3</sup>

SCULPTURE çalışması ile bir yıl süre ile psoriasis hastalarında, sekukinumabın sabit dozda (her dört haftada 300 mg) veya aralıklı olarak (ihtiyaç olduğunda 300 mg) verilmesi karşılaştırılmıştır. Bu çalışma daha sonra 22 ay daha çift-kör, sonrasında 2 yıl açık uçlu olacak şekilde uzatılmıştır. Toplamda 12.223 hasta gözlenmiş ve bu hastalar toplam beş yıl süre takipte tutulmuştur. Sekukinumab tedavisinin birinci yıl sonu PAŞİ 75/90/100 değerleri sırasıyla, %88,9, %68,5 ve %43,8'dir. Beş yılın sonunda saptanan değerler ise sırasıyla %88,5, %66,4 ve %41 olmuştur.<sup>4,5</sup> Bu veriler son yıllarda kayıt sistemleri sayesinde, gerçek yaşam verileri ile de desteklenmiştir. Bugüne kadar yayınlanan en geniş kohort çalışmalarda PAŞİ 90 yanıtları, bir yılın sonunda %40 ve %66 arasında bulunmuştur. Bu çalışmalarda da daha önce biyolojik almamış hastalarda PAŞİ 90 yanıtının daha yüksek olduğu (%61-76) vurgulanmaktadır.<sup>6,7</sup> Sekukinumabın ayrıca psoriasisın palmoplantar, saçlı deri ve tırnak gibi özel bölgelerdeki etkinliğini inceleyen randomize çift kör çalışmaları da mevcuttur. Bu çalışmalardan biri olan GESTURE çalışmasında özellikle palmoplantar psoriasis hastaları dahil edilerek (n=205) plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada sekukinumabın 16. haftada etkili olduğu ve bu etkinliğin 2,5 yılın sonunda da korunduğu gösterilmiştir (%87,2).<sup>8</sup> Sekukinumab benzer şekilde saçlı deri psoriasisinde ve tırnak tutulumunda da etkili bir seçenektir.<sup>9,10</sup> Sekukinumabın komorbiditelere olan etkilerini inceleyen çok değerli başka çalışmalar da yapılmıştır. CARIMA çalışmasında kardiyovasküler hastalığı olmayan psoriasis hastalarının sekukinumab tedavisi sonrasında endotelial fonksiyonlarında düzelleme gösterilerek, olasılıkla kardiyovasküler hastalık risklerinde azalma olacağı öne sürülmüştür.<sup>11</sup>

Son olarak toplam 77 çalışmayı inceleyen bir meta analizde varılan sonuçlar şöyledir. IL-17 inhibitörleri (sekukinumab, iksekizumab ve brodalumab) ve IL-23 inhibitörleri (guselkumab, risankizumab) sırasıyla diğer IL-23 inhibitörü olan tildrakizumabtan, IL-12/23 inhibitörü olan ustekinumab'tan, tüm TNF inhibitörlerinden ve biyolojik olmayan konvansiyonel tedavilerden daha etkilidir.<sup>12</sup>

Psoriyatik artrit (PsA), relaps ve remisyonlarla seyreden, ancak tedavisiz bırakılırsa persistan inflamasyonun gelişebildiği bir tablodur. Artrit, psoriyatik lezyonlarla birlikte (%10), öncesinde (%15) veya sonrasında (%75) ortaya çıkabilir. Klinik tip, şiddet veya yerleşim yerleri ile ilişki bulunmamaktadır.<sup>13,14</sup> PsA tedavisinde sekukinumabın etkinliğini incelendiği FUTURE1 çalışmasında 606 hasta incelenmiş ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Toplam iki yıl süren bu çalışmada etkinlik plasebodan anlamlı oranda yüksektir ve etkinlik 2 yılın sonunda da korunarak 150 mg dozunda %66,8 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada radyografik olarak progresyon olmadığı da gösterilmiştir.<sup>15</sup> PsA ile ilgili az sayıda gerçek yaşam verisi olması nedeniyle EuroSpA adında bir kayıt sistemi oluşturulmuş, bu sisteme



14 ülke dahil edilmiştir. Bu sayede 60,000 PsA ve aksiyal spondiloartrit hastasının verisi toplanarak 2019 yılında sonuçları paylaşılmıştır. Bu verilere göre sekukinumab tedavisi alan 1.500 PsA hastasında 18. ayda remisyon sağlama oranı %35'tir. Bu oran DMARD grubu ilaçlar için %12 olarak bulunmuştur.<sup>16</sup> Meta analiz çalışmalarında yapılan ve direkt olmayan karşılaştırma sonucunda PsA'da en etkili tedavi yöntemleri TNF- $\alpha$  inhibitörü grubu ilaçlar (infliksimab, golimumab, etanersept ve adalimumab) ve sekukinumab olarak belirlenmiştir. Bu analizlerde iksekizumab ve ustekinumab orta derecede etkili bulunmuştur. Bununla birlikte son 2 ilaç için yapılan çalışmalar halen devam etmektedir ve daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>17</sup>

## Güvenlik Verileri

Biyolojiklerin güvenli olduğu kadar nadir yan etkileri de vardır ve bu nedenle çok sayıda çalışma yapılmıştır. Toplam 52 hafta takip süresi olan, 10 farklı faz 2 ve faz 3 çalışmalarının verilerinin analizinde sekukinumabın iyi bir güvenlik profiline sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Bu analize, subkutanöz sekukinumab 300,150 veya 25 mg, intravenöz sekukinumab (3 veya 10 mg/kg), subkutanöz etanersept (50 mg) ve plasebo dahil edilmiştir. Toplam 3,993 hastanın incelemesi sonucunda (3430 sekukinumab, 323 etanersept, 793 plasebo) ilk 12 hafta içerisinde toplam yan etki oranları; sekukinumab 300 ve 150 mg için sırasıyla %54 ve %56, etanersept için %57, plasebo için %50 olarak bulunmuştur. Sekukinumab alan hastalarda en sık görülen yan etkiler nazofarenjit, baş ağrısı ve üst solunum yolu enfeksiyonu olmuştur. Elli ikinci hafta sonunda ise oranlar benzer şekilde yani etanersept ile aynı oranlardadır.<sup>18</sup>

Şiddetli yan etki ise hem 12. hem de 52. haftanın sonunda çok nadir olarak bildirilmiştir. Sekukinumabın 2 ve 3 yıl daha uzatılan çalışmalarında da beklenmeyen güvenlik sinyali olmamıştır. Toplam 3430 hasta içerisinde sadece bir ölüm olgusu, serebral kanama nedeniyle-MACE (majör kardiyovasküler olay) bildirilmiştir.<sup>19</sup>

İnfeksiyonlar özelinde, hiç dissemine veya santral sinir sistemi herpes simpleks görülmemesi ve latent tüberküloz aktiveleşmesine rastlanmaması da önemli bilgilerdir.

Yukarıda bahsedilen çalışmaların tamamındaki veriler ışığında sekukinumabın uzun dönem de dahil olmak üzere güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu söylemek mümkündür. İnfeksiyon oranları şu ana kadar karşılaştırıldığı etanersept ve ustekinumab ile aynı, plasebodan ise hafifçe yüksektir. IL-17 inhibitörlerinde dikkati çeken en önemli infeksiyon mukokutanöz kandidiasis oranının hafifçe daha yüksek olmasıdır. Beş yılın sonunda mukokutanöz kandidiasise rastlanma oranları sekukinumab tedavisi alanlarda %3,1, etanersept alanlarda %1,4, ustekinumab alanlarda %1,6 ve plasebo alanlarda %1,7 olarak bildirilmiştir. Ancak hastaların kandidiyal infeksiyonları sıklıkla hafif-orta şiddettedir ve tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek düzeyde değildir. Bir başka gözlem ise tedavinin birinci yılından sonra kandida sıklığının giderek azalması olmuştur.<sup>20-22</sup> Bu noktada,

Crohn hastaları ve psoriasis hastalarında güvenlik profili arasında büyük farklar dikkati çekmektedir. Sekukinumab alan Crohn hastalarında kronik mukokutanöz kandidiyazis görülürken, psoriasis hastalarında bu klinik oluşmamakta sadece oral mukokutanöz kandidiasis olguları görülmektedir. ERASURE ve FIXTURE çalışmalarında 52. haftanın sonunda hiç kronik mukokutanöz kandidiyazis gelişmemiştir. IL-17A ve IL-17R'de genetik defektin kronik mukokutanöz kandidiyazis riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. İşte bu genetik defektin Crohn hastalarında sık görülmesi neden bu tablonun sekukinumab alan Crohn hastalarında görülüp psoriasis hastalarında rastlanmadığı sorusunu cevaplayabilir. Bir diğer neden de psoriasis hastalarında görülen kandida infeksiyonunun doz bağımlı olması ve psoriasisde daha düşük dozların yeterli olması olabilir.<sup>23</sup>

Üzerinde tartışmamız gereken önemli iki nokta ise inflamatuvar barsak hastalığı ve nötropenidir.

### Inflamatuvar Barsak Hastalığı

Psoriasis tedavisinde yüksek başarı oranlarına sahip olan sekukinumab tedavisi, Crohn hastalığında etkili bulunmamıştır. Crohn hastalarında etkinlik araştıran çalışmalar sınırlı sayıda hastada yeni atakların geliştiğini bildirerek, bilim insanlarının dikkatini bu alana çekmesine yol açmıştır. Buna karşın, psoriasis hastalarında yapılan çalışmalarda yan etkiler oldukça düşük oranda bulunmuştur. Psoriasis tedavisi sırasında IL-17 inhibitörleri için nadiren inflamatuvar barsak hastalığında (İBH) alevlenme bildirilmiştir. Bu olguların IL-17'nin etkisiyle mi yoksa psoriasis hastalarında İBH'nin daha sık görülmesinden mi kaynaklandığı tam olarak bilinmemektedir. Hatta IL-17 tedavisinin deride olduğu gibi barsakta da olumlu etkileri olduğu görüşünü destekleyen yazarlar da vardır. Barsakta, lipopolisakaritler ve peptidoglikanlar, antijen sunan hücreler üzerindeki reseptörlere bağlanır ve IL-23 salınımına neden olan Th17 hücrelerinin çoğalmasını tetikler. IL-17, epitelyal hücrelerden ve miyofibroblastlardan IL-6 ve IL-8'in salgılanmasını ve barsak endotel hücrelerinde hücre içi yapılaşma molekülü-1'in artmasını uyarır. IL-8 kemotaktik bir faktör olduğundan, bölgeye nötrofiller çekilir ve İBH'de görülen epitel hücre hasarına katkıda bulunan inflamatuvar mediatörleri serbest bırakır.<sup>24</sup> Psoriasis hastalarında yapılan prevalans çalışmalarında hem Crohn hem de ülseratif kolitin daha fazla oranda görüldüğü gösterilmiştir.<sup>25</sup> Crohn hastalarında psoriasis gelişme riski normal popülasyona göre 7 kat daha fazladır, psoriasis hastalarında Crohn hastalığı gelişme riski ise 2,9 kat artmıştır.<sup>25,26</sup> Binus ve ark.<sup>27</sup> psoriasis ile birlikte İBH olan hastalarda diğer komorbiditelerin (artrit, tirodit, diyabet ve lenfoma) de sadece psoriasis olan hastalardan daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu artış, ortak inflamatuvar yollar ve paylaşılan ortak genetik risklerle açıklanmaktadır. Her bir tablo için farklı genetik lokuslar da bulunmakla birlikte psoriasis, Crohn ve ülseratif kolite yatkınlık genleri oldukça yakın kromozal lokuslarda bulunmaktadır.<sup>28,29</sup>

## Nötropeni

Toplam 52 hafta takip süresi olan, 10 farklı Faz 2 ve 3 çalışmasının verilerinin analiz sonuçlarında nötropeni gelişen olguların %77'si Evre 1 (hafif) olgulardır. (Tablo 1'de nötropeni için mutlak nötrofil sayı değerlendirme sistemi verilmiştir) Toplamda Evre 2 veya daha fazla nötropeniye rastalanılması, etanersept alan hastalarda sekukinumab alanlara göre daha fazla oranda bulunmuştur (sırasıyla 7,2/100 hasta yılı, 3,8-4,1/100 hasta yılı). Evre 3 nötropeni görülme sıklığı sekukinumab grubunda %0,5, plasebo grubunda %0,1 olmuştur. Bu olgularda görülen nötropeni çoğu hastada geçicidir, 1, 2 kontrol sonrasında spontan olarak gerilemiş veya tamamen düzelmiştir. Çalışmaların hiçbirinde evre 3 nötropeniye rastlanmamıştır ve febril nötropeni bildirilmemiştir.<sup>18</sup> Literatürde nötropeni ile sık karşılaşılan hematoloji uzmanlarının, kemoterapi sonrası gelişen nötropenide ne zaman tedaviye ara verdikleri bilgisine baktığımızda, bu değerlerin mutlak nötrofil sayısı olarak 1000-1500 hücre/mL olduğunu söyleyebiliriz.<sup>30</sup>

**Tablo 1. Nötropeni evreleme değerleri**

Evre	Mutlak nötrofil sayısı (hücre/mL)
0	Normal sınırlar içinde
1	≥1500 - <2000
2	≥1000 - <1500
3	≥500 - <1000
4	<500

## Sonuç

Çalışmaların ışığında sekukinumabın oldukça etkili bir tedavi seçeneği olduğunu ve iyi bir güvenlik profiline sahip olduğunu söyleyebiliriz. Sekukinumab alan psoriasis hastaları 3,5/100 hasta yılı sıklığında görülmesi nedeniyle mukokutanöz kandidiyas açısından takip edilmelidir. Ancak bu infeksiyon kolayca tedavi edilebilir ve tedaviyi kesmeyi gerektirmez. Diğer tüm yan etkiler etanersept ve ustekinumab ile benzer oranlara sahiptir. Şiddetli yan etki oranı ise daha düşüktür. İBH açısından ise hastada öncesinde varolabilecek bir İBH'yi atlamamak için mutlaka İBH bulgularına ait sorgulama yapılması önemlidir. İBH ile ilgili nadir bir komplikasyon mu, koinsidans mı sorusunun cevabını anlamak gelecekte daha fazla veri ile mümkün olacaktır.

Psoriyatik inflamasyonda kritik bir rolü olan IL-17A'yı spesifik olarak hedeflemenin çok önemli avantajları vardır. Bu sayede PAŞİ 90 ve 100 sonuçlarını almak mümkün olmuştur. IL-17A'nın sistemik inflamasyonda çok az rol oynaması da çok az infeksiyon görülmesini ve tüberküloz veya dissemine herpes infeksiyonu görülmemesini açıklamaktadır. Bu sayede tedavide çok önemli avantajlar sunmaktadır.

## Kaynaklar

- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al; ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Sekukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371:326-38.
- Paul C, Reich K, Gottlieb AB, et al; CAIN457A2211 study group. Sekukinumab improves hand, foot and nail lesions in moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, regimen-finding phase 2 trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1670-5.
- Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al. Sekukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:400-9.
- Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G, et al; SCULPTURE Study Group. Sekukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:27-36.
- Bissonnette R, Luger T, Thaçi D, et al. Sekukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:1507-14.
- Notario J, Deza G, Vilarrasa E, et al. Treatment of patients with plaque psoriasis with sekukinumab in a real-life setting: a 52-week, multicenter, retrospective study in Spain. *J Dermatolog Treat*. 2019;30:424-9.
- Papp KA, Gooderham M, Beecker J, et al. Rationale, objectives and design of PURE, a prospective registry of patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis in Canada and Latin America. *BMC Dermatol*. 2019;19:9.
- Gottlieb A, Sullivan J, van Doorn M, et al. Sekukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:70-80.
- Reich K, Sullivan J, Arenberger P, et al. Effect of sekukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. *Br J Dermatol*. 2019;181:954-66.
- Reich PA, U Mrowietz, S Jazayeri, et al. Sekukinumab Shows High and Sustained Efficacy in Nail Psoriasis: 2.5-Year Results From the TRANSFIGURE Study.
- von Stebut E, Reich K, Thaci D, et al. Impact of sekukinumab on endothelial dysfunction and other cardiovascular disease parameters in psoriasis patients over 52 weeks. *J Invest Dermatol*. 2019;139:1054-62.
- Sawyer LM, Malotcki K, Sabry-Grant C, et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One*. 2019;14:e0220868.102.
- Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:Suppl 2:ii14-7
- Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74:423-41.
- Strand V, Mease P, Gossec L, et al; FUTURE 1 study group. Sekukinumab improves patient-reported outcomes in subjects with active psoriatic arthritis: results from a randomised phase III trial (FUTURE 1). *Ann Rheum Dis*. 2017;76:203-7.
- Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, Trost J, Riaz IB, Kurtzman DJB. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2018;29:569-78.
- Sawyer LM, Malotcki K, Sabry-Grant C, et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One*. 2019;14:e0220868.

18. Blauvelt A. Safety of sekukinumab in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:1413-20.
19. Bissonnette R, Luger T, Thaçi D, et al. Sekukinumab maintains high levels of efficacy through 3 years of treatment: results from an extension to a phase 3 study (SCULPTURE). Presented at the 24th Annual Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology; Copenhagen, Denmark; 2015.
20. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:147-51.
21. Cohen AD, Dreijer J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:561-5.
22. Makredes M, Robinson D Jr, Bala M, Kimball AB. The burden of autoimmune disease: a comparison of prevalence ratios in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:405-10.
23. Blauvelt A. Safety of sekukinumab in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:1413-20.
24. Fitzpatrick LR. Novel pharmacological approaches for inflammatory bowel disease: targeting key intracellular pathways and the IL-23/IL-17 axis. *Int J Inflam.* 2012;2012:389404.
25. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:529-34.
26. Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159:2-9.
27. Binus AM, Han J, Qamar AA, Mody EA, Holt EW, Qureshi AA. Associated comorbidities in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:644-50.
28. Nair RP, Henseler T, Jenisch S, et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. *Hum Mol Genet.* 1997;6:1349-56.
29. Ellinghaus D, Ellinghaus E, Nair RP, et al. Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci. *Am J Hum Genet.* 2012;90:636-47.
30. Palumbo A, Bladé J, Boccadoro M, et al. How to manage neutropenia in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012;12:5-11.

## PSORIASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

## C. SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

## II. BİYOLOJİKLER

## 3. IL-17 İNHİBİTÖRLERİ

## 3.2. İKSEKİZUMAB

## MÜGE GÜLER ÖZDEN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Samsun, Türkiye

İksekizumab, interlökin (IL)-17A'yı nötralize ederek etki gösteren insanlaştırılmış bir immünoglobulin (Ig) G4 monoklonal antikorudur. Bir diğer IL-17 antagonisti olan sekukinumab ile en önemli farkı IL-17'ye olan afinitesinin *in vitro* olarak 50-100 kat daha fazla olmasıdır.<sup>1</sup> İksekizumab özellikle IL-17A'ya bağlanırken IL-17 sitokin ailesinin diğer beş üyesine (IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F) veya IL-22'ye bağlanmaz.<sup>1</sup>

Faz 1-3 çalışmalarından elde edilen veriler, iksekizumabın orta-şiddetli plak tipi psoriasis hastalığı olanların tedavisinde etkili bir seçenek olduğunu göstermektedir. İksekizumab alan hastaların %80'inde lezyonların tamamen veya neredeyse tamamen gerilediği saptanmıştır.<sup>2,3</sup> Ayrıca tedavinin kabul edilebilir bir güvenlik profiliyle 60. haftaya kadar sürdürülebildiği gösterilmiştir.<sup>2,3</sup> İksekizumab için önerilen rejim, iki subkütan enjeksiyon olarak 160 mg'lık bir yükleme dozudur. Bunu 12 haftaya kadar her iki haftada bir, daha sonra dört haftada bir 80 mg enjeksiyon takip etmelidir.

İksekizumabın psoriasis tedavisindeki çeşitli dozlarının, plaseboya göre etkinliğini ve güvenilirliğini incelemek amacıyla, 3 faz 3 klinik çalışma, UNCOVER-1, UNCOVER-2 ve UNCOVER-3 yapılmıştır.<sup>2,3</sup> UNCOVER-1'de 296 hasta, her 2 veya 4 haftada 80 mg iksekizumab veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir.<sup>2</sup> UNCOVER-2 (n=224) ve UNCOVER-3'te (n=1346), hastalar 2 haftada bir 80 mg, 4 haftada bir 80 mg, haftada 2 kez 50 mg etanersept ve plasebo alacak şekilde dört kola randomize edilmiştir. UNCOVER-1 çalışmasında 12. haftada iksekizumab, Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 75/90/100 ( $p<0,001$ ) ve sPGA 0/1 açısından plaseboya göre istatistiksel olarak daha üstündür. On iki hafta sonra, iki haftada bir iksekizumab alan kişilerin %80'inden

fazlasında yanıt alınarak birincil sonlanım noktasına ulaştıkları gözlenmiştir. PAŞİ 75'e ulaşan hastaların oranı, iksekizumab (2 haftada bir) alan hastalar arasında (%89,1) 4 haftada bir alanlara göre biraz daha yüksek bulunmuştur (%82,6).<sup>2</sup> UNCOVER-2 ve UNCOVER-3'te, iksekizumab alan önemli ölçüde daha fazla hastada 12. haftada plasebo ve etanersept ile karşılaştırıldığında belirgin derecede daha yüksek PAŞİ 75 değerleri elde edilmiştir. Bu çalışmada iksekizumabın etanerseptten daha hızlı bir etki başlangıcına sahip olduğu da gösterilmiştir.<sup>2-4</sup>

UNCOVER-2 ve 3 verilerinin alt grup analizi, iksekizumabın daha önce biyolojik tedavi kullanmamış olan hastalarda benzer PAŞİ 75 yanıtını sağladığını göstermiştir.<sup>3</sup> UNCOVER-1 ve 2'nin idame tedavisinde elde edilen sonuçlar, UNCOVER-3 isimli uzun süreli uzatma çalışması tarafından da desteklenmektedir. İksekizumaba olumlu yanıt veren hastaların uzun dönem sonuçlarının değerlendirildiği bu uzatma çalışmasında PAŞİ 75, 90 ve 100 değerleri sırasıyla %71,5, 68,2 ve 64,8 olarak bildirilmiştir.<sup>2-6</sup>

Japonya'da yapılan bir çalışmada iksekizumab tedavisine ara verilmesi ve yeniden başlanmasının sonuçları da paylaşılmıştır (UNCOVER-J). Plak psoriasis kliniği olan 78 hastanın incelendiği bu çalışma tasarımında, 52. hafta sonunda PAŞİ 75 cevaba sahip hastaların tedavisi kesilerek izlenmiş ve yanıt PAŞİ 50'den az olduğunda, nüks kabul edilerek yeniden tedavi verilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre tedavi kesildikten sonra nüks oranı %83 olmuştur (ortanca zaman 143 gün) ve bu hastalarda yeniden tedavi sonrası %83'ünde PAŞİ 75, %68'inde PAŞİ 90 ve %25'inde PAŞİ 100 değerleri elde edilmiştir. Bu çalışma sonucuna göre özetle, iksekizumab tedavisi alan ve PAŞİ 75 yanıtı olan hastaların yaklaşık yarısının 5 ay içinde nüks ettiği, yeniden başlanan tedavi ile çoğunlukla 12. haftada cevap alınabildiği ve bu cevabın da 120. hafta boyunca korunabildiği söylenebilir.<sup>7</sup>

Mevcut veriler iksekizumabın orta-şiddetli plak psoriasis hastalarında etkili ve genellikle iyi tolere edilen bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Her 4 haftada bir idame dozunun potansiyel avantajına sahiptir.

## Güvenlik Verileri

Faz çalışmalarından UNCOVER-1'de, iksekizumab (iki haftada bir: %59,4; 4 haftada bir: %61,1) alan hastalarda plaseboya (%48,7) karşı yan etki görülme oranları biraz daha yüksek bulunmuştur.<sup>2</sup> UNCOVER-2 ve UNCOVER-3'te de sonuçlar benzerdir. Plasebo kullananlarla (%44) karşılaştırıldığında iksekizumab kullanan hastaların daha yüksek bir oranında (2 haftada bir iksekizumab kullananlarda: %58; 4 haftada bir kullananlarda: %58) tedaviden kaynaklanan yan etkiler gözlenmiştir.<sup>3</sup>

Klinik araştırmalarda, iksekizumab ile en sık görülen yan etkiler, iki haftada bir tedavi görenlerin %16,8'inde meydana gelen hafif-orta enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır.

Bunu, üst solunum yolu infeksiyonu (%14), bulantı (%2), orofaringeal ağrı (%1,4) ve dermatofit infeksiyonları (%1,5) takip etmiştir. Nazofarenjit, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, üst solunum yolu infeksiyonu, baş ağrısı ve artralji gibi iksekizumab ile en sık görülen advers olayların insidans oranları, her 100 hasta yılı için sırasıyla 21,2, 11,2, 10,8, 7,0 ve 5,7 olay olarak bildirilmiştir.<sup>4-6</sup>

Bununla birlikte, infeksiyonların çoğu hafif-orta şiddette, 1-2 hafta süreli olup tedavinin kesilmesini gerektirmeyen özelliktedir.<sup>8</sup> Ciddi infeksiyonlar, iksekizumab ve plasebo alanların sırasıyla %0,6 ve 0,4'ünde ortaya çıkmıştır. İksekizumab alanlarda bildirilen en yaygın infeksiyonlar arasında nazofarenjit, üst solunum yolu infeksiyonu, kandida infeksiyonları (en sık oral veya vulvovajinal), konjonktivit ve dermatofit infeksiyonları bulunmaktadır.<sup>8</sup>

Hastalarda iksekizumaba karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir. Hastaların %9-17'sinde antikor gelişimi bildirilmektedir. Bununla birlikte, bu olguların çoğunda tedavi etkinliğinde kayıp bildirilmemiştir. Dikkat çekici bir şekilde, tedaviden kaynaklanan ilaca karşı gelişen antikorların varlığı, tedavinin 60. haftasına kadar iksekizumaba verilen yanıtın korunmasını olumsuz yönde etkilememiştir.<sup>9</sup>

### **İnflamatuvar Barsak Hastalığı**

İnflamatuvar barsak hastalıklarından Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte alevlenmeler, iksekizumab kullananlarda plasebodan hafifçe daha yüksek sıklıkta bildirilmiştir (%0,1-0,2; %0). Bu nedenle İBH hastaları yakından izlenmelidir. Ancak İBH'deki artışın IL-17'nin antagonize edilmesiyle mi yoksa psoriasis hastalarında İBH sıklığının artmış olmasıyla mı ilişkili olduğu tartışmalı bir konu durumundadır.<sup>10</sup> Psoriasis hastalarında yapılan prevalans çalışmalarında hem Crohn hem de ülseratif kolitin daha fazla oranda görüldüğü gösterilmiştir.<sup>11</sup> Crohn hastalarında psoriasis gelişme riski normal popülasyona göre 7 kat daha fazladır, psoriasis hastalarında Crohn hastalığı gelişme riski ise 2,9 kat artmıştır.<sup>11-14</sup> Bu bilgilerin ışığında, daha geniş güvenlik verileri oluşuncaya kadar, IL-17 inhibitörlerinin İBH hastalarında tercih edilmemesi gerektiği ve kullanımları sırasında İBH ile ilgili semptomların sorgulanmasının önemi vurgulanmaktadır.<sup>15</sup>

### **Nötropeni**

UNCOVER çalışmalarının tüm verileri birleştirilerek yapılan analizlerde nötropeni gelişme sıklığı da değerlendirilmiştir. İndüksiyon tedavisi döneminde, 2 haftada bir iksekizumab ile tedavi edilen hastaların %7,0 ve 2,1'inde evre 1 ve 2 nötropeni görülürken, bu oran plasebo kullananların %2,9 ve %0,3 ve etanersept kullananların % 9,0 ve 3,3'ünde gözlenmiştir.<sup>3,5</sup> Sırasıyla iksekizumab, plasebo ve etanersept gruplarında iki, bir ve dört hastada evre 3 nötropeni bildirilirken, iksekizumab grubunda sadece bir hastada evre 4



nötropeni olgusu meydana geldiği ve bu nötrofil sayısının 2 gün sonra tekrar normal aralığa döndüğü bildirilmiştir. İksekizumab kullananlarda oluşan nötropeni, plaseboya göre infeksiyon oranını artırmamıştır. İksekizumab ve plasebo gruplarında sırasıyla %3 ve %1 oranında 1. derece trombositopeni bildirilmiş olmakla birlikte hemorajik komplikasyonda artış saptanmamıştır.

İksekizumab ile ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır ve hamile veya emziren kadınlarda değerlendirilmemiştir. Maymunlar üzerinde yapılan çalışmalarda, ilacın plasentayı geçtiği ancak fetus için toksik görünmediği bildirilmiştir. Ayrıca emziren maymunların anne sütünde düşük seviyelerde atıldığı saptanmıştır.

## Sonuç

Bu verilerin ışığında iksekizumabın önemli bir avantajının, psoriasis tedavisinde kullanılan diğer biyolojik tedavilerden daha hızlı etki göstermesi olduğu söylenebilir. Psoriyatik inflamasyonda kritik bir rolü olan IL-17A'yı spesifik olarak hedeflemenin avantajları iksekizumab için de geçerlidir. IL-17 inhibitörleri, TNF inhibitörü kullanımını sınırlayan komorbid durumları (yani multipl skleroz, evre 3 veya 4 konjestif kalp yetmezliği veya hepatit B) olan hastalarda da düşünülebilir. Şiddetli infeksiyon, malignite ve MACE oranları düşüktür.<sup>16-19</sup> Ancak tüm biyolojik tedaviler gibi infeksiyon riskini artırabildiği için, infeksiyon riski yüksek olan kişilere iksekizumab verilirken dikkatli olunması gerekir. Hastalar tedaviden önce tüberküloz açısından test edilmelidir ve canlı aşılarda tedavi süresince önerilmemelidir. İBH hastalarında IL-17 inhibitörlerinden kaçınılmalıdır. Faz 4 kayıtları, iksekizumabın zaman içindeki güvenliği ve etkinliği hakkında ek bilgi sağlayacaktır.<sup>20</sup>

## Kaynaklar

1. Liu L, Lu J, Allan BW, et al. Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J Inflamm Res.* 2016;9:39-50.
2. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al; UNCOVER-1 Study Group; UNCOVER-2 Study Group; UNCOVER-3 Study Group. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2016;375:345-56.
3. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al; UNCOVER-2 and UNCOVER-3 investigators. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015;386:541-51.
4. Leonardi C, Maari C, Philipp S, et al. Maintenance of skin clearance with ixekizumab treatment of psoriasis: Three-year results from the UNCOVER-3 study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:824-30.
5. Burkhart N. Near or complete resolution of psoriasis is associated with greater improvements in itch and health-related quality of life: an analysis from UNCOVER-2, a phase 3 clinical trial of ixekizumab [abstract]. *Australas J Dermatol.* 2016;57(Suppl 1):41.
6. Nash P, Kirkham B, Okada M, et al; SPIRIT-P2 Study Group. SPIRIT-P2 Study Group Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:2317-27.

7. Umezawa Y, Torisu-Itakura H, Morisaki Y,; Japanese Ixekizumab Study Group. Long-term efficacy and safety results from an open-label phase III study (UNCOVER-J) in Japanese plaque psoriasis patients: impact of treatment withdrawal and retreatment of ixekizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:568-76.
8. Eli Lilly and Company. Taltz (ixekizumab) injection, for subcutaneous use: US prescribing information. 2016. <http://www.taltz.com>. 11. European Medicines Agency. Taltz (ixekizumab): summary of product characteristics. 2015. <http://www.ema.europa.eu>
9. Blauvelt A, Cameron G, Gordon K, et al. Ixekizumab, a novel anti-IL-17A antibody, exhibits low immunogenicity during longterm treatment in patients with psoriasis [abstract no. 3232]. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5 Suppl 1):AB258.
10. Fitzpatrick LR. Novel pharmacological approaches for inflammatory bowel disease: targeting key intracellular pathways and the IL-23/IL-17 axis. *Int J Inflamm*. 2012;2012:389404.
11. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25:529-34.
12. Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159:2-9.
13. Binus AM, Han J, Qamar AA, Mody EA, Holt EW, Qureshi AA. Associated comorbidities in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:644-50.
14. Nair RP, Henseler T, Jenisch S, et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. *Hum Mol Genet*. 1997;6:1349-56.
15. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71:2-29.
16. Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One*. 2019;14:e0220868.
17. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74:423-41.
18. Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, Trost J, Riaz IB, Kurtzman DJB. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2018;29:569-78.
19. Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One*. 2019;14:e0220868.
20. Amin M, Darji K, No DJ, Bhutani T, Wu JJ. Review of IL-17 inhibitors for psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2018;29:347-52.

## PSORİASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### C. SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

#### II. BİYOLOJİKLER

#### 3. IL-17 İNHİBİTÖRLERİ

#### 3.3. BRODALUMAB

GÜNSELİ ŞEFİKA PANCAR<sup>1</sup>, HİLAYDA KARAKÖK GÜNGÖR<sup>2</sup>, MÜGE GÜLER ÖZDEN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

<sup>2</sup>Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

<sup>3</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Brodalumab, insan immünoglobulin G2 tipinde monoklonal antikordur. Seçici olarak interlökin (IL)-17 reseptör A'ya (IL-17RA) bağlanarak IL-17 aracılı sinyalizasyonu ve bunun yanında IL-17A, IL-17F, IL-17A/F heterodimerleri ile IL-25 ve parsiyel olarak IL-17C'nin biyolojik aktivitesini baskılar.<sup>1,2</sup> IL-17 sinyalizasyonunun büyük bölümünün baskılanmasında bu nedenlerle kritik öneme sahiptir. Brodalumab ile bu reseptörün baskılanması, psoriyatik fenotipin geri çevrilmesi ve keratinosit gen ekspresyon paternlerinin, lezyonsuz deri seviyelerine inmesi ile sonuçlanmaktadır.<sup>3</sup> Brodalumab kullanım doz ve şeması ise; 140 mg veya 210 mg dozunda 0., 1. ve 2. haftada yükleme dozu sonrasında 2 haftada bir subkütan olarak önerilmektedir.<sup>4</sup>

Papp ve ark.<sup>4</sup> yaptığı faz 3 randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmasında 210 mg veya 140 mg 2 haftada bir uygulanan brodalumab tedavisinin 12 haftalık indüksiyon fazında plasebo ile karşılaştırıldığında PAŞİ 75 yanıtında belirgin fark olduğu ve brodalumab grubunda bu yanıtın en erken 2. haftada ortaya çıktığı saptanmıştır. On ikinci haftada ise tam temizlenme sağlanarak Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 90 veya PAŞİ 100 yanıtları elde edilmiştir. Tedavi bırakılıp tekrar başladığında ise aynı etkin yanıtı kısa sürede (yaklaşık 12. hafta) ulaşıldığı saptanmıştır. Yine aynı çalışmada yan etki olarak bakıldığında ciddi advers olaya rastlanılmamış ve inflamatuvar barsak hastalığı veya majör kardiyovasküler hastalık riski söz konusu olmamıştır. Bir diğer

advers olay olarak kandidiyal infeksiyonlar ise diğer IL-17 inhibitörlerinden farklı olmayan kendini sınırlayan ve tedaviye yanıt veren infeksiyonlar olarak bildirilmiş ve bu nedenle ilaç kesilme durumu gerçekleşmemiştir. Elli ikinci haftada grade 1 veya 2 olarak nitelendirilen hafif nötropeni gelişmiş fakat infeksiyon ile ilişkili bir tabloya yol açmadan kendiliğinden gerilemiştir. Bu çalışmada 210 mg 2 haftada bir uygulanan brodalumab ile 12. haftada PAŞİ yanıtları sırasıyla PAŞİ 90; %70 ve PAŞİ 100; %42 olarak rapor edilmiştir. Bu sonuçlar diğer literatür bilgileri eşliğinde karşılaştırılması yapıldığında bir diğer faz 3 klinik çalışmada IL-17A antagonisti olan sekukinumab (PAŞİ 90; %54-59 ve PAŞİ 100; %24-29)<sup>5</sup>, bir diğer faz 3 çalışmada (UNCOVER 2 ve UNCOVER 3 çalışma grupları ile) yine anti-IL-17 antikoru olan iksekizumabdan (PAŞİ 90; %60-71 ve PAŞİ 100; %31-41)<sup>6</sup> daha hızlı yanıt verdiği ve tam temizleme oranının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Güvenlik profilinin de orta veya şiddetli psoriasis hastalarında kabul edilebilir olması avantajlarından. Faz 3 randomize kontrollü çalışmaların derlendiği literatür taramasında 2003-2016 yılları arasındaki çalışma sonuçlarına göre brodalumabın plak tip psoriasisde etkin bir seçenek olduğuna yer verilmiştir. Bu çalışmaya göre 12. haftada PAŞİ 75 yanıtı elde etme başarısının brodalumab 210 mg kullananlarda, brodalumab 140 mg kullananlara oranla daha yüksek olduğu, aynı zamanda 210 mg brodalumabın PAŞİ 90 ve PAŞİ 100'e ulaşmada ustekinumabdan daha üstün olduğu saptanmıştır. Sekukinumab ve iksekizumab ile karşılaştırıldığında 12. haftada benzer sonuçlara sahip olduğu fakat PAŞİ 100 yanıtının brodalumab grubunda daha fazla olduğu ve tedaviye devam edildiğinde de iyileşmenin 52. haftaya kadar brodalumab grubunda daha fazla devam ettiği sonucuna varılmıştır. Fakat bire bir karşılaştırmalı çalışmaların az sayıda olması nedeniyle kesin bir yargıya varılamamıştır.<sup>7,8</sup>

Etki mekanizması göz önüne alındığında iksekizumab ve sekukinumab tedavileri IL-17A'yı hedef alırken brodalumab reseptörü inhibe ettiğinden IL-17 ailesinin diğer alt gruplarını da inhibe eder. Bu da daha başarılı sonuçların elde edilmesine neden olur. Yine aynı çalışmada en sık rastlanılan yan etkiler olarak nazofarenjit, baş ağrısı, üst solunum yolu infeksiyonu, artralji, mukokutanöz kandidiyazis, nötropeni (geçici) kaydedilmiş olup, sekukinumab ve iksekizumab ile yan etki açısından farklılık bulunmadığı saptanmıştır.<sup>7,8</sup>

Bugüne kadar psoriasisde biyolojik tedaviler hakkında yapılan çalışmalar sonucunda bir biyolojik tedavi seçeneğinden diğerine geçerken, ya da etkin yanıt elde edilemeyen biyolojik seçeneği değiştirirken, bir sonraki tedavide hangi etkinlik oranı ile karşılaşılacağı veya hangi durumda ne tür biyolojik tedavi seçilmesi gerektiği sorularına yanıt tam verilememektedir. Biyolojik tedavinin başarısızlığı; tedaviye yanıt alınamaması, zaman içinde etkinlik kaybı gelişmesi (mevcut ilaca karşı gelişen antikorların sonucu olabilir) ya da biyolojik tedaviye intolerans gelişmesi, ilaç reaksiyonu veya yan etki gelişmesi olarak tanımlanmaktadır.<sup>9</sup> Çalışmalarda da etkinlik kaybının gelişmesinin ilk planda ilacın kesilme nedenini oluşturduğu belirtilmiştir (1. yılda %10-15).<sup>10,11</sup> Bir biyolojik tedaviden

diğer tedaviye geçmek en sık yapılan tercihtir. Fakat rehberlerde deneyimler sınırlıdır. Biyolojik tedaviden bir diğerine geçerken yapılan çalışmalar daha önce biyolojik tedavi almış hastalarda daha önce biyolojik tedavi almamış hastalara oranla tedavi başarısının daha düşük olduğunu göstermektedir (PAŞİ 75 yanıtı daha düşüktür).<sup>12</sup> Papp ve ark.<sup>4</sup> yaptığı randomize kontrollü AMAGINE- 2 ve AMAGINE -3 çalışma grupları ile olan çalışmasında brodalumab tedavisinin daha önce biyolojik tedavi ile karşılaşmış kişilerde kullanımı sonucu, bu durumun tedavi etkinliğini ve başarısını etkilemediği bildirilmiştir. İster daha önce biyolojik tedavi deneyimi olsun ister hiç biyolojik tedavi almamış olsun brodalumab kullanan hastalarda PAŞİ 75, 90 ve PAŞİ 100 yanıtlarının benzer olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada bu bulgular ustekinumab tedavisi ile karşılaştırıldığında brodalumabın etkinliğinin üstünlüğü ön plana çıkmıştır. Bir önceki kullanmış olduğu biyolojik tedaviden yeterli yanıt alamayan hastalara başlanan brodalumab tedavisinin etkinliğine dikkat çeken bu çalışmada, ustekinumab ile karşılaştırıldığında brodalumabın etkinliği neredeyse 3 kat daha yüksek bulunmuştur.<sup>13</sup> Güvenlik sonuçları da ustekinumab ile karşılaştırıldığında farklılık göstermemiş ve tek fark diğer çalışmalarda da yer aldığı gibi fungal infeksiyon oranındaki artış olarak rapor edilmiştir.<sup>13</sup> Literatürde iksekizumab tedavisi için daha önce biyolojik tedavi kullanmamış hastalar veya daha önce biyolojik tedavi kullanmış hasta grupları arasında benzer etkinlik oranı gözlenirken, sekukinumab için daha önce biyolojik kullanan ve başarısız yanıt alınan hastalarda etkinlik oranının hafif de olsa daha düşük olduğu saptanmıştır.<sup>14,15</sup> Daha önce biyolojik tedavi kullanımı ile oluşan bu etkinlik kaybı ya da farklılıklarının nedeni henüz anlaşılmalı değildir. Biyolojik tedavi deneyimi olmuş ve başarısız yanıt alınmış tedaviye dirençli hasta gruplarında brodalumab ve iksekizumab tedavisinin etkinliği göz önüne alınabilir. Diğer iki çalışmada önceden biyolojik tedavi alıp almadığına bakılmaksızın brodalumabın etkinliğinde kayıp gerçekleşmediği saptanmıştır.<sup>16,17</sup>

Umezawa ve ark.<sup>18</sup> çalışmasında brodalumab tedavisinin orta veya şiddetli psoriasis hastalarında 52 haftalık tedavide etkin klinik yanıt ve kabul edilebilir güvenlik profiline sahip olduğu ve 140 mg brodalumab ve 210 mg brodalumab tedavisi alan hasta grupları karşılaştırıldığında 210 mg kullanan grubun daha yüksek iyileşme oranlarına sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak, oral kandidiyazis gelişimi yüksek doz alan grupta daha yüksek oranda gerçekleşmiştir.

Saçlı deri ve tırnak psoriasisinde de 12. haftada 210 mg brodalumab ile belirgin iyileşme oranları elde edilmiştir. 70 mg, 140 mg ve 210 mg brodalumab tedavileri vücut ağırlığına göre kıyaslandığında vücut ağırlığından bağımsız olarak 210 mg dozun daha etkin olduğu rapor edilmiştir.<sup>19</sup> Yan etki olarak ise en sık nasofarenjit ve diğer çalışmalardan farklı olarak diyare, üst solunum yolu infeksiyonu ve folikülit saptanmıştır. Amerika ve Kanada'da yapılan faz 2 kontrollü çalışmalarda psoriyatik artritli hastalarda da brodalumabın belirgin iyileşme oranlarına sahip olduğu saptanmıştır.<sup>20</sup> Sonuçlar

karşılaştırıldığında tedaviden elde edilen yanıt oranının iksekizumab, sekukinumab ve infliksimab ile benzer olduğu fakat ustekinumab, adalimumab, etanersept, apremilast, dimetil fumarat ve plaseboya kıyasla daha üstün yanıt oranına sahip olduğu bildirilmiştir. Ulusal Sağlık ve Bakım Üstünlüğünü Değerlendirme Komitesi (NICE) tarafından brodalumabın diğer IL-17 inhibitörleri kadar etkin ve bunun yanında maliyetinin daha uygun olduğu kararına varılmıştır.<sup>21</sup> On ikinci haftada yanıt alınamayan hastalarda ise tedavinin kesilmesi önerilmektedir.

Psoriasis hastalarının %5-30 kadarında psoriyatik artrite rastlanılmaktadır. Çalışmalarda IL-17 ve IL-17RA psoriasis hastalarında sinovisitlerde ve sinovial sıvıda yüksek oranda saptandığından IL-17'yi inhibe eden biyolojiklerin önemli tedavi seçenekleri olabileceği üzerinde durulmaktadır.<sup>22</sup> Faz 3 klinik çalışmalarda aktif psoriyatik artrit hastalarında 12. haftada brodalumabın plaseboya üstün olduğu istatistiksel olarak kanıtlanmıştır. Aynı zamanda aterosklerotik plaklarda IL-17 seviyelerinin yüksek bulunması nedeniyle IL-17 yolağı baskılandığında hem psoriasisde hem psoriyatik artritli hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin azalabileceğine dikkat çekilmektedir.<sup>23</sup>

Brodalumab ile yapılan uzun dönem çalışmalarda brodalumab tedavisi devam eden hastalarda beliren çok nadir yan etki intihar düşüncesi olarak tanımlanmıştır. Fakat bu güvenlik sinyaline rağmen brodalumab, FDA Şubat 2017'de bu ilacı plak psoriasis hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere onaylamıştır.<sup>24</sup> Yirmi dört çalışmayı içeren derlemede ise ciddi yan etki oranının plasebo ile farklı olmadığı sonucuna varılmıştır. 12-16 haftalık çalışma periyodunda brodalumabın güvenilirliği onaylanmıştır.<sup>25</sup> Ustekinumab (IL-12/23 inhibitörü), sekukinumab, iksekizumab, brodalumab (IL-17 inhibitörü), tildrakizumab ve guselkumab (IL-23 inhibitörü) tedavilerini içeren meta-analiz çalışmasında hepsinin psoriasis tedavisinde etkili ve güvenilir tedavi yöntemleri olduğu bildirilmektedir. Bu tedavilerin yaygın bir şekilde kabul görmesi ve kullanılmaları sonucunda uzun dönem etkinlikleri ve güvenilirlikleri açısından daha fazla bilgiye sahip olunabileceği belirtilmektedir.

Brodalumab için kilo bağımlı doz ayarlaması da yapılmış ve bazı çalışmalarda 100 kg altında 140 mg 2 haftada bir, 100 kg üstünde 210 mg 2 haftada bir verilmiştir. 210 mg dozda etkinlik (PAŞİ 100) daha yüksek oranda gözlenmiş, tedavi devamında PAŞİ 100 korunmuştur. Tedaviye 210 mg olarak başlanıp doz azaltıldığında ise etkinlik oranı düşmüştür. Bu yanıtlar kilodan bağımsız olarak gerçekleşmiştir. Ustekinumab ile karşılaştırıldığında semptom ve bulgularda daha hızlı azalma saptanmıştır. Nötropeni, hafif-orta mukokutanöz kandidiyazis, artralji, nazofaranjit ve baş ağrısı ustekinumab ile kıyaslandığında istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Ciddi yan etkiler açısından ise farklılık bulunamamıştır.<sup>26</sup>

Uzun dönem kullanımda güvenlik verileri diğer IL-17 inhibitörlerine ait çalışmalar ile benzer bulunmuştur. Düşük oranda gözlenen yan etkilere bakıldığında kandida

infeksiyonları sekukinumab ile benzer oranda gözlenmiştir.<sup>27</sup> Yan etkiler açısından ustekinumab ile karşılaştırıldığında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ustekinumab ve sekukinumabın uzun süreli kullanımında en sık gözlenen yan etkilerden olan baş ağrısı ve artralji, brodalumab kullanımında da benzer oranda bildirilmiştir.<sup>27,28</sup> Uzun süreli kullanımında (2 yıl ve üzeri) etkinlik ve güvenlik açısından başarılı bulunan ilacın, daha önce sistemik tedavi ve biyolojik tedavi alıp başarısız olan hastaların uzun dönem tedavisinde de etkili bir seçenek olarak kullanılabilceği gösterilmiştir. Tüm biyolojik tedaviler içerisinde hem etkinlik hem de yaşam kalitesini en çok düzeltten seçeneklerin başında gelmektedir.<sup>28</sup>

Biyolojik tedavilerin püstüler psoriasisde kullanımlarına ait bir derlemede akut jeneralize püstüler psoriasisde kısa sürede yanıt alınması gerekliliği göz önünde tutulduğunda siklosporin ve infliksimab tedavisinin ön plana çıktığı belirtilmiştir. Ancak, infliksimabın infüzyon reaksiyonu ve ilaca karşı antikor gelişimi nedeniyle kullanımının sınırlı olduğuna vurgu yapılmış ve hastalığın kontrolü sağlandıktan sonra başka bir biyolojik tedaviye geçilebileceği belirtilmiştir. Jeneralize püstüler psoriasisde IL-17A ekspresyonundaki belirgin artış da göz önüne alındığında, seçilecek tedaviler içerisinde IL-17 inhibitörlerini tedavide daha ön sıralara konumlandırmak uygun olacaktır görüşü ağırlık kazanmıştır (UNCOVER-J çalışma grubu).<sup>29</sup> Etkinlik, güvenilirlik, hızlı etki ve ulaşılabilirliklerinin giderek artması nedeniyle, yakın zamanda IL-17 inhibitörlerinin jeneralize püstüler psoriasisde ilk basamak tedavi seçeneği haline geleceği ön görülmektedir.<sup>30</sup>

Başka bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında, toplam 18 çalışma ve 19.840 hastanın değerlendirildiği çalışmalardan 7 tanesi faz 2, diğerleri faz 3 çalışmalarını kapsamaktaydı. IL-17 inhibitörleri (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab), IL12/23 inhibitörleri (ustekinumab) ve IL-23 inhibitörleri (guselkumab, tildrakizumab ve risankizumab) yanıtları değerlendirilmiş ve sonuç olarak PAŞİ 75 yanıtı elde etmede herbirinin plaseboya üstün olduğu saptanmıştır. Birbiri ile karşılaştırıldığında ise PAŞİ 75 yanıtları ve etki gücü ile bu tedavilerin içinde en güçlü yanıtın iksekizumab (80 mg/2 hafta) ve sekukinumab (300 mg/2 hafta) ile elde edildiği saptanmıştır. Diğer karşılaştırmalı çalışmalarda, iksekizumabın 80 mg/2 hafta dozunun, 4 haftada bir kullanımından, ustekinumabın 45 mg ve 90 mg dozundan, guselkumabın 50 ve 100 mg dozundan ve yine iksekizumab 80 mg/2 hafta dozunun brodalumab 140 mg dozundan daha üstün olduğu bildirilmiştir. Sekukinumab için ise 300 mg'nin 150 mg'den daha etkili olduğu yine 300 mg sekukinumabın 45 mg ustekinumabtan, 100 mg guselkumabdan ve 140 mg brodalumabdan daha başarılı olduğu saptanmıştır. Risankizumab 150 mg ise ustekinumab 45 mg ve brodalumab 140 mg ile karşılaştırıldığında daha iyi yanıtı sahip olduğu, fakat iksekizumab 80 mg/2 hafta dozunun sekukinumab 300 mg ile arasında etkinlik açısından fark olmadığı bildirilmiştir. Meta-analiz çalışmasında PAŞİ 100 yanıtları karşılaştırıldığında tüm tedavilerin plaseboya üstün olduğu fakat etki spektrumunun en

güçlü olduğu tedavilerin iksekizumab 80 mg/2 hafta ve brodalumab 210 mg/2 hafta olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda brodalumabın 210 mg dozunun, 140 mg dozundan, ustekinumabın 45 ve 90 mg dozlarından ve tildrakizumabın 100 ve 200 mg dozlarından daha yüksek etkinliğe sahip olduğu saptanmıştır. On iki hafta yanıtlarına göre en çok göze çarpan iyileşmenin IL-12/23 ve IL-23 inhibitörleri ile karşılaştırıldığında IL 17 inhibitörlerinde olduğu gözlenmiştir. PAŞİ 75'e ulaşma başarısında iksekizumab 80 mg/2 hafta en yüksek orana sahip olup bunu sekukinumab 300 mg, iksekizumab 80 mg/4 hafta, sekukinumab 150 mg ve brodalumab 210 mg izlemiştir. PAŞİ 100 yanıtları için en yüksek oran brodalumab 210 mg dozu ile gözlenmiş, bunu sırasıyla iksekizumab 80 mg/2 hafta ve iksekizumab 80 mg/4 hafta izlemiştir. Çalışmalar brodalumab 210 mg alan hastaların %42'sinin 12. haftada PAŞİ 100 yanıtını yakaladığını göstermektedir. Plasebo da bu oran sadece %0,4 olarak kalmıştır. Hasta global değerlendirme ve gözlemci global değerlendirme skorlamasında ise sekukinumab 300 mg en yüksek puanlamaya sahip bulunmuş bunu sırasıyla iksekizumab 80 mg/2 hafta, sekukinumab 150 mg, iksekizumab 80 mg/4 hafta ve risankizumab 150 mg izlemiştir. Dikkate değer bir nokta da brodalumab, sekukinumab ve iksekizumab tedavilerinde yüksek doz uygulamaları veya sık uygulama pozolojileri ile düşük doz veya daha uzun aralıklı uygulamalara göre daha etkin tedavi oranlarının elde edilmesidir. Hafif yan etkilere bakıldığında nazofarenjit, üst solunum yolu infeksiyonu ve enjeksiyon yeri reaksiyonu görülme oranının, 12. ve 16. haftada diğer biyolojik tedaviler ve plaseboyla karşılaştırıldığında daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Özet olarak etkinlik olarak brodalumab, sekukinumab ve iksekizumab ön planda iken klinik güvenilirlikleri IL-12/23 ve IL-23 inhibitörlerine göre daha zayıf olarak tespit edilmiştir.<sup>31</sup>

Brodalumab ile yapılan yakın tarihli 5 yıllık uzun süreli faz 2 çalışmasında, orta-şiddetli plak psoriasis hastalarında iyileşme ve yaşam kalitesinde düzelmenin 5 yıl boyunca devamlılık gösterdiği gözlenmiştir. Tedavi başlangıcından 2 hafta sonrasında tama yakın temizlenme ortaya çıkmış ve bu temizlenme 12. haftaya kadar artarak devam etmiştir. Tedaviye devam edilmesi ile etkinliğin 264 haftada korunduğu, etkin dozun ise 140 mg ile değil 210 mg 2 haftada bir uygulama ile olduğu sonucuna varılmıştır. Yan etki açısından bakıldığında güvenlik profilinin iyi olduğu ve kısa süreli kullanımda oluşan yan etki oranı ile uzun dönem kullanım ile gelişen yan etki oranı arasında fark olmadığı bildirilmiştir.<sup>32</sup> İlacın diğer bir uzun süreli kullanımı Japon popülasyonunda yapılan 52 haftalık çalışmadır ve elde edilen sonuçlar benzerdir.<sup>33,34</sup> Uzun dönem faz 3 devamlılık çalışmalarında da etkinliğinin tedavi uygulandığı sürece devam ettiği saptanmıştır.<sup>35</sup> Brodalumabın psoriyatik artritte etkinliğine dair yeterli araştırma bulunmamaktadır. Bir çalışmada 159 psoriyatik artritli hastada 140 ve 280 mg dozları ile %50 iyileşme sağlandığı fakat 280 mg doz ile devam edenlerde 40. haftada da iyileşmenin sürdüğü bildirilmiştir.<sup>36</sup>



Brodalumab için FDA onay verirken intihar düşüncesini artırabileceği açısından bu ilaca uyarıda bulunulmuştur. Bazı çalışmalarda da bu insidansın yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>37</sup> Fakat bu konu tartışmalıdır.<sup>38,39</sup> Beş klinik çalışmanın derlendiği çalışmada brodalumab ile intihar arasında neden-sonuç ilişkisine dayalı bir ilişki bulunamamıştır.<sup>40</sup> AMAGINE-2 ve -3 çalışma grupları ile elde edilen sonuçlarda brodalumab için ciddi infeksiyon oranı 100 hastada 1 ve 1,3 iken faz 3 çalışmalarda %2'den az hastada tedavi kesilmesine neden olmayan nötropeni ve kandidiyazis saptanmıştır.<sup>41</sup> Randomize kontrollü çalışmalarını içeren bir meta-analiz çalışmasında infeksiyon insidansı, ciddi yan etki yönünden insidansın diğer Th17 yolak inhibitörleri veya plasebodan belirgin farklılık göstermediği saptanmıştır.<sup>42</sup> Güvenlik profili ise IL-17 inhibitörleri ile benzerdir.<sup>43</sup>

FDA'nın iksekizumab ve sekukinumab kullanan hastalarda inflamatuvar barsak hastalığı için yaptığı uyarı brodalumab için de geçerlidir.<sup>44</sup>

Son olarak 2019 yılında brodalumab için verilerin toplandığı uzun dönem etkinlik ve güvenilirliğine ait 120 haftayı içeren randomize çift kör plasebo kontrollü faz 3 AMAGINE-2 çalışmasından ustekinumab sonrası brodalumaba geçen hastalarda etkinliğin daha yüksek olduğu PAŞİ 100 yanıtının 120 hafta devam ettiği, yine uzun dönem PAŞİ 75 yanıtının istatistiksel olarak ustekinumabdan ve sekukinumabdan daha fazla olduğu, PAŞİ 100 yanıtının da aynı şekilde ustekinumab, sekukinumab ve iksekizumab dan istatistiksel olarak daha fazla olduğu bu tam temizlenmenin de daha az temizlenme sağlayan diğer biyolojilere oranla hasta yaşam kalitesi üzerinde daha pozitif etkiye sahip olduğu sonucu çıkmıştır.<sup>45</sup> Etanersept, adalimumab, ustekinumab ve infliksimabın uzun süreli yanıtlarında (0,8-3,9 yıl) hastaların %20-32'sinde PAŞİ 75 yanıtını zamanla kaybettiği saptanmıştır. İlaça karşı antikor gelişimi etkinlik kaybının en önemli nedenidir.<sup>46</sup> AMAGINE-2 çalışmasında brodalumab kullanan hastaların %91,2 ve %88,9'unda 52 ve 120 haftalarda PAŞİ 75 yanıtının devam ettiği gözlenmiştir.<sup>46</sup> Bu makalede brodalumabın bu etkinliğinin tam kanıtlanmamakla beraber ilaca karşı nötralizan antikor gelişiminin olmaması ile açıklanabileceği belirtilmiştir. Bu teorinin kanıtlanması için uzun dönem geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Ormerod AD. Brodalumab established as an effective interleukin-17 receptor antagonist in psoriasis. Br J Dermatol. 2016;175:243-4.
2. Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, et al. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Invest Dermatol. 2017;137:1646-54.
3. Russell CB, Rand H, Bigler J, et al. Gene expression profiles normalized in psoriatic skin by treatment with Brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody. J Immunol. 2014;192:3828-36.
4. Papp KA, Leonardi C, Menter A, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. N Engl J Med. 2012;366:1181-9.
5. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al; ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. N Engl J Med. 2014;371:326-38.

6. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al; UNCOVER-2 and UNCOVER-3 investigators. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. 2015;386:541-51.
7. Farahnik B, Beroukhim K, Nakamura M, et al. Anti-IL-17 Agents for Psoriasis: A Review of Phase III Data. *J Drugs Dermatol*. 2016;15:311-6.
8. Farahnik B, Beroukhim K, Abrouk M, et al. Brodalumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6:111-24.
9. Piaserico S, Cazzaniga S, Chimenti S, et al. Efficacy of switching between tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in psoriasis: results from the Italian Psocare registry. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:257-62.
10. Levin AA, Gottlieb AB, Au SC. A comparison of psoriasis drug failure rates and reasons for discontinuation in biologics vs conventional systemic therapies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:848-53.
11. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2011;164:1091-6.
12. Menter A, Papp KA, Gooderham M, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1148-58.
13. Conti HR, Gaffen SL. IL-17-Mediated Immunity to the Opportunistic Fungal Pathogen *Candida albicans*. *J Immunol*. 2015;195:780-8.
14. Masson Regnault M, Konstantinou MP, Khemis A, et al. Early relapse of psoriasis after stopping Brodalumab: a retrospective cohort study in 77 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1491-96.
15. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1029-72.
16. Papp K, Menter A, Strober B, et al. Efficacy and safety of Brodalumab in subpopulations of patients with difficult-to-treat moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:436-9.
17. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370:2295-306.
18. Umezawa Y, Nakagawa H, Niuro H, Ootaki K; Japanese Brodalumab Study Group. Long-term clinical safety and efficacy of Brodalumab in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1957-60.
19. Nakagawa H, Niuro H, Ootaki K; Japanese Brodalumab study group. Brodalumab, a human anti-interleukin-17-receptor antibody in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a phase II randomized controlled study. *J Dermatol Sci*. 2016;81:44-52.
20. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370:2295-306.
21. Wade R, Grosso A, South E, et al. Brodalumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: An Evidence Review Group Evaluation of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2019;37:131-9.
22. Gordon KB, Kimball AB, Chau D, et al. Impact of Brodalumab treatment on psoriasis symptoms and health-related quality of life: use of a novel patient-reported outcome measure, the Psoriasis Symptom Inventory. *Br J Dermatol*. 2014;170:705-15.
23. Gan EY, Chong WS, Tey HL. Therapeutic strategies in psoriasis patients with psoriatic arthritis: focus on new agents. *BioDrugs*. 2013;27:359-73.
24. Papp KA, Reich K, Paul C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of Brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175:273-86.

25. Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, Trost J, Riaz IB, Kurtzman DJB. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, Brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2018;29:569-78.
26. Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373:1318-28.
27. Bissonnette R, Luger T, Thaçi D, et al. Secukinumab sustains good efficacy and favourable safety in moderate-to-severe psoriasis after up to 3 years of treatment: results from a double-blind extension study. *Br J Dermatol.* 2017;177:1033-42.
28. Lebwohl M, Leonardi C, Griffiths CE, et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis (Part I of II): results from analyses of general safety parameters from pooled Phase 2 and 3 clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:731-41.
29. Saeki H, Nakagawa H, Nakajo K, et al. Efficacy and safety of ixekizumab treatment for Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis: Results from a 52-week, open-label, phase 3 study (UNCOVER-J). *J Dermatol.* 2017;44:355-62.
30. Falto-Aizpurua LA, Martin-Garcia RF, Carrasquillo OY, Nevares-Pomales OW, Sánchez-Flores X, Lorenzo-Rios D. Biological therapy for pustular psoriasis: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2020;59:284-96.
31. Bai F, Li GG, Liu Q, Niu X, Li R, Ma H. Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Immunol Res.* 2019;2019:2546161.
32. Lebwohl MG, Blauvelt A, Menter A, et al. Efficacy, Safety, and Patient-Reported Outcomes in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Treated with Brodalumab for 5 Years in a Long-Term, Open-Label, Phase II Study. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20:863-71.
33. Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373:1318-28.
34. Umezawa Y, Nakagawa H, Niuro H, Ootaki K; Japanese Brodalumab Study Group. Long-term clinical safety and efficacy of Brodalumab in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1957-60.
35. Puig L, Lebwohl M, Bachelez H, Sobell J, Jacobson AA. Long-term efficacy and safety of Brodalumab in the treatment of psoriasis: 120-week results from the randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled phase 3 AMAGINE-2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:352-9.
36. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370:2295-306.
37. Roman M, Chiu MW. Spotlight on Brodalumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2065-75.
38. Chiricozzi A, Romanelli M, Saraceno R, Torres T. No meaningful association between suicidal behavior and the use of IL-17A-neutralizing or IL-17RA-blocking agents. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:1653-59.
39. Rusta-Sallehy S, Gooderham M, Papp K. Brodalumab: A Review of Safety. *Skin Therapy Lett.* 2018;23:1-3.
40. Kathuria P, Gordon KB, Silverberg JI. Association of psoriasis and psoriatic arthritis with osteoporosis and pathological fractures. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:1045-53.
41. Galluzzo M, D'adamio S, Bianchi L, Talamonti M. Brodalumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12:1255-71.
42. Naik GS, Mink WK, Magodoro IM, et al. Th17 Inhibitors in Active Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Dermatology.* 2017;233:366-77.
43. Rusta-Sallehy S, Gooderham M, Papp K. Brodalumab: A Review of Safety. *Skin Therapy Lett* 2018; 23:1-3.

44. Roman M, Chiu MW. Spotlight on Brodalumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: design, development, and potential place in therapy. *Drug Design Development and Therapy*. 2017;11:2065-75.
45. Puig L, Lebwohl M, Bachelez H, Sobell J, Jacobson AA. Long-term efficacy and safety of Brodalumab in the treatment of psoriasis: 120-week results from the randomized, double-blind, placebo-and active comparator-controlled phase 3 AMAGINE-2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:352-9.
46. Levin EC, Gupta R, Brown G, Malakouti M, Koo J. Biologic fatigue in psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2014;25:78-82.

## PSORİASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### C. SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

#### II. BİYOLOJİKLER

### 4. IL-23 İNHİBİTÖRLERİ (USTEKİNUMAB, GUSELKUMAB, RİSANKİZUMAB, TİLDRAKİZUMAB)

DİDEM DİDAR BALCI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği,  
İzmir, Türkiye

#### A. Ustekinumab (IL-12/23 inhibitörü)

Ustekinumab, interlökin (IL)-12 ve IL-23 tarafından paylaşılan bir alt ünite olan p40'a yönelik tam bir insan monoklonal antikorudur, dolayısıyla hem IL-12 hem de IL-23'ün reseptörleri ile etkileşimini önler. Yetişkin psoriasis tedavisinde FDA onayı 2009 yılında, psoriyatik artrit 2013'te, pediatrik (12 yaş ve üstü) psoriasisde 2017'de alınmıştır.<sup>1</sup>

Psoriasis vulgaris sistemik tedavi Avrupa S3- rehberi-2015 güncellemesi, Türkiye psoriasis tedavi kılavuzu-2016 ve ilaç prospektüsünde; fototerapi ve siklosporin, metotreksat gibi geleneksel sistemik tedavilere yanıt yetersizse, bu ilaçlara kontrendikasyon varsa veya bu ilaçlar tolere edilemiyorsa, orta ve şiddetli plak psoriasisde ustekinumab başlangıç ve uzun süreli tedavide 2. basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.<sup>2,3</sup>

Ustekinumab ile metotreksat kombinasyonunun anektodal olarak etkinliği artırdığı (özellikle psoriyatik artrit) bilinmektedir. Kombine tedavide ustekinumaba topikal tedaviler ya da metotreksat eklenebilir.<sup>3,4</sup>

Ustekinumabın önerilen dozu; 100 kg ve altında; subkutan uygulanan 45 mg'lik ilk dozu takiben 4 hafta sonra 45 mg'lik ikinci doz ve bunun ardından her 12 haftada bir olmak üzere 45 mg'lik dozlardır. Vücut ağırlığı 100 kg'ın üzerinde olan hastalarda; 90 mg'lik dozlar kullanılır.<sup>1</sup>

Ustekinumabın etkinliği 16. haftada değerlendirilir ve etkin ise tedaviye devam edilir. Avantajı 12 haftada bir (ilk yıl yılda 5 kez, daha sondeki yıllarda yılda 4'er kez) subkutan yolla uygulanabilen bir tedavi seçeneği olmasıdır. Vücut ağırlığına göre doz seçimi yapılabildiğinden obez hastalarda da tercih edilebilir.<sup>3</sup>

Faz 3 çalışmaları olan PHOENIX 1 ve PHOENIX 2'de psoriasis hastaları rastgele 45 mg veya 90 mg ustekinumab ile plaseboya karşı tedavi edilmişlerdir. Bu çalışmalarda, 45 mg doz ile, 12. haftada Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 75'e; hastaların %66,7-67,1'i, PAŞİ 90'a; %41,6-%42,3'ü, PAŞİ 100'e; %12,5-18,1'i ulaşmıştır. Doksan mg doz ile 12. haftada PAŞİ 75'e; hastaların %66,4-75,7'si, PAŞİ 90'a; %36,7-50,9'u ve PAŞİ 100'e; %10,9-18,2'si ulaşmıştır ve plaseboya üstündür. Maksimum etkinlik, hem 45 mg hem 90 mg tedavi gruplarında yaklaşık 24. haftada gözlenmiştir (sırasıyla 45 ve 90 mg grubunda PAŞİ 75 oranı %76,1 ve %85'dir).<sup>5-7</sup>

Ustekinumab 45 mg ve 90 mg ile tedavi, PHOENIX l'de sırasıyla 76. haftada PAŞİ 75 yanıtı alan hastaların %61,2 ve %72,4 olmasını, 244. haftada ise %63,4 ve %72 olmasını sağlamıştır. PHOENIX 2'de; 45 mg ustekinumab alan hastaların; %76,5'i ve %50'si 244. haftada PAŞİ 75 ve PAŞİ 90 yanıtı sağlarken, 90 mg ustekinumab alanlarda ise; bu oranlar sırasıyla %78,6 ve %55,5 olmuştur. Bu sonuçlar ustekinumabın 244 haftalık (5 yıllık) uzun vadeli etkinliğinin stabil olduğunu göstermektedir.<sup>5-7</sup>

PHOENIX l'de ayrıca 40. haftada tedaviye ara veren hastalarda PAŞİ yanıt kaybı-medyan 15 hafta olup, tedaviye tekrar başlayan hastaların %85,6'sı PAŞİ 75 yanıtını 12. haftada tekrar yakalamıştır.<sup>8</sup>

Tedaviye kısmi yanıt verenler (52. haftada PAŞİ 50 ya da PAŞİ 75 elde edemeyen hastalar) daha yüksek bir dozda (45-90 mg) ve sıklıkta (8-12 hafta) 196. haftada PAŞİ 75'e ulaşmışlardır. Bu sonuç, yüksek doz ve artmış tedavi sıklığının ustekinumabın etkinliğini artırabileceğini ortaya koymuştur.<sup>9</sup>

Uzun dönem idame tedavisi için etkili ve uygun bir seçenek olduğu kanıtlanmıştır. Hastalığın hızlı kontrol altına alınması veya aralıklı tedavinin gerekli olduğu durumlarda da önerilmektedir.<sup>3</sup>

On iki-on yedi yaş arası adölesan psoriasis hastalarında ustekinumab etkin bulunmuştur.<sup>10</sup>

Tedavi öncesi ve sırasında; hastalık nesnel olarak değerlendirilmeli (örneğin; PAŞİ/VYA; artrit varlığı, yaşam kalite ölçekleri), önceki tedaviler, ultraviyole maruziyeti, gebelik sorgulanmalı, kanser ve aktif infeksiyon varlığı araştırılmalı, tüberküloz dışlanmalı, kardiyovasküler risk faktörlerini de kapsayacak şekilde eşlik eden hastalıklar araştırılmalı, lenfadenopati yönünden değerlendirme yapılmalı, bazı laboratuvar parametreleri periyodik istenmeli ve güvenilir kontrasepsiyona tedavi sonrası 15 hafta devam edilmelidir.<sup>2,3</sup> Ustekinumabın gebelik kategorisi B'dir.<sup>11</sup>

Tedavi öncesi ve sonrasında; her 3-6 ayda bir kez tam kan sayımı, sedimentasyon, karaciğer enzimleri, serum üre, kreatinin, glukoz, ve idrar tetkiki, tedavi öncesinde ek olarak; PPD testi, akciğer grafisi, quantiferon tüberküloz gold testi, gebelik testi (idrarda), CRP, HBV/HCV ve HIV taraması istenmelidir. HBV ve HCV testi, akciğer grafisi, quantiferon tüberküloz gold testi (gerektiğinde) yıllık tekrarlanmalıdır.<sup>2,3</sup>

İki faz 3 çalışmasına göre psoriyatik artrit hastalarında ustekinumab 45 ve 90 mg radyografik ilerleme ve eklem hasarını anlamlı oranda engellemektedir.<sup>12</sup>

Eritrodermik psoriasisde, palmoplantar püstüler psoriasisde, ve generalize püstüler psoriasisde etkin olduğu bildirilen olgular mevcuttur.<sup>13-15</sup>

Psoriasis vulgarisli olgularda ustekinumab 45 mg veya 90 mg etkinliği, 12 haftalık bir süre boyunca yüksek doz etanerseptin (haftada 2 kez 50 mg) etkinliğinden üstün bulunmuştur. On ikinci hafta PAŞİ 75 oranları, ustekinumab 45 mg, 90 mg, etanersept sırasıyla; %67,5, %73,8 ve %56,8'dir. Etanersept te daha fazla izlenen enjeksiyon yeri reaksiyonları dışında bu iki ilaç benzer güvenlik verileri göstermiştir.<sup>16</sup>

Daha önce hiç biyolojik tedavi kullanmayan ustekinumab hastaları ile adalimumab hastaları karşılaştırıldığında daha yüksek temizlenme oranı, daha iyi Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKI) skorları ve düşük hastalık aktivite bozukluk skoru gözlenmiştir. Daha az ustekinumab hastası adalimumaba göre tedavi uyumsuzluğu bildirmiştir.<sup>17</sup>

Kronik plak psoriasis artmış obezite ve metabolik sendromla ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Yedi ay boyunca infliksimab ile tedavi edilen plak psoriasis hastalarında, vücut kitle indeksinde ve vücut ağırlığında anlamlı artış gözlenirken ustekinumab ile tedavi edilen grupta bu durum gözlenmemiştir.<sup>18</sup>

Daha önce hiç tümör nekroz edici faktör (TNF)- $\alpha$  inhibitörü kullanmayıp ustekinumab kullanan psoriasis hastaları PAŞİ 75 değerlerine, TNF- $\alpha$  inhibitörlerine yanıt vermeyip ustekinumab kullanan hastalara göre 20 gün kadar sonra ulaşmışlardır. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. TNF- $\alpha$  inhibitörlerine yanıt vermeme durumu, ustekinumab kullanırken PAŞİ 75 yanıt oranını etkilememektedir.<sup>19</sup>

Adalimumab, etanersept ve ustekinumab arasındaki etkinliği karşılaştıran BioCAPTURE çalışmasında; etanersept ile karşılaştırıldığında, ustekinumab 5 yıllık tedavide daha yüksek etkinliğe sahip bulunmuştur. Adalimumab ve ustekinumab alan hastaların, PAŞİ 75'e, 1 yıllık tedavide ulaşma oranı etanersept uygulananlara göre daha sıktır. Doz artışı ihtiyacı etanersept (en çok) ve adalimumab için ustekinumabdan daha sık bulunmuştur.<sup>20</sup>

İkisi 5 yıllık üç faz 3 çalışma (PHOENIX 1, PHOENIX 2, ACCEPT), bir faz 2 çalışmanın uzun dönem güvenlilik analizinde; ustekinumab tedavisinde en sık görülen yan etkiler; nazofarenjit, üst solunum yolları infeksiyonu, baş ağrısı ve artraljidir. En sık raporlanan ciddi infeksiyon divertikülit, selülit ve pnömonidir.<sup>21</sup>

Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda melanom dışı deri kanserleri (NMSC) dışındaki malignitelerin görülme sıklığı, genel popülasyonunda beklenen ile tutarlı olup, TNF- $\alpha$  inhibitörleri için bildirilenlerle karşılaştırılabilir düzeydedir. Ustekinumabtan önce NMSC'ye olası yatkınlığı destekleyen PUVA maruziyeti olan hastalarda NMSC daha

yüksek görülebilmektedir. Ustekinumabla NMSC insidansı, psoriasisde TNF- $\alpha$  inhibitörleri için bildirilen oranlarla karşılaştırılabilir düzeyde hatta biraz daha düşüktür.<sup>21</sup>

PHOENIX 1-5 yıllık verilerine bakıldığında; hiçbir aktif tüberküloz olgusu bildirilmemiştir. 3.177 hastanın ustekinumab ile tedavi olduğu 5 adet faz 3 çalışmasında (PHOENIX 1, PHOENIX 2, ACCEPT, PEARL, JAPON USTEKINUMAB ÇALIŞMA GRUBU) izoniazid alan latent tüberküloz olgularında reaktivasyon ve hiçbir aktif tüberküloz olgusu gelişmemiştir.<sup>5-7,22</sup>

İkisi 5 yıllık üç faz 3 çalışma (PHOENIX 1, PHOENIX 2, ACCEPT), bir faz 2 çalışmanın uzun dönem güvenlilik analizinde; ustekinumab tedavi gruplarında majör kardiyovasküler olay ve konjestif kalp yetmezliği bildirilmemiştir.<sup>21</sup> EKO'da ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında ise TNF- $\alpha$  inhibitörleri kullanılmamalıdır. Ustekinumab, apremilast, IL-17, and IL-23 inhibitörleri kalp yetmezliği olan olgularda güvenli görülmektedir.<sup>23</sup>

Kohort bir çalışmada; 60.028 psoriasis ve psoriyatik artritli olgunun; 9.071'inde ustekinumab, 50.957'sinde anti-TNF kullanılmış olup tedavi grupları arasında atrial fibrilasyon ve majör kardiyovasküler olay görülme riski açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.<sup>24</sup>

Metotreksat ve ustekinumab kullanan psoriasisli hastalarda karotis intima media kalınlığında azalma saptanmış olup, hasta sayısı az, geniş seriler gerekli olsa da bu veriler iki ilacın da ateroskleroza engellemede etkili olduğunu desteklemektedir.<sup>25</sup>

Ustekinumab dünyada Crohn hastalığında ruhsat onayını Kasım 2016'da, Türkiye'de ise Aralık 2017'de almıştır. Orta-şiddetli aktif Crohn hastalığında intavenöz indüksiyon tedavisi sonrası subkutan idame tedavisi plaseboya göre anlamlı düzelme sağlamıştır.<sup>26</sup> Crohn ile birliktelik gösteren psoriasisli olgularda kullanılabilir.

Ustekinumab, faz 2 plasebo randomize kontrollü çalışmada; multipl sklerozda iyileşmeye sebep olmamakla birlikte, alevlenme/relapsa da sebep olmamıştır.<sup>27</sup>

Hepatitli hastalarda ustekinumabın güvenlik profili tartışmalıdır. Literatürde eş zamanlı HCV ve HBV enfeksiyonu olan psoriasis hastalarında HCV'li 4 hastanın 1'inde, HBsAg+ olup antiviral profilaksi almayan 7 hastanın 2'sinde viral aktivasyon ve hepatosellüler kanser izlenmişken, 3 anti-HBc+ hastada reaktivasyon saptanmıştır. Az sayıda HBV reaktivasyonu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra reaktivasyona yol açmayan ustekinumabın kullanıldığı HCV olgusu da bildirilmiştir. Aktif hepatitte kullanılmazken, kronik hepatitte yakın karaciğer fonksiyon testleri ve viral yük takibi ne ek antiviral profilaksiyle gastroenterolog ya da enfeksiyon hastalıkları hekimiyle beraber karar vererek kullanılabilir.<sup>11</sup>

27 Haziran 2014 tarihine kadar olan, 17 klinik çalışma, 2 açık uçlu genişletilmiş çalışma, 8 meta-analiz ışığında; plak psoriasisli hastalarda ustekinumab, adalimumab ve etanersept kullanımında güvenlik verileri tarandığında, anlamlı oranda artmış yan etki;



etanerseptle ilişkili; skuamöz hücreli karsinom, enjeksiyon yeri reaksiyonu, baş ağrısı, adalimumab ile ilişkili; NMSC, üst solunum yolları infeksiyonları şeklinde bildirilmişken, ustekinumab ile ilişkili anlamlı artmış yan etki bildirilmemiştir.<sup>28</sup>

Psoriasisli hastalarda Eylül 2005–2014 tarihleri arasında Kanada'da çok merkezli retrospektif çalışmada biyolojiklerin bırakılmasına neden olan yan etki oranı değerlendirilmiş, en sık yan etki enjeksiyon/infüzyon yeri reaksiyonu olup, oranlar etanersept için %0,5, infliksimab için %0,9, adalimumab için %0, ustekinumab için %0 şeklindedir. Biyolojikler arasında ilaç bırakmaya neden olan anlamlı yan etki infüzyon reaksiyonu nedeniyle infliksimab da görülmüştür. İnfeksiyon ya da malignensiyle ilgili ilaç bırakma oranlarında ilaçlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.<sup>29</sup>

BADBIR çalışmasına göre; psoriasisli hastalarda kadın cinsiyet, aktif sigara içicisi olma, yüksek DYKI skoru, etanersept yada infliksimab tedavisi alma; ilacı kesme göstergesi iken ustekinumab tedavisi alma; ilaca devam etme göstergesi olarak belirlenmiştir. İlaç etkisizliğine bağlı ilaca son vermede; BMI  $\geq 35 \text{ kg m}^{-2}$ , etanersept tedavisi alma, aktif sigara içiciliği; ilacı kesme göstergesi, ustekinumab tedavisi alma; ilaca devamlılık göstergesi, yan etkilere bağlı ilacı bırakmada; kadın cinsiyet ve infliksimab kullanımı; ilacı kesme, ustekinumab; ilaca devam göstergesi olarak saptanmıştır.<sup>30</sup>

PSOLAR uluslararası psoriasis hasta kayıt sistemi olup 12 bin hastadan fazla kayıtlı hasta içerir. Bu sistemdeki hastaların bir kısmı sistemik bir kısmı biyolojik ilaçlar kullanmaktadır. Bu sistem ile ilgili yaklaşık 6 literatür yayınlanmıştır. Hastalar ağırlıklı olarak Kuzey Amerika'dan, geri kalan hastalar ise Kanada, Avrupa ve Orta Doğu ülkelerindedir. Haziran 2007'den itibaren prospektif gözlemsel olarak güvenlik bilgileri 6 ayda bir takip edilmektedir.<sup>31</sup> Dört bin üç yüz altmış dört hasta ustekinumab, 1.394 hasta infliksimab, 4.251 hasta diğer biyolojikler, 2.084 hasta biyolojik olmayan ilaçlar kullanmıştır. Ustekinumab; malignite, majör kardiyovasküler olay, ciddi infeksiyon ve mortalite riskinde artışa neden olmamıştır.<sup>32</sup> Hiçbir psoriasis tedavi ilacı ölüm göstergesi olarak tanımlanmamıştır. Biyolojik tedaviler benzer oranda majör kardiyovasküler olaya neden olmuştur. Hiçbir biyolojik ilaç majör kardiyovasküler olay ile ilişkili bulunmazken, biyolojik dışı ilaç kullanımı artmış majör kardiyovasküler olay ile ilişkili bulunmuştur. NMSC dışındaki kanserler açısından biyolojik ve biyolojik olmayan sistemik tedavilerin oranları benzerdir.<sup>33</sup> Ciddi infeksiyonlar açısından infliksimab anlamlı gösterge olup, adalimumab, etanersept, biyolojik olmayan sistemikler, ustekinumab azalan sırayla onu izlemektedir.<sup>33,34</sup>

İspanya'dan bildirilen ORBIT çalışmasına göre; adalimumab, infliksimab, etanersept ve ustekinumab arasında 4 yıl boyunca her yıl en yüksek ilaçta kalım (tedavide kalım) oranı ustekinumabta saptanmıştır.<sup>35</sup>

DERMBIO kayıt sistemine göre; 2007 ile 2017 tarihleri arasında (10 yıl) boyunca, biyolojik tedavi alan orta ila şiddetli Danimarka'lı, 2161 psoriasisli hastanın verileri analiz

edilmiştir. Adalimumab, infliksimab, etanersept, sekukinumab ile tedavi edilen daha önce biyolojik tedavi kullanmamış ya da biyolojik deneyimli hastaların tüm nedenlere bağlı tedaviyi bırakma oranı ustekinumabla tedavi edilen hastalardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.<sup>36</sup>

İspanya'dan 2016 yılında bildirilen BIOBADADERM çalışma grubu verilerine göre; ortalama 3,3 yıl (toplam 5 yıl) takip edilen 1956 psoriasisli hastada; biyolojik tedaviler klasik tedavilerden daha uzun sürdürülmektedir. Tedavinin kesilmesinin başlıca nedenleri; yetersiz etkinlik (%36), remisyon (%27), yan etkidir (%15). Biyolojik (adalimumab, infliksimab, etanersept) ve konvansiyonel sistemik ilaçlar arasında, tüm nedenlere bağlı tedavide en uzun süreli kalım ustekinumab grubunda gözlemlenmiştir.<sup>37</sup> BIOBADADERM çalışma grubu 2017 yılında; 7 yıllık takip verilerine göre, 1.938 psoriasisli hastada %11 oranında yan etkiye bağlı tedaviyi bırakma bildirmiş, en yüksek oranın sırasıyla siklosporin ve infliksimabta en düşük oranın ustekinumabta olduğunu saptamışlardır.<sup>38</sup>

Almanya (373 hasta, 6 yıllık analiz), Macaristan (1263 hasta, 5 yıllık analiz), Fransa (269 hasta, 12 yıllık deneyim), Kanada (5 yıllık tedavide kalım analizi, 398 hasta) gerçek yaşam verilerine göre; ustekinumabta tedavide kalım daha önce biyolojik kullanmamış ve biyolojik deneyimli hastalarda TNF- $\alpha$  inhibitörleri ve geleneksel sistemik tedavilere göre üstündür.<sup>39-42</sup>

Japonya 7 yıllık çalışma verilerine göre; 211 psoriasis ve psoriyatik artrit hastası ustekinumab, adalimumab, infliksimab, sekukinumab, brodalumab ve iksekizumab tedavileri alırken; en sık tedaviyi bırakma/değiştirme sebebi sekonder etkisizlik bulunmuştur. Daha önce biyolojik kullanmayan psoriasislilerde en uzun tedavide kalım ustekinumab grubunda izlenmiştir.<sup>43</sup>

Slovenya ulusal çalışmasının 2005-2018 verilerine göre; 1606 hasta 2241 tedavi epizodu (adalimumab, apremilast, etanersept, iksekizumab, infliksimab, sekukinumab, ustekinumab) analiz edilmiştir. Etkinlik kaybı en sık tedaviyi bırakma nedeni (%66,1) olup, ustekinumab en yüksek tedavide kalımı gösterirken apremilast en düşük tedavide kalımı göstermiştir.<sup>44</sup>

Türkiye'den psoriasis vulgarisli hastalarda ustekinumab kullanımına ait bildirilen ilk gerçek yaşam verisi olan gözlemsel, retrospektif takip çalışması; en az 16 hafta ustekinumab tedavisi almış, orta ila şiddetli psoriasis vulgarisli, 18 yaş üzeri 33 hastayı içermektedir. Tedavinin 16. haftasında; hastaların %97'sinde PAŞİ 50, %57,6'sında PAŞİ 75 ve %33,3'ünde PAŞİ 90 yanıt oranları elde edilmiştir. 16., 28., 52., 76. ve 100. haftalarda PAŞİ 50, 75 ve 90 yanıtları genellikle daha önce biyolojik kullanmamış ve 45 mg ustekinumab tedavi grubunda biyolojik deneyimlilere ve 90 mg ustekinumab tedavi grubuna göre daha yüksek izlenmişse de, farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.<sup>45</sup>

Sistemik bir derleme ve meta-analiz ile; psoriasisli hastaların HLA-C\*06:02 ilişkisinin ustekinumab tedavisine farklı bir yanıtla ilişkili olup olmadığı değerlendirilmiştir. Altı ay sonra PAŞİ 75 yanıt oranları; HLA-C\*06:02-pozitif hastalarda yüksek (medyan değer=%92) iken, HLA-C\*06:02-negatif grupta da yüksektir (medyan değer=%67). Negatif HLA-C\*06:02 durumuna göre hastaları ustekinumab tedavisinden çıkarmak için gerekçe yok gibi görünmektedir.<sup>46</sup>

Biyolojiklerin uygun maliyetli kullanımının önemi düşünüldüğünde; ilaç konsantrasyonları klinik sonuçlarla bağlantılı olduğundan, ilaç konsantrasyonlarının izlemi klinik karar almada rehberlik edecek değerli bir araçtır. Ustekinumab için konsantrasyon-yanıt ilişkisi rapor edilen çelişkili sonuçlar nedeniyle belirsizdir. Son zamanlarda bildirilen bir çalışmada; orta ve şiddetli psoriasisli olan 45 hasta,  $\geq 16$  hafta boyunca her 12 haftada bir 45 mg veya 90 mg ustekinumab tedavisi almış, ustekinumab serum konsantrasyonları ve anti-ustekinumab antikoları enjeksiyondan sonraki 4. haftada ölçülmüş ve PAŞİ ile değerlendirilmiştir. Enjeksiyondan sonraki 4. haftada ustekinumab konsantrasyonları ile mutlak PAŞİ skoru arasında anlamlı negatif korelasyon gözlenmiştir. Ustekinumab konsantrasyonları optimal yanıt (PAŞİ  $\leq 2$ ) verenlerde düşük yanıt (PAŞİ  $> 2$ ) verenlere göre daha yüksek bulunmuştur. Bir hastada (%2) anti-ustekinumab antikoları izlenmiştir. Enjeksiyon sonrası 4. hafta ustekinumab konsantrasyonlarının izlenmesi, tedavi optimizasyonundan yararlanabilecek hastaları zamanında belirleyebilir.<sup>47</sup>

Sonuç olarak ustekinumab hastalığı hızlı kontrol altına alabilmesi, aralıklı tedavi ve uzun dönem idamede uygun olması, yılda 4-5 enjeksiyon nedeniyle hasta uyumu ve tedavide kalımın yüksek olması ve düşük yan etki profili avantajlarıdır. İnflamatuvar barsak hastalığı, latent tüberküloz, multipl skleroz, konjestif kalp yetmezliği, psoriyatik artrit gibi komorbiditelerde etkili ve avantajlı güvenilirlik profili sebebiyle ilk önerilen seçeneklerden biridir.

## B. Guselkumab (IL-23 inhibitörü)

IL-23; p19 ve p40 olmak üzere iki alt birimden oluşan bir sitokindir. Dermiste; IL-23, Th17 aktivasyonunu başlatarak, IL-17 ve IL-22 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına yol açar. IL-23 aktivasyonunun en önemli aşağı yönlü süreçleri IL-17, TNF ve IL-6 gibi sitokinlere yanıt olarak monosit ve nötrofil alımı, anjiyojenez ve T-hücre infiltrasyonunu içerir. Bu süreçler, immün yanıtın artması ve psoriasislin klinik özellikleri ile sonuçlanır.<sup>48,49</sup>

Guselkumab; IL-23'ün p19 alt birimine bağlanan tamamen insan IgG1 lambda monoklonal antikordur ve IL-23'ün intrasellüler ve aşağı yönlü sinyal iletimini inhibe eder.<sup>48,49</sup> Guselkumab, sistemik tedavi adayı olan orta ila şiddetli plak tipi psoriasisli yetişkin hastaların tedavisinde endikedir. Önerilen guselkumab dozu, 0. ve 4. haftalarda subkutan enjeksiyon yoluyla 100 mg, ardından 8 haftada bir uygulanacak idame

dozudur. On altı haftanın sonunda tedaviye hiç yanıt vermeyen hastalarda tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir. Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine ciddi aşırı duyarlılığı ya da klinik olarak önemli aktif infeksiyonları (örneğin; aktif tüberküloz) olan hastalarda kontrendikedir. Canlı aşuların eş zamanlı kullanımı önerilmez.<sup>50</sup> FDA ve EMA; orta/şiddetli plak psoriasis tedavisinde 2017 yılında onay vermiştir.<sup>51</sup>

Üç randomize kontrollü, çift kör, faz 3 çalışma, etkinliğini ve güvenilirliğini göstermiştir.<sup>52,53</sup> İlk faz 3 çalışma (n=750); 3 kollu plasebo kontrollü (16 hafta) ve aktif karşılaştırmalı kontrollü (adalimumab; 48 hafta), ardından 100 haftalık açık etiketli ve 252. haftaya kadar uzatma fazlı VOYAGE 1'dir. On altıncı haftada; guselkumab/plasebo; PAŞİ 90 yanıtları (%73,3/%2,9) olup, guselkumab/adalimumab; PAŞİ 90 yanıtları (%73,3/%49,7), PAŞİ 75 yanıtları (%91,2/%73,1) olup, etkide 24. ve 48. hafta boyunca devamlılık izlenmiştir. 48. haftada PAŞİ 90 yanıtları: baştan beri guselkumab kullananlarda; %76,3, plasebodan 16. haftada guselkumaba geçenlerde; %81,8, adalimumab kullananlarda %47,9'dur. 52. haftada tüm kollar guselkumabla devam ettiğinde; 100. hafta PAŞİ 90 yanıtları: Her üç kolda benzerdir (%82,3, 82,1 ve 81,1).<sup>52,53</sup>

İkinci faz 3, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo, adalimumab kontrollü çalışma (n=1000) (VOYAGE 2); 0-16 haftalık plasebo kontrollü, 0-28 haftalık adalimumab kontrollü ve 28-72 haftalık rastgele bırakma ve tekrar tedavi dönemi içermektedir. Ardından, 100 haftalık açık etiketli ve 252. haftaya kadar uzatması vardır. On altıncı haftada; guselkumab/plasebo; PAŞİ 90 yanıtları (%70,0/%2,4), guselkumab/adalimumab; PAŞİ 90 yanıtları (%70,0/%46,8) PAŞİ 75 yanıtlarıdır (%86,3/%68,5). Guselkumaba 28. haftada yanıt verip guselkumaba devam edenlerin, guselkumaba 28. haftada yanıt verip plaseboya randomize olan (ilaç kesme) grubuna göre PAŞİ 90 yanıtını sürdürdükleri izlenmiştir. Kırk sekizinci hafta PAŞİ 90 yanıtları; guselkumab devam grubunun %88,6, ilaç kesme grubunun %36,8'inde izlenmiştir. Yirmi dördüncü haftada adalimumaba PAŞİ 90 yanıtı veremeyen, 28. hafta guselkumab başlananlarda; 48. haftada; PAŞİ 90 yanıtı: %66,1 iken, PAŞİ 100 yanıtı: %28,6 olarak saptanmıştır.<sup>54</sup>

VOYAGE 1 ve 2'ye göre; 48. haftaya kadar ciddi yan etki oranları düşük olup stabil kalmıştır, guselkumab iyi tolere edilmiştir. Tüberküloz, ölüm, fırsatçı infeksiyonlar ya da ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmemiştir. En sık yan etki; nazofarenjit, baş ağrısı, üst solunum yolları infeksiyonudur. Guselkumab plasebo ve adalimumab ile karşılaştırıldığında ciddi infeksiyon, malignite ve majör kardiyovasküler olay riskini artırmış gözükmemektedir. Enjeksiyon yeri reaksiyonları adalimumaba kıyasla daha düşük orandadır. Antikor oluşumunun çoğu hafif şiddette olup etkinlik/güvenlik üzerinde etkisi yoktur.<sup>52,54</sup>

Üç yıla kadar guselkumabla tedavi etkinliği ve güvenlik profili; 100. haftaya kadar olan VOYAGE 1 ve VOYAGE 2 çalışmalarındaki daha önceki bulgularla tutarlıdır. Yan etki

oranları, ciddi yan etkiler ve infeksiyonlar, maligniteler (melanom dışı deri kanserleri dahil) ve majör yan etkiler, kardiyovasküler olaylar ya stabildir ya da zamanla azalmıştır.<sup>55</sup>

Üçüncü faz 3 çalışması (NAVIGATE); randomize, çift kör çalışma olup, ustekinumaba yetersiz yanıt veren psoriasis hastalarında guselkumabın etkinlik ve güvenilirliğini araştırmıştır. 16. haftada IGA 0/1'e ulaşamayan ustekinumab kullanıcıları arasında guselkumab ve ustekinumabın etkinliği karşılaştırılmıştır. Guselkumab, ustekinumaba göre; 28-40. hafta arasında ve 52. haftada daha fazla ziyaret sayısı, 20.-52. haftaya kadar daha yüksek PAŞİ 75/90/100 yanıtı, 52. haftada, daha yüksek korunmuş PAŞİ 90 ve PAŞİ 100 yanıtları (sırasıyla %51,1/%20 ve %24,1/%7,5) sağlamıştır. Nazofarenjit ve ÜSYE iki grupta da en sık yan etki olup guselkumab ve ustekinumabın güvenlilik profilleri, önceki çalışmalarla genel olarak uyumlu bulunmuştur. Bu çalışma ustekinumab ile yüksek yanıt düzeyi elde edemeyen hastalarda guselkumab tedavisine geçiş yapmanın etkili bir strateji olduğunu ve geçişin ilave güvenlik kaygılarıyla ilişkili olmadığını göstermiştir.<sup>56</sup>

### C. Risankizumab (IL-23 inhibitörü)

Risankizumab, insan IL-23 sitokininin p19 alt birimine yüksek afiniteyle seçici olarak bağlanan ve IL-23 reseptör kompleksiyle etkileşimini inhibe eden bir humanize IgG1 monoklonal antikorudur. Risankizumab, IL-23'ün reseptörüne bağlanmasını bloke ederek IL-23 bağımlı hücre sinyalini ve proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını inhibe eder. Sistemik tedavi adayı olan yetişkinlerde orta veya şiddetli plak psoriasis tedavisinde endikedir. Önerilen doz, 0., 4. ve ardından 12. haftada bir subkutan uygulanan 150 mg'dir. On altı haftalık tedavinin ardından, tedaviye hiç yanıt vermeyen hastalarda, tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Başlangıçta kısmi yanıt veren bazı hastalarda 16 haftayı aşan devamlı tedavinin ardından düzelme görülebilir.

UltIMMa-1 ve UltIMMa-2, IMMvent ve IMMhance şeklinde dört faz 3 çalışması vardır.<sup>57</sup> UltIMMa-1 ve UltIMMa-2; orta ve şiddetli plak psoriasisli 997 erişkin hastada, risankizumabın güvenilirliğini ve etkinliğini plasebo veya ustekinumab ile karşılaştıran iki faz 3, randomize, çift kör, plasebo ve aktif kontrollü çalışmadır. 0., 4., 16., 28. ve 40. haftada 150 mg risankizumab, 45 yada 90 mg ustekinumab ya da plasebo alan hastalardan, plasebo hastaları 16. haftada risankizumaba geçmiştir. On altıncı hafta risankizumab PAŞİ 90 yanıtları; %75,3/74,8 ustekinumab PAŞİ 90 yanıtları; %42,0/47,5, plasebo PAŞİ 90 yanıtları; %4,9/2,0'dır.<sup>58</sup>

Elli ikinci haftada PAŞİ 90 yanıtı; risankizumab grubunda (%81,9/%80,6) ustekinumaba (%44/%50,5) göre anlamlı yüksek yanıt izlenmiştir. Her iki çalışmada da, risankizumab veya ustekinumab alan hastalarda plasebo alanlara göre infeksiyonlar daha sık bildirilmiştir. En sık görülen yan etki viral üst solunum yolları infeksiyonudur. UltIMMa-2'nin risankizumab tedavi grubunda ani kardiyak ölüm ve miyokard enfarktüsü olan iki majör advers kardiyovasküler olay bildirilmiş ama ilaç ile ilişkilendirilmemiştir.

Aktif tüberküloz, fırsatçı infeksiyon, ciddi hipersensitivite reaksiyonu izlenmemiştir. Risankizumab tedavi grubunda başlangıçta Quantiferon negatif olan iki latent tüberküloz olgusu bildirilmiştir. Risankizumab tedavi grubunda iki; plasebo grubunda bir melanom dışı deri kanseri olgusu bildirilmiştir. Plasebodan risankizumaba geçiş yapılan bir hastada meme kanseri olgusu ve ustekinumab tedavi grubunda bir prostat kanseri olgusu bildirilmiştir. Sonuç olarak, her iki çalışmada da 52 hafta boyunca, risankizumab ve ustekinumab tedavi grupları arasında yan etki oranları ve genel güvenlik profili benzerdir.<sup>58</sup>

IMMvent çalışmasına 605 hasta kaydedilmiştir (301 hasta risankizumab ve 304 hasta adalimumab almak üzere randomize edilmiştir). Risankizumab almak üzere randomize edilen hastalar 0., 4. hafta ve ardından 12. haftada bir 150 mg tedavi almıştır. Adalimumab almak üzere randomize edilen hastalar 0. haftada 80 mg, 1. haftada 40 mg ve ardından 15. haftaya kadar iki haftada bir 40 mg tedavi almıştır. On altıncı haftadan itibaren, adalimumab almakta olan hastalar yanıtı bağılı olarak tedaviye devam etmiştir veya başka tedaviye geçiş yapmıştır: <PAŞİ 50 yanıtı hastalar risankizumab tedavisine geçmiştir, PAŞİ 50 ila <PAŞİ 90 yanıtı olan hastalar adalimumab tedavisine devam etmek veya risankizumab tedavisine geçiş yapmak üzere yeniden randomize edilmiştir. PAŞİ 90 yanıtını sağlayan hastalar adalimumab tedavisi ile devam etmiştir. On altıncı haftada; PAŞİ 75 yanıtını risankizumab %90,7 hastada, adalimumab %71,7 hastada, PAŞİ 90 yanıtını risankizumab %72,4 hastada, adalimumab %47,4 hastada sağlamıştır. On altıncı haftada adalimumaba orta dereceli yanıt verip risankizumaba geçen hastalarda 44. haftada PAŞİ 90 yanıtı %66 iken, adalimumaba devam eden hastalarda %21'dir. Risankizumab adalimumaba göre orta-şiddetli plak psoriasis hastalarında anlamlı oranda daha yüksek etkinlik göstermiştir. Bir arınma dönemi olmadan adalimumabdan risankizumaba geçen hastalarda, risankizumabın güvenlilik profili, daha önceki herhangi bir sistemik tedavinin arınma döneminin ardından risankizumaba geçen hastalardakine benzerdir.<sup>59</sup>

Risankizumabın kısa (16 hafta) ve uzun dönem (40 aya kadar) güvenlilik verilerini içeren analizde orta ve şiddetli psoriasis hastalarında risankizumab tedavisi güvenli bulunmuştur. Karşılaştırma tedavilerine göre (adalimumab, ustekinumab) benzer güvenlilik profili göstermektedir.<sup>60</sup>

IMMhance çalışması, 0., 4. ve sonraki 12. haftada bir risankizumab veya plaseboya randomize edilen 507 hastayı (medyan yaş, 49,2) içeren randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz 3 klinik çalışmadır. On altıncı haftada, risankizumab, primer etkinlik son noktalarında plaseboya karşı üstün yanıt oranları göstermiştir. Sırasıyla sPGA skoru 0 veya 1 (%83,5'e karşılık %7) iken PAŞİ 90 yanıtı (%73,2'ye karşılık %2) dir.<sup>61,62</sup>

Başlangıçta risankizumab alan ve 28. haftada 0 veya 1 sPGA skoru alan hastalar, her 12 haftada bir risankizumab tedavisine devam etmek veya risankizumab almaktan vazgeçip plasebo almak için yeniden randomize edilmiştir. Elli ikinci ve 104. haftalarda,

0 veya 1 sPGA skoru alan hastalar risankizumaba devam eden grupta; %87,4 ve %81,1 olup plaseboya randomize olan grupta %61,3 ve %7,1'dir. Yirmi sekizinci haftada risankizumaba yanıt veren sonra plaseboya randomize edilen 153 olgu nüks yaşamıştır. Olguların %83,7'si 16 haftalık yeniden risankizumab tedavisinden sonra sPGA 0/1'i geri kazanmıştır.<sup>63</sup>

#### D. Tildrakizumab (IL-23 inhibitörü)

IL-23p19'u hedef alan, yüksek afiniteli monoklonal humanize IgG1κ antikorudur. Orta ila şiddetli plak psoriasisde FDA ve EMA onayı mevcuttur. Orta ve şiddetli kronik plak psoriasisde 200 ve 100 mg tildrakizumabın etkinliği ve güvenilirliği, iki geniş, randomize, çift kör, plasebo kontrollü ve aktif-karşılaştırmalı faz 3 çalışmasında değerlendirilmiştir.<sup>64</sup>

Bu çalışmalardan reSURFACE 'de plasebo ile, reSURFACE 2'de plasebo ve etanersept ile karşılaştırılmıştır. reSURFACE 1 çalışmasında; 12. haftada tildrakizumab 200 mg ile PAŞİ 75: %62, PAŞİ 90: %35, PAŞİ 100: %14 iken; tildrakizumab 100 mg ile PAŞİ 75: %64, PAŞİ 90: %35, PAŞİ 100: %14; plasebo ile PAŞİ 75: %6 PAŞİ 90: %3 PAŞİ 100: %1'dir. reSURFACE 2'de 12. haftada tildrakizumab 200 mg ile PAŞİ 75: %66, PAŞİ 90: %37, PAŞİ 100: %12 iken, tildrakizumab 100 mg ile PAŞİ 75: %61, PAŞİ 90: %39, PAŞİ 100: %12, plasebo ile PAŞİ 75: %6, PAŞİ 90: %1, PAŞİ 100: %0, etanersept ile PAŞİ 75: %48, PAŞİ 90: %21, PAŞİ 100: %5'dir.<sup>64</sup>

reSURFACE 1'de 12. haftada plasebo grubu 100 ya da 200 mg tildrakizumaba yeniden randomize edildiğinde; 28. haftada tildrakizumab 100 mg ile randomize grupta PAŞİ 75: %77, PAŞİ 90: %59, tildrakizumab 200 mg ile randomize grupta PAŞİ 75: %86, PAŞİ 90: %52 olmuş, devam eden tildrakizumab 200 mg grubunda PAŞİ 75: %82, PAŞİ 90: %59, devam eden tildrakizumab 100 mg grubunda PAŞİ 75: %80, PAŞİ 90: %52 olarak bildirilmiştir.<sup>64</sup>

reSURFACE 2'de ise 12. haftada plasebo grubu 100 ya da 200 mg tildrakizumaba yeniden randomize edildiğinde; 28. haftada tildrakizumab 100 mg ile randomize grupta PAŞİ 75: %55, PAŞİ 90: %38, tildrakizumab 200 mg ile randomize grupta PAŞİ 75: %69, PAŞİ 90: %46 olmuş, devam eden tildrakizumab 200 mg grubunda PAŞİ 75: %73, PAŞİ 90: %57, devam eden tildrakizumab 100 mg grubunda PAŞİ 75: %73, PAŞİ 90: %55, etanersept grubunda PAŞİ 75: %54, PAŞİ 90: %29 olarak saptanmıştır.<sup>64</sup>

Olumsuz olaylardan dolayı tedaviye son verilmesi nadirdir. Her iki çalışmada da en sık görülen yan etki nazofarenjitidir. Alkolik kardiyomiyopati ve steatohepatitli bir hasta (100 mg tildrakizumab alan) reSURFACE 2 çalışmasında 96. günde ölmüştür, nedeni belirlenmemiştir. Şiddetli infeksiyon, malignite ve majör advers kardiyovasküler olay insidansı, tedavi grupları arasında düşük ve benzerdir. Maligniteler çoğunlukla melanom dışı deri kanserinden oluşmaktadır, hiçbir hastada melanom bildirilmemiştir.<sup>64</sup>

28. haftada 100 mg ve 200 mg tildrakizumaba PAŞİ 75 ve kısmi yanıt verenler (PAŞİ 50-75) için, bu haftadan sonra aynı dozda her 12 haftada bir uygulama yapılmıştır. Yirmi sekizinci haftada 50 mg etanerseptte kısmi yanıt verenler veya cevap vermeyenler (PAŞİ <50) için, 4 haftalık bir aradan sonra 200 mg tildrakizumaba geçilmiş, 32. ve 36. haftalarda ve daha sonra her 12 haftada bir uygulama yapılmıştır. Üç yıl boyunca tildrakizumab tedavisine devam eden ve 28. haftada yanıt verenlerin etkinliği iyi korunmuş ve ilaç iyi tolere edilmiştir, etanerseptten tildrakizumaba geçenlerde ise etkinlikte düzelme ve artış saptanmıştır.<sup>65</sup>

## Kaynaklar

1. Gisondi P, Geat D, Pizzolato M, Girolomoni G. State of the art and pharmacological pipeline of biologics for chronic plaque psoriasis. *Curr Opin Pharmacol.* 2019;46:90-9.
2. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2015;29:2277-94.
3. Akyol M, Alper S, Atakan N, et al. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology.* 2016;50(Suppl 1):1-62.
4. Domm S, Mrowietz U. Combination therapy in the treatment of psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9:94-8.
5. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al; PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;371:1665-74.
6. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al; PHOENIX 2 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008;371:1675-84.
7. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, et al; PHOENIX 1 Investigators. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2013;27:1535-45.
8. Kenneth B, Gordon, MD, Newman Yeilding, MD, Shu Li, MS, Craig Leonardi, MD, Long-term Continuous Maintenance Therapy With CNTO 1275 (anti-IL-12/23p40) as Treatment for Psoriasis: Phase 3 Trial Results. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(Suppl 2)4.
9. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG et al; PHOENIX 2 Investigators. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2015;172:1371-83.
10. Landells I, Marano C, Hsu MC, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:594-603.
11. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Focus on special populations and chronic infections. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:43-53.
12. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al; PSUMMIT-1 and 2 Study Groups. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1000-6.



13. Pescitelli L, Dini V, Gisondi P, et al. Erythrodermic psoriasis treated with ustekinumab: an Italian multicenter retrospective analysis. *J Dermatol Sci.* 2015;78:149-51.
14. Buder V, Herberger K, Jacobi A, Augustin M, Radtke MA. Ustekinumab in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis - a case series of nine patients. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14:11.
15. Storan ER, O'Gorman SM, Markham T. Generalized pustular psoriasis treated with ustekinumab. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41:689-90.
16. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al; ACCEPT Study Group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med.* 2010;362:118-28.
17. Goren A, Carter C, Lee S. Patient reported health outcomes and non-adherence in psoriasis patients receiving adalimumab or ustekinumab for moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2016;27:43-50.
18. Gisondi P, Conti A, Galdo G, Piaserico S, De Simone C, Girolomoni G. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study. *Br J of Dermatol.* 2013;168:1124-27.
19. Clemmensen A, Spon M, Skov L, Zachariae C, Gniadecki R. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1037-40.
20. Zweegers J, Groenewoud JMM, van den Reek JMPA, et al. Comparison of the 1- and 5-year effectiveness of adalimumab, etanercept and ustekinumab in patients with psoriasis in daily clinical practice: results from the prospective BioCAPTURE registry. *Br J Dermatol.* 2017;176:1001-9.
21. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, et al; PHOENIX 1 Investigators; PHOENIX 2 Investigators; ACCEPT Investigators. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2013;168:844-54.
22. Tsai TF, Ho V, Song M, et al; PHOENIX 1, PHOENIX 2, ACCEPT, PEARL and Japanese Ustekinumab Study Groups. The safety of ustekinumab treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis and latent tuberculosis infection. *Br J Dermatol.* 2012;167:1145-52.
23. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:27-40.
24. Lee MP, Desai RJ, Jin Y, Brill G, Ogdie A, Kim SC. Association of Ustekinumab vs TNF Inhibitor Therapy With Risk of Atrial Fibrillation and Cardiovascular Events in Patients With Psoriasis or Psoriatic Arthritis. *JAMA Dermatol.* 2019;155:700-7.
25. Martinez-Lopez A, Blasco-Morente G, Perez-Lopez I, Tercedor-Sanchez J, Arias-Santiago S. Studying the effect of systemic and biological drugs on intima-media thickness in patients suffering from moderate and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:1492-98.
26. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al; UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016;375:1946-60.
27. Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A, Kim L, Fidelus-Gort R, Kasper LH. Ustekinumab MS Investigators. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol.* 2008;7:796-804.
28. Sorenson E, Koo J. Evidence-based adverse effects of biologic agents in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: Providing clarity to an opaque topic. *J Dermatolog Treat.* 2015;26:493-501.
29. Kim WB, Marinas JE, Qiang J, Shahbaz A, Greaves S, Yeung J. Adverse events resulting in withdrawal of biologic therapy for psoriasis in real-world clinical practice: A Canadian multicenter retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:237-41.
30. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol* 2015;135:2632-40.

31. Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, et al; PSOLAR Steering Committee. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). *Br J Dermatol*. 2014;171:137-47.
32. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*. 2015;14:706-14.
33. Gottlieb AB, Kalb RE, Langley RG, et al. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:1441-8.
34. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015;151:961-9.
35. Vilarrasa E, Notario J, Bordas X, López-Ferrer A, Gich IJ, Puig L. ORBIT (Outcome and Retention Rate of Biologic Treatments for Psoriasis): A retrospective observational study on biologic drug survival in daily practice. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:1066-72.
36. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018;178:509-19.
37. Dávila-Sejio P, Dauden E, Carretero G, et al. Survival of classic and biological systemic drugs in psoriasis: results of the BIOBADADERM registry and critical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1942-50.
38. Belinchón I, Ramos JM, Carretero G, et al; Biobadaderm Study Group. Adverse events associated with discontinuation of the biologics/classic systemic treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: data from the Spanish Biologics Registry, Biobadaderm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1700-8.
39. Arnold T, Schaarschmidt ML, Herr R, Fischer JE, Goerd S, Peitsch WK. Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14:1089-99.
40. Pogácsás L, Borsi A, Takács P, et al. Long-term drug survival and predictor analysis of the whole psoriatic patient population on biological therapy in Hungary. *J Dermatolog Treat*. 2017;28:635-41.
41. Roche H, Bouiller K, Puzenat E, et al. Efficacy and survival of biologic agents in psoriasis: a practical real-life 12-year experience in a French dermatology department. *J Dermatolog Treat*. 2019;30:540-4.
42. Marinas JE, Kim WB, Shahbaz A, Qiang JK, Greaves S, Yeung J. Survival rates of biological therapies for psoriasis treatment in real-world clinical practice: A Canadian multicentre retrospective study. *Australas J Dermatol*. 2018;59:e11-e14.
43. Bayarara B, Imafuku S. Sustainability and switching of biologics for psoriasis and psoriatic arthritis at Fukuoka University Psoriasis Registry. *J Dermatol*. 2019;46:389-98.
44. Lunder T, Zorko MS, Kolar NK, et al. Drug survival of biological therapy is showing class effect: updated results from Slovenian National Registry of psoriasis. *Int J Dermatol*. 2019;58:631-41.
45. Acer E, İğrek A, Erdoğan HK, Saracoğlu ZN. Ustekinumab in psoriasis: Five-year real life experience from a single tertiary centre. *Dermatol Ther*. 2020:e13224.
46. Van Vugt LJ, van den Reek JMPA, Hannink G, Coenen MJH, de Jong EMGJ. Association of HLA-C\*06:02 Status With Differential Response to Ustekinumab in Patients With Psoriasis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019;155:708-15.
47. Van den Bergh N, De Keyser E, Soenen R, et al. Clinical response correlates with 4-week postinjection ustekinumab concentrations in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2020;182:390-7.
48. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2015;373:136-44.
49. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1339-50.

50. Janssen-Cilag. TREMFYA (guselkumab) Summary of Product Characteristics. 2017.
51. FDA. Assesed: 07 December 2017. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema>
52. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparatorecontrolled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:405-17.
53. Griffiths CEM, Papp KA, Kimball AB, et al. Long-Term Efficacy of Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial Through Two Years. *J Drugs Dermatol.* 2018;17:826-32.
54. Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparatorecontrolled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:418-31.
55. Reich K, Griffiths CEM, Gordon KB, et al. Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to three years of continuous treatment with guselkumab: results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. *J Am Acad Dermatol.* 2019. pii: S0190-9622(19)33132-9.
56. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol.* 2018;178:114-23.
57. Skyrizi EMA SmPC/PIL [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_en.pdf)
58. Gordon KB, Strober B, Lebwohl Mi et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2018;392:650-61.
59. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394:576-86.
60. Leonardi C, Bachelez H, Wu JJ, et al. Long-term Safety of Risankizumab in Patients With Moderate to Severe Psoriasis: Analysis of Pooled Clinical Trial Data. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(Suppl 1):234.
61. Blauvelt A, Papp KA, Gooderham M, et al. Efficacy and Safety of Risankizumab, an IL-23 Inhibitor, in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis: 16-Week Results from the Phase 3 IMMhance Trial. Poster Presented at Maui Derm for Dermatologists, Grand Wailea, Hawaii, January 28-February 1, 2018.
62. Blauvelt A, Papp KA, Gooderham M, et al. Efficacy and Safety of Risankizumab, an IL-23 Inhibitor, in Patients with Moderate-to- Severe Chronic Plaque Psoriasis: 16-Week Results from the Phase 3 IMMhance Trial Presented at the International Federation of Psoriasis Associations - 5th Psoriasis & Psoriatic Arthritis Conference • Stockholm, Sweden • June 27 - 30, 2018.
63. Blauvelt A, Leonardi C, Gooderham M, et al. Efficacy And Safety Of Continuous Q12w Risankizumab Versus Treatment Withdrawal: 104-Week Results From The Phase 3 Immhance Trial. 24th World Congress of Dermatology. Milan, Italy: 2019.
64. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2017;390:276-88.
65. Reich K, Warren RB, Iversen L, et al. Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks. *Br J Dermatol.* 2020;182:605-17.

# PSORİASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

## C. SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### II. BİYOLOJİKLER

#### 5. BİYOBENZERLER

NİDA KAÇAR, IŞIL GÖĞEM İMREN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Denizli, Türkiye

### Biyolojik İlaç Tanımı

Biyolojik ilaçlar "Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Biyolojik Değerlendirme ve Araştırma Merkezi" tarafından yaşayan materyallerden (mikrobiyal ajan, bitki, hayvan ya da insan) üretilen, biyolojik fonksiyonu olan proteinleri taklit ederek veya bloke ederek etki gösteren hedef moleküller olarak tanımlanmıştır. Monoklonal antikolar, füzyon proteinleri ve rekombinant sitokin ve büyüme faktörleri olarak farklı sınıflara ayrılırlar.<sup>1</sup> Biyoteknolojinin gelişmesiyle çok sayıda hastalığın tedavisinde biyolojik ürünler etkin olarak kullanılmaktadır ve çeşitlilikleri ve kullanım alanları giderek artmaya devam etmektedir. Psoriasis biyolojik ilaçların aktif olarak kullanıldığı dermatolojik hastalıklar arasında yer alır.<sup>2</sup>

### Biyobenzer Tanımı

#### FDA'ya Göre Biyobenzer Ürün Tanımı

Biyobenzer ürünler benzer biyolojik tıbbi ürünün kısaltmasıdır ve "Biologics Price Competition and Innovation Act" (BPCI Act) sağlık hizmeti reformunun ("Affordable Care Act") bir parçasıdır (23.03.2010). BPCI kanununa göre biyobenzerlik kavramı tam anlamıyla bir biyolojik ürünün orijinal "referans" ürününe klinik olarak inaktif komponentlerdeki minör farklılıklarına rağmen yüksek anlamda benzemesi demektir. Ayrıca biyolojik ürün ile referans ürün arasında klinik açıdan güvenilirlik, saflık ve ürünün etkisi yönünden önem taşıyan farklılıklar olmamasını da kapsamaktadır.<sup>3</sup>

## Avrupa İlaç Ajansı'na (European Medicines Agency-EMA) Göre Benzer Biyolojik Tıbbi Ürün Tanımı

EMA, biyobenzer ilacı, orijinal biyolojik ürünle kalite, etkililik ve güvenilirlik açısından benzer olduğu karşılaştırmalı çalışmalar ile kanıtlanmış tıbbi ürün olarak tanımlamıştır. Bu ürünler ancak orijinal "referans" biyolojik tıbbi ürünün patent süresi bittikten sonra ruhsatlandırılabilirler.<sup>4</sup>

## Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na (TİTCK) Göre Biyobenzer Ürün Tanımı

Ruhsatlı biyolojik referans bir biyolojik ilaca benzerlik gösteren ilaçlar biyobenzer olarak adlandırılmıştır. Türkiye'de 2008 yılında "Biyobenzer tıbbi ürünlere ilişkin kılavuz" yayımlanmıştır ve bu kılavuzda biyobenzer ilaçların ruhsatlandırma kriterleri de belirlenmiştir. 02.11.2011 tarihinde Resmi Gazete'de yayımlanan 663 sayılı Kanun Hükmünde Kararname ile Sağlık Bakanlığı'nın teşkilat yapısı yeniden düzenlenmiştir ve söz konusu ürünlerin ruhsatlandırma işlemleri halihazırda "TİTCK Biyolojik ve Biyoteknolojik Ürünler Birimi" tarafından gerçekleştirilmektedir.<sup>5</sup>

## Biyolojik İlaç/Biyobenzer İlaç/Jenerik İlaç: Farklılıklar

Biyolojik ilaçlar üretimlerinde kimyasal sentez yerine organizmalar ve canlı sistemler kullanılması, üç boyutlu heterojen moleküler yapıları ve etki mekanizmaları açısından çok daha karmaşık olmaları yüzünden stabilitelerinin düşük olması gibi özellikleri ile kimyasal ilaçlardan ayrılırlar.<sup>6</sup>

Kimyasal ilaçların düşük moleküler ağırlıklı, iyi tanımlanmış sabit yapıları mevcuttur. Jenerik ilaçlar orijinal ilaç ile aynı etken maddeyi, aynı dozlarda içeren, aynı deneysel koşullarda ve aynı molar dozda uygulandığında biyoyararlanımları önceden saptanmış sınırlar içinde farklılık göstermeyen farmasötik eşdeğerlerdir ve hasta üzerinde aynı tedaviyi sağlarlar. Orijinal ilaçların patent süreleri bittikten sonra farklı firmalar tarafından üretilerek satışa sunulurlar. Jenerik ilacın reçete edilebilmesi için orijinal ilaç ile biyoeşdeğerliğinin kanıtlanması gereklidir. Üretilen kimyasal molekülün biyoeşdeğerlik gösterip göstermedikleri *in vitro* ve klinik denemelerle ölçülerek aynı güvenlik verileriyle aynı tedaviyi sağladığı bilimsel olarak kanıtlanmıştır.<sup>7,8</sup>

Biyobenzerler orijinal ürünlerin patent süresi dolduktan sonra piyasaya sürülen aynı etki mekanizmasına sahip referans biyolojik ürünlerin versiyonlarıdır.<sup>3</sup>

Biyobenzerler jenerik ilaçlardan birçok yönden farklılık göstermektedirler. Jenerik ilaçlar orijinal ilaç ile dozlamaları, etki ve güvenlik profilleri, uygulama yolları ve kullanım amaçlarıyla tamamen aynıdır; fakat biyobenzerler karmaşık molekül yapıları canlı hücrelerden üretilirken izlenen çok sayıda karmaşık üretim basamakları sebebiyle tam olarak orijinal ürünün kopyası olamamaktadır. Üretim aşamasındaki her basamağı

etkileyen küçük faktörler bile son ürünün stabilitesini ve etki gücünü etkiler. Bu nedenle, biyolojik ilaçların üretim süreçlerinin iyi tasarlanması, sağlam, güvenilir ve tam kontrollü olması gerekmektedir (Tablo 1).<sup>9</sup>

**Tablo 1. Biyolojik ürünlerin elde edilmesindeki basamaklar**

1. Uygun konak hücre klonunun seçilmesi
2. Hücre bankasının kurulması
3. Hedef proteinin üretilmesi
4. Saflaştırma
5. Analiz
6. Formülasyon
7. Depolama

Biyolojik ilaç üretiminin ilk aşaması olan uygun hücre klonunun seçilmesi sırasında önemsenmeyen ya da gözden kaçan çok küçük bir hata çok farklı bir son ürünün ortaya çıkmasına yol açabilir. Biyobenzer ürün orijinal ürünle aynı ağırlığa ve konfigürasyona sahip olup aynı tip hücre klonlarında üretilmesine rağmen farklı farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerden dolayı orijinal ürünün aynısı olamayabilirler. Aynı prosedürlerin farklı ülkelerde tekrarlanması bile farklı sonuçlara yol açabilir. Ayrıca biyoteknolojik üretim prosedürleri ısıya ve mikrobiyal kontaminasyonlara karşı çok duyarlıdır (Tablo 2).<sup>10</sup>

Biyolojik ürünlerin en önemli toksisite sorunu immünojenisitedir. İmmünojenisite, spesifik bir maddenin insan vücudunda antikor oluşturma kapasitesi olarak tanımlanır. Bu immünojenik etki nedeni ile alerjik reaksiyonlar ve anafilaksi riskinin yanında ilacın etkisinde artma veya azalma ortaya çıkabilir. Biyobenzer ürünlerin yapı veya etki mekanizmasındaki en ufak farklılık bu karmaşık protein yapıların farklı immün cevaplara yol açmasına sebep olarak etki profilini ve toksisite düzeyini değiştirebilir (Tablo 3). Proteinin primer yapısı ve sonrasındaki posttranslasyonel konformasyonel değişiklikler, saflığın tam sağlanamaması, eklenen yardımcı maddeler, üretim ve ambalajlamadaki her basamak, verilme yolu, sıklığı, süresi, ek hastalıklar bulunması ve beraber kullanılan ilaçlar gibi hastaya ait özel değişkenler immünojenisiteyi etkileyebilir.<sup>11</sup> Bütün bu özelliklerinden dolayı biyoteknolojik ürünler tam olarak kopyalanamazlar ve oluşan ürün biyojenerik değildir.

## Biyobenzerlerle İlgili Kavramlar

### Adlandırılmaları

Biyobenzer ilaçların adlandırılması ile ilgili uluslararası bir fikir birliği henüz oluşmamıştır. Biyobenzer ilaçlar etki, yan etki, güvenlik profilleri ve immünojenik özellikleri yönünden

**Tablo 2. Orijinal biyolojik, jenerik ilaç ve biyobenzerlerin karşılaştırılması**

Orijinal biyolojik	Biyobenzer	Jenerik ilaç
Biyoteknolojik olarak üretilirler	Biyoteknolojik kopyadılar	Kimyasal sentezle üretilirler
Yüksek molekül ağırlığı	Yüksek molekül ağırlığı	Düşük molekül ağırlığı
Kompleks fizikokimyasal özellik	Kompleks fizikokimyasal özellik Karakterizasyondaki minimal farklar farklı etkiye sebep olabilir	Fizikokimyasal özellikleri tamamen karakterize edilebilir
Isı ve çalkalamaya hassas	Isı değişimleri ve agregasyon sonucunda orijinal biyolojinin yapısından uzaklaşabilir.	Stabil
Enzimatik sindirime duyarlı oldukları için genellikle parenteral yolla uygulanırlar	Genellikle parenteral yol ile uygulanır	Farklı uygulama yollarına yönelik dozaj şekilleri
Reseptör aracılı toksisite	Reseptör aracılı toksisite	Toksisite spesifiktir
Kompleks protein yapılarından ötürü yüksek antijenisite	Değişken immünojenisite	Genellikle antijenik özellikte değildir
Saflaştırma prosesi uzun ve karmaşık	Saflaştırma prosesi uzun ve karmaşık	Saflaştırılması kolay
Mikrobiyal ve dışarıdan eklenen yabancı DNA kontaminasyonuna açıktır	Mikrobiyal ve dışarıdan eklenen yabancı DNA kontaminasyonuna açıktır	Kontaminasyondan korunması kolaydır

**Tablo 3. İmmünojenisiteye katkıda bulunan faktörler**

<b>Protein dizisi</b> (insan dışı gen dizisi varyasyonları ör; bakteriyel diziler immünojenisiteyi artırır)
<b>Molekül ağırlığı</b> (büyük ve karmaşık konfigürasyonlu moleküllerde immünojenisite daha fazladır)
<b>Glikozilasyon derecesi</b> (postranslasyonel modifikasyonlar reseptör etkileşimini değiştirebilir)
<b>Çözünürlük ve agregasyon</b> (agregatlar yabancı antijenler olarak tanınabilir)
<b>Safılık düzeyi</b> (yeterli saflaştırma yapılmadığında karışan yabancı proteinler, DNA, virüsler, endotoksinler, metaller, antibiyotikler ve büyüme faktörleri immünojenisiteyi artırır)
<b>Formülasyon ve depolama</b> (eklenen yardımcı maddeler ve uygun saklama koşullarına uyulmadığında ürünlerde oluşabilecek bozunma immünojenisiteyi artırabilir)
<b>Hastaya özel değişkenler</b> (ek hastalıklar ve birlikte kullanılan ilaçlar immünojenisiteyi artırabilir)

referans ilaçla farklılıklar gösterdiği için etki ve yan etki takibinde özgün kimlikleri olacak şekilde adlandırılması önem kazanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü biyoteknolojik ilacın uluslararası patentsiz ["International non-proprietary names" (INN)] adlandırmasına ek olarak marka adı, üretici firma adı, lot numarası ve hangi ülkede üretildiğini de içeren adlandırma önermektedir. Biyobenzerle özgü güvenlik, pozoloji, kontrendikasyonlar, uyarılar ve yan etkilerin de prospektüsle orijinal ürünle beraber ayrı ayrı belirtilmesi gerekmektedir.

Biyobenzerler tam olarak birbirinin özdeşi olmadıkları için, benzer iki ilacın etki ve yan etkilerinin takibinin doğru yapılması ancak bunların farklı özgün adlandırılmaları ile sağlanabilir. Avrupa Birliği ülkeleri isimlendirmeyi sponsora bırakırken Amerika Birleşik Devletleri'nde tescilsiz bir isim ve ardından dört harfli bir ek kullanır. Japonya ve Kanada'da ise biyobenzerlerin INN programında müstakil bir özgün ada sahip olma gerekliliği vardır.<sup>12</sup>

**Değiştirilebilirlik (Interchangeability):** Tedavi sürerken kullanılan ilacın herhangi bir yan etkisinin olmamasına rağmen hekimin insiyatifi ile eşdeğeri olan başka bir ilaçla değiştirilmesidir.

**Dönüştürme (Switching):** İlacın yan etkilerini azaltabilmek veya tedavide istenilen tam yanıtın elde edilebilmesi amacıyla, hekimin insiyatif kullanarak bir ilacı diğeri ile değiştirmesidir.

**Yerine Kullanılabilirlik:** Aynı INN ile adlandırılan ilaçların hekimin onayına gerek duyulmadan eczane tarafından hekim tarafından aksi belirtilmedikçe birbirinin yerine verilebilmesidir.

**Ekstrapolasyon:** Etki mekanizması net olarak bilinen biyobenzer ilaçların bir endikasyondaki karşılaştırılma çalışmasında etkinlik ve güvenilirliklerini kanıtlamaları durumunda orijinal molekülün diğer endikasyonlarında da bu çalışmalar yapılmadan kullanım için onay alabilmeleridir.

Biyobenzer geliştirilme sürecinde klinik çalışmalarda bazı faz çalışmalarının şart koşulmaması ve ekstrapolasyon ile endikasyonların genişletilmesiyle maliyetler düşürülmeye çalışılmaktadır.

Değiştirilebilirlik ve yerine verilme durumları aynı moleküler yapıya sahip olan özdeş jeneriği bulunan kimyasal ilaçlar için mümkün olabilir ve hekimler ve eczaneler tarafından sıkça bu değişimler yapılmaktadır. EMA ve bu konuyla ilgilenen Avrupa ülkelerindeki enstitüler biyolojik ilaçların hekimin onayı ile değiştirilebilir olabileceğine, hekimin insiyatifi dışında yerine kullanılamayacağına karar vermiştir; çünkü karmaşık ve tam özdeş olmayan yapıları yüzünden etki, yan etki ve farklı immün cevapla antikor gelişimiyle karşılaştırılabilir.<sup>13</sup> Farklı bir referans biyolojik ajana karşı toleranssızlık ya da etkinliğin kaybından sonra biyobenzerlere geçiş, en kolay şekilde benimsenen stratejidir.<sup>14</sup>



## Psoriasis Tedavisinde Biyobenzerler

Dermatoloji alanında biyolojik tedavilerin başarıyla kullanımı ve hastaların hayat kalitelerinde ve komorbiditelerinde belirgin düzelmeyi sağladıklarının görülmesiyle biyobenzerlerin önemi özellikle maliyet düşürmek amacıyla önem kazanmıştır. Orijinal biyolojik moleküllerin patent süresi dolduktan sonra biyobenzerlerin ruhsatlandırılması değerlendirilmektedir.<sup>3,4</sup>

Psoriasis tedavisinde kullanılan TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin biyobenzer çalışmaları sıklıkla romatoid artritli (RA) hastalarda yapıp ekstrapolasyon yöntemiyle psoriasis endikasyonunda kullanım onayını almışlardır.<sup>14</sup> Bunun istisnası olan durumlar vardır.

## EMA ve FDA Tarafından Onaylanan Biyobenzerler

### İnfliksımab

İnfliksımab biyobenzeri olarak üç molekül (CT-P13, SB2, PF-06438179/GP1111) onay almıştır (**Tablo 4**). Bu üç molekülde onaylarını RA ve/veya ankilozan spondilit (AS) yapılan çalışmalar ile almış olup psoriasis endikasyonunda onaylarını ekstrapolasyon ile almışlardır.<sup>15-19</sup> Bununla birlikte psoriasis endikasyonunda ekstrapolasyon ile onaylandıktan sonra biyobenzer CT-P13'ün etkinliği psoriasis hastalarında da araştırılmıştır. Otuz beşi kronik plak psoriasis olan 482 hastanın dahil edildiği NOR-SWITCH çalışmasında tedaviye orijinal infliksımab ile devam edenler ile orijinal infliksımabtan biyobenzere (CT-P13) geçilen hastalarda sırasıyla hastalık kötüleşmesi

**Tablo 4. Onaylı biyobenzerler ve test edildiği endikasyonlar**

Referans ürün etken madde	Biyobenzer	Onaylanma zamanı		Test edildiği endikasyonlar
		EMA	FDA	
Adalimumab	ABP501	2017	2016	Orta-ağır plak psoriasis, RA
	BI 695501	2017	2017	Orta-ağır RA
	SB5	2017	---	Orta-ağır RA
	GP2017	2018	2018	Orta-ağır plak psoriasis
	FKB327	2018	--	Orta-ağır RA
	MSB11022	2019	---	Orta-ağır plak psoriasis
Etanersept	SB4	2016	---	RA
	GP2015	2017	2016	Orta-ağır plak psoriasis
İnfliksımab	SB2	2016	2017	Orta-ağır RA
	CT-P13	2013	2016	AS; RA
	PF-06438179/GP1111	----	2017	RA

RA: Romatoid artrit

sıklığı %26'ya %30, yan etki sıklığı %70'e %68 ve anti-ilaç antikor sıklığı %7'ye %8 olarak kaydedilmiş ve orijinal infliksimabtan biyobenzere geçilmesinin orijinal infliksimab ile tedaviye devam edilmesinden daha aşağı olmadığı sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte hastalıklar için alt grup analizi yapılmamıştır; bu nedenle psoriasisde dahil olmak üzere hastalık bazında bu sonuca ulaşılamaz.<sup>20</sup> Psoriasisli hastalarda yapılan başka bir çalışmaya 30 hasta dahil edilmiş, orijinal infliksimabtan biyobenzere (CT-P13) geçilen 25 hastada ortanca 23 hafta sonunda Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) skorları ya da görsel analog ağrı skala skorlarında değişiklik gözlenmemiş ve naif biyobenzer başlanan beş hastanın dördünde indüksiyon sonrası PAŞİ 75 yanıtına ulaşılmıştır. Bu bulgular doğrultusunda psoriasisli hastalarda anlamlı klinik yanıt farklılığı veya ek yan etki gözlenmeksizin orijinal infliksimabtan biyobenzere geçilebileceği sonucu çıkarılmıştır.<sup>21</sup> Psobiyobenzer kayıt sisteminde orijinal infliksimabtan CT-P13'e geçilen hastalar ve CT-P13 başlanan naif kronik plak psoriasis hastaları olmak üzere toplam 204 psoriasis hastası değerlendirilmiştir. Bu çalışmada altıncı ayda orijinal üründen biyobenzere geçilen hastalarda klinik yanıtın değişmediği, naif hastaların %80'inde altıncı ayda PAŞİ 75 yanıtına ulaşıldığı saptanarak kronik plak psoriasis hastalarında orijinal infliksimabtan CT-P13'e klinik yanıtta anlamlı değişikliğe ve ek yan etkiye yol açmaksızın geçilebileceği sonucuna varılmıştır.<sup>22</sup> Diğer infliksimab biyobenzerlerinin psoriasis tedavisinde değerlendirildiği bir çalışma henüz yoktur. Türkiye'de infliksimab biyobenzeri olarak piyasada sadece CT-P13 bulunmaktadır.

### Etanersept

Etanersept biyobenzeri olarak iki molekül (GP2015, SB4) onay almıştır (Tablo 4). Türkiye'de şu an için onay almış etanersept biyobenzeri yoktur.

Orta-ağır şiddetli kronik plak psoriasisli 531 hastanın dahil edildiği EGALITY çalışmasında ilk 12 hafta hastalar biyobenzer GP2015 veya orijinal etanerseptte randomize edilmiştir. Bu sürenin sonunda en az PAŞİ 50 yanıtı sağlanan hastalar tekrar mevcut tedaviye devam edecekler ve geçiş yapılacaklar olarak yeniden randomize edilmiştir. Geçiş grubu 12-30. haftalar arası altı haftalık aralıklarla GP2015 ve orijinal ürün arasında üç tedavi geçişi döngüsüne tabii tutulmuştur, sonra en son geçiş yapılmış olan ürünle tedaviye devam etmişlerdir. Elli iki haftanın sonunda tedaviye devam ve geçiş gruplarında tedavi etkinliği, güvenliği ve immünojenitesi benzer bulunmuştur.<sup>23,24</sup> Sonuçlar doğrultusunda biyobenzer GP2015 psoriasis endikasyonunda onay almış ve diğer endikasyonlarda kullanımı için ekstrapole edilmiştir.

SB4 biyobenzeri ile RA'lı hastalar üzerinde yapılan çalışmada etkinlik ve güvenlik açısından kıyaslanabilir özellikler gözlenirken, biyobenzerin immünojenite profili original molekülden daha düşük bulunmuştur.<sup>25,26</sup> Psoriasisdeki endikasyonunu ekstrapolasyonla almıştır; bununla birlikte onayı takiben psoriasisde değerlendirilmiştir. Psobiyobenzer

kayıt sisteminde orijinal etanerseptten SB4'e geçilen hastalar ve SB4 başlanan naif kronik plak psoriasis hastaları olmak üzere toplam 197 psoriasis hastası değerlendirilmiştir. Bu çalışmada altıncı ayda orijinal üründen biyobenzer geçilen 158 hastada 6. ayda PAŞİ yanıtında anlamlı değişiklik olmadığı ve ek yan etki ortaya çıkmadığı, 39 naif hastada 3. ay ve 6. ayda PAŞİ yanıtında anlamlı azalma olduğu saptanmıştır.<sup>27</sup> Kırk dört hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada orijinal etanerseptten SB4'e geçilen 32 hastanın %92'sinde ve psoriyatik artritli (PsA) hastaların %64'ünde klinik remisyon devam etmiş; naif biyobenzer başlanan 12 hastanın 2'sinde 16. haftada PsA alevlenmesi nedeni ile biyobenzer kesilmiş, kalan 10 hastanın 9'unda 24. Haftada PAŞİ 75 yanıtına ulaşılmıştır.<sup>28</sup> Açık uçlu başka bir çalışmada orijinal etanerseptten SB4'e geçilen düşük hastalık aktivitesi olan 87 PsA'lı hastanın %87,3'ünde PsA hastalık aktivite indeksi korunmuştur. Bununla birlikte düşük hastalık aktivitesinin korunmadığı kalan hasta sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yalnız bu çalışmada sadece hasta geri bildirimine dayalı subjektif değerlendirme göz önüne alınmış, objektif hastalık aktivite değerlendirmesi yapılmamıştır.<sup>29</sup> Çok yeni, tek merkezli, gözlemsel, retrospektif gerçek yaşam verileri paylaşılmıştır. Daha önce sistemik konvansiyonel ve biyolojik tedavi almış olan 40 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların 10'unu daha önce orijinal etanersept almış olan; ancak ortalama 12,1 haftadır tedavisi kesilmiş olan hastalar oluşturmaktadır. Hastaların %65'inin ek olarak PsA'sı mevcuttur. Hem plak psoriasis hem de PsA kohortlarında 24. haftada PAŞİ'de anlamlı düzelleme kaydedilmiştir. Daha önce orijinal etanersept almış olan grupta da PAŞİ değişimi etanersept naif gruptan farklılık göstermemiştir. Ciddi yan etki gözlenmemiştir. Sonuçları doğrultusunda, her ne kadar örneklem sayısı az ve takip süresi kısa olsa da, etanersept biyobenzerinin, daha önce orijinal etanersept almış olan hastalar da dahil olmak üzere, psoriasis tedavisinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>30</sup> Dünyada yaklaşık 2500 naif hastada (58 psoriasis, 289 PsA) biyobenzer etanersept deneyimlenmiş ve 11.000 hastada (221 psoriasis, 876 PsA) orijinal etanersept tedavisinden SB4'e geçilmiştir. Yeni güvenlik sinyali saptanmamıştır. Ortalama 3 aylık süre içinde orijinal etanerseptten SB4'e geçildikten sonra hastalık aktivitesi genel olarak benzer seyretmiştir. Biyobenzer başlanan naif hastalarda da sonuçlar orijinal etanersept kullanan hastalara benzerdir.<sup>31</sup> İsveç'te maliyet nedeni ile orijinal etanerseptten biyobenzer SB4'e geçilen, 18 aylık SB4 kullanımından sonra tekrar orijinal etanerseptte dönülen 143 artritli (RA, PsA, AS, spondilartirit ve diğer artritler) hastanın verileri değerlendirilmiş ve 24 aylık süre içerisinde orijinal etanersept ile biyobenzer arasında multipl geçişlerin hastalık aktivitesini veya ilaçta devam oranını etkilemediğini gösterilmiştir.<sup>32</sup> Bununla birlikte Danimarka'da bir merkezde orijinal etanerseptten biyobenzer SB4'e geçilen 24 psoriasisli hasta değerlendirilmiş ve hastaların %40'ı orijinal üründen biyobenzer geçildikten sonra daha kötü etki ve %30'u yaşam kalitesinde kötüleşme tanımlamışlardır. Hastaların %52,4'ünde geçişten sonra benzer ya da daha iyi PAŞİ skorları saptanmıştır.<sup>33</sup>

Çok yeni bir derlemede psoriasis ve çeşitli artritlerde biyobenzer etanerseptin ilk basamak kullanımı ve orijinal üründen geçildiği araştırmalar incelenmiş ve ilk basamak olarak biyobenzer etanersept kullanımının iyi bir seçenek olabileceği; ancak orijinal üründen biyobenzer etanerseptte geçişin etkinliğini, güvenliğini ve ekonomik reflekslerini kesin olarak belirlemek için daha fazla veriye ihtiyaç olduğu sonucuna ulaşılmıştır.<sup>34</sup>

### **Adalimumab**

Adalimumab biyobenzeri olarak altı molekül (ABP 501, SB5, BI 695501, GP2017, FKB327, MSB11022) onay almıştır (**Tablo 4**). Türkiye'de adalimumab biyobenzeri olarak piyasada sadece ABP501 mevcuttur.

ABP501 ilk onaylanan adalimumab biyobenzeridir. Onayını orta ve şiddetli RA'da (NCT01970475) ve orta-şiddetli plak psoriasis hastalarında (NCT01970488) yapılan iki Faz 3 çalışma ile almıştır.<sup>35,36</sup> Psoriasis endikasyonunda adalimumab metotreksat kullanılmadan monoterapi olarak verildiği için biyobenzerin etkinlik ve immünojenitesinin orijinal adalimumab ile karşılaştırılarak test edildiği plasebo kontrollü çalışmalar için en iyi hastalık modelini oluşturmaktadır.<sup>37</sup> Üç yüz elli psoriasis hastasının dahil edildiği 52 haftalık çift kör randomize kontrollü çalışmada 16. hafta sonunda PAŞI'deki düzelme yüzdeleri (%80,9'a %83,1, sırasıyla), anti-ilaç antikor düzeyleri (%55,2'e %63,6, sırasıyla) ve yan etkiler biyobenzer adalimumab ABP 501 ve orijinal adalimumab kullanan hastalarda benzer bulunmuştur. Araştırmanın uzatma bölümünde 30. ve 50. haftalarda da yine etkinlik, immünojenite ve güvenlik açısından yüksek düzeyde benzerlik saptanmıştır.<sup>38,39</sup> RA ile yapılan çalışmada primer sonlanım noktası olan 24. haftadaki değerlendirmede ACR20 yanıtı ABP501 grubunda %74,6 ve orijinal adalimumab grubunda %72,4 hastada sağlanmıştır.<sup>35</sup> Bu çalışmalardan sonra ekstrapolasyon yöntemiyle orijinal ürünün lisanslı olduğu PsA, juvenil idiopatik artrit, AS, erişkin Crohn hastalığı ve ülseratif kolit endikasyonlarda da onay almıştır. Avrupa Birliği'nde ek olarak hidradenitis süpürativa ve erişkin non-infeksiyöz panüveitte de onaylıdır.<sup>40,41</sup>

SB5 biyobenzeri biyolojik naif orta-ağır RA hastalarının dahil edildiği randomize, çift kör, paralel grup çalışmasında orijinal adalimumab ile karşılaştırılmış ve 52 hafta sonunda çalışma süresince orijinal adalimumab alan, SB5 alan ve 24. haftada orijinal adalimumabtan SB5'e geçiş yapılan gruplar etkinlik, farmakokinetik etki, yan etki ve anti-ilaç antikorları gelişimi açısından benzer bulunmuştur.<sup>42,43</sup>

BI695501 ile orijinal adalimumab VOLTAIRE-RA çalışmasına 645 aktif RA'lı hastada etkinlik, güvenlik ve immünojenite açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada BI695501 alan hastaların %69'unda ve humira alan hastaların %64,5'inde 24. haftada ACR20 yanıtı elde edilmiştir. Yirmi dört haftanın bitiminde orijinal adalimumab grubu orijinal ürün ve BI695501'e tekrar randomize edilmiştir. Elli sekizinci hafta sonunda BI695501 hem primer kullanımda hem de geçiş yapıldığında orijinal

molekülle benzer etki, güvenlik ve immünojenisite profili göstermiştir.<sup>44</sup> Halen kronik orta-ağır plak psoriasisli hastalarda BI 695501 biyobenzeri ile orijinal ürün değiştirilebilirlik (interchangeability) çalışması (NCT03210259) devam etmektedir.<sup>45</sup> Bu çalışma Amerika Birleşik Devletleri'nde biyobenzerlerle yapılan ilk değiştirilebilirlik çalışmasıdır. Bu çalışma FDA'nın biyobenzer değiştirilebilme koşullarına yön verecektir ve eczanede hekim tarafından reçete edilmese bile biyobenzerin orijinal molekül yerine verilebileceği anlamına gelmektedir.<sup>37</sup> Chron hastalığında BI 695501 biyobenzerinin orijinal adalimumab ile etki, güvenlik profili, endoskopik düzelme ve immünojenisite açılarından karşılaştırıldığı çalışma (NCT02871635) bitirilmiş; ancak sonuçları henüz açıklanmamıştır.<sup>46</sup>

GP2017 adalimumab biyobenzeri olarak çoklu isimle piyasaya sürülmüştür. Kronik stabil orta-ağır şiddetli plak psoriasis hastalarında çift kör randomize kontrollü olarak yapılan çalışmada 16. haftada PAŞİ 75 yanıtı sağlanan hasta oranları orijinal adalimumab ve GP2017 alan gruplarda benzer bulunmuştur. On altıncı haftadan sonra orijinal adalimumab, GP2017 ve orijinal adalimumab ile GP2017 arasında dört sefere kadar geçişler yapılan gruplar arasında 51 haftalık çalışma sonunda etkinlik, güvenlik ve immünojenisite açısından farklılık saptanmamıştır.<sup>47</sup>

FKB327 biyobenzeri ile metotreksat ile yeterince kontrol altına alınamamış aktif 728 RA hastasında yapılan çalışmada (NCT02260791; ARABESC) 24. Haftada ACR20 yanıtı FKB327 biyobenzeri ve orijinal ürün kullanılan gruplarda benzer oranda hastada (%72,5'e %74,3) sağlanmıştır.<sup>48</sup>

Takiben yapılan ARABESC-OLE geçiş çalışması sonunda da etki, güvenlik, tolerabilite ve immünojenisite açısından original molekül ile arasında fark görülmemiştir.<sup>49</sup>

MSB11022 Nisan 2019'da en son kullanım için onay alan adalimumab biyobenzeridir. AURIEL-PsO çalışmasında 443 orta-ağır plak psoriasis hastasında 16. haftada primer sonlanım noktasında MSB11022 alan grubun %89,7'sinde, orijinal adalimumab alan grubun %91,6'sında PAŞİ 75 değerlerine ulaşılmıştır. On altıncı haftada orijinal adalimumab kullanan grubun bir bölümünde MSB11022 biyobenzerine geçiş yapılmıştır. Elli ikinci haftanın sonunda etkinlik, güvenlik ve immünojenisite olarak orijinal adalimumab ile MSB11022 benzer bulunmuştur ve güvenlik profili izlemine 66. haftaya kadar devam edilmiştir.<sup>50</sup>

## Sonuçlar

Biyolojik ilaçlar psoriasis tedavisinde önemli iyileşme sağlamıştır. Bununla birlikte maliyeti yüksek tedavilerdir. Biyobenzerler orijinal üründen daha düşük maliyetli alternatifler olarak sağlık sisteminde ekonomik yükü azaltabilir.<sup>6</sup> Naif tedavi olarak biyobenzer kullanılan veya orijinal üründen biyobenzerlere geçilen etkinlik ve güvenlik

çalışmalarında genel olarak farklılık saptanmamıştır. Uzun süreli kullanım deneyimleri ve biyobenzerlerin birbirleri ile karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:1-23.
2. Gooderham M. Small molecules: an overview of emerging therapeutic options in the treatment of psoriasis. *Skin Therapy Lett.* 2013;18:1-4.
3. <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/biosimilars>
4. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar>
5. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. Biyobenzer tıbbi ürünlere ilişkin kılavuz 07.08.2008.
6. Ahmed I, Kaspar B, Sharma U. Biosimilars: Impact of biologic product life cycle and European experience on the regulatory trajectory in the United States. *Clin Ther.* 2012;34:400-19.
7. Strober BE, Armour K, Romiti R, et al. Biopharmaceuticals and biosimilars in psoriasis: what the dermatologist needs to know. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:317-22.
8. Roger SD, Goldsmith D. Biosimilars: it's not as simple as cost alone. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33:459-64.
9. Rischin A, Östör AJ. Update on biosimilars in rheumatology. *Inflammopharmacology.* 2017;25:177-84.
10. Yamauchi P, Crowley J, Kaur P, Spelman L, Warren R. Biosimilars: what the dermatologist should know. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:1066-74.
11. Dal OH, Karadoğan M, Sezer AD. Biyobenzerler: Kavramlar ve Ruhsatlandırma Süreçleri. *Marmara Pharm J.* 2015;19:252-8.
12. Russell AS, Ahluwalia V, Barnabe C, et al. Subsequent entry biologics/biosimilars: a viewpoint from Canada. *Clinical Rheumatology.* 2012;31:1289-92.
13. Scott BJ, Klein AV, Wang J. Biosimilar monoclonal antibodies: a Canadian regulatory perspective on the assessment of clinically relevant differences and indication extrapolation. *J Clin Pharmacol.* 2015;55:123-32.
14. Puig L. Biosimilars and reference biologics: decisions on biosimilar interchangeability require the involvement of dermatologists. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:435-7.
15. Puig L, Ferrer AL. Biosimilars for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;1:1-8.
16. Josef S, Smolen, Jung-Yoon Choe, Nenad Prodanovic, et al. Comparing biosimilar SB2 with reference infliximab after 54 weeks of a double-blind trial: clinical, structural and safety results. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:1771-9.
17. Choe J, Prodanovic N, Niebrzydowski J, et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:58-64.
18. Cohen SB, Alten R, Kameda H, et al. A randomized controlled trial comparing PF-06438179/GP1111 (an infliximab biosimilar) and infliximab reference product for treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Arthritis Res Ther.* 2018;20:155.
19. Alten R, Batko B, Hala T, et al. Randomised, double-blind, phase III study comparing the infliximab biosimilar, PF-06438179/GP1111, with reference infliximab: efficacy, safety and immunogenicity from week 30 to week 54. *RMD Open.* 2019;5:e000876.
20. Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al ; NOR-SWITCH study group. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;389:2304-16.

21. Dapavo P, Vujic I, Fierro MT, Quagliano P, Sanlorenzo M. The infliximab biosimilar in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:736-9.
22. Gisondi P, Bianchi L, Conti A, et al. Infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of chronic plaque psoriasis: data from the Psobiosimilars registry. *Br J Dermatol.* 2017;177:e325-e6.
23. Gerdes S, Thaçi D, Griffiths CEM, et al. Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:420-7.
24. Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes S, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017;176:928-38.
25. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:51-7.
26. Girolomoni G, Feldman SR, Emery P, et al. Comparison of injection-site reactions between the etanerceptbiosimilar SB4 and the reference etanercept in patients with rheumatoid arthritis from a phase III study. *Br J Dermatol.* 2018;178:e215-e6.
27. Gisondi P, Bianchi L, Calzavara-Pinton P, et al. Etanercept biosimilar SB4 in the treatment of chronic plaque psoriasis: data from the Psobiosimilars registry. *Br J Dermatol.* 2019;180:409-10.
28. Pescitelli L, Lazzeri L, Di Cesare A, Tripo L, Ricceri F, Prignano F. Clinical experience with the etanercept biosimilar SB4 in psoriatic patients. *Int J Clin Pharm.* 2019;41:9-12.
29. Bonifati C, De Felice C, Lora V, Morrone A, Graceffa D. Effectiveness of etanercept biosimilar SB4 in maintaining low disease activity in patients with psoriatic arthritis switched from etanercept originator: an open-label one year study. *J Dermatolog Treat.* 2019:1-5.
30. Giunta A, Manfreda V, Esposito M, Del Duca E, Bianchi L. Etanercept biosimilar SB4 in the treatment of plaque-type psoriasis and psoriatic arthritis: a single-centre, observational, retrospective, real-life study. *Br J Dermatol.* 2019;181:1078-9.
31. Ebbers HC, Pieper B, Issa A, Addison J, Freudensprung U, Rezk MF. Real-world evidence on etanercept biosimilar SB4 in etanercept-naïve or switching patients: a systematic review. *Rheumatol Ther.* 2019;6:317-38.
32. Sigurdardóttir V, Svärd A. Repeated switches between reference product etanercept and biosimilar do not affect disease activity or retention rate of etanercept over 24 months - a cohort study with historical controls. *Joint Bone Spine.* 2019;86:529-30.
33. Lund T, Sand C, Gniadecki R, Thomsen SF. Effectiveness and safety of switching to biosimilar infliximab and etanercept in patients with psoriasis. *Dermatologic Therapy.* 2019;32:e12846.
34. Cantini F, Benucci M. Focus on biosimilar etanercept - bioequivalence and interchangeability. *Biologics.* 2018;12:87-95.
35. Cohen S, Genovese MC, Choy E, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1679-87.
36. Papp K, Bachelez H, Costanzo A, et al. Clinical similarity of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab after single transition: long-term results from a randomized controlled, double-blind, 52-week, phase III trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017;177:1562-74.
37. Bellinva S, Cummings JRF, Ardern-Jones MR, Edwards CJ. Adalimumab biosimilars in Europe: an overview of the clinical evidence. *BioDrugs.* 2019;33:241.

38. Papp K, Bachelez H, Costanzo A, et al. Clinical similarity of biosimilar ABP 501 to adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:1093-102.
39. Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, et al. Switching between reference biologics and biosimilars for the treatment of rheumatology, gastroenterology, and dermatology inflammatory conditions: considerations for the clinician. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19:37.
40. Markus R, McBride HJ, Ramchandani M, et al. A review of the totality of evidence supporting the development of the first adalimumab biosimilar ABP 501. *Adv Ther.* 2019;36:1833-50.
41. Menter A, Tyring SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:106-15.
42. Weinblatt ME, Baranaukaite A, Dokoupilova E, et al. Switching from reference adalimumab to SB5 (adalimumab biosimilar) in patients with rheumatoid arthritis: fifty-two-week phase III randomized study results. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:832-40.
43. Frampton JE. SB5: An adalimumab biosimilar. *BioDrugs.* 2018;32:507.
44. Cohen SB, Alonso-Ruiz A, Klimiuk PA, et al. Similar efficacy, safety and immunogenicity of adalimumab biosimilar BI 695501 and Humira reference product in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis: results from the phase III randomised VOLTAIRE-RA equivalence study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:914-21.
45. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03210259> Erişim Ağustos 2019
46. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02871635> Erişim Ağustos 2019
47. Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF Jr, et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol.* 2018;179:623-31.
48. Alten R, Glover J, Matsunaga N, et al. Efficacy and safety results of a phase III study comparing FKB327, an adalimumab biosimilar, with the adalimumab reference product in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:59.
49. Genovese MC, Glover J, Matsunaga N, et al. Efficacy, safety and immunogenicity in randomized, double-blind and open label extension (OLE) studies comparing FKB327, an adalimumab biosimilar, with the adalimumab reference product in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(Suppl 10):2.
50. Hercogová J, Papp K, Edwards C, et al. AB0954 A randomised, double-blind trial comparing the efficacy, safety and immunogenicity of msb11022, a proposed biosimilar of adalimumab, versus adalimumab originator in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(Suppl 2):1602.



## PSORİASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### C. SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

#### III. GELECEKTEKİ TEDAVİLER

**BİLAL DOĞAN**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özellikle son 15 yılda psoriasis tedavisinde çok önemli bir ivmelenme olmuştur. Doğal olarak tüm bu gelişmeler psoriasis patogenezinin daha iyi anlaşılması sonucunda ortaya çıkmıştır. Patogenez ile ilgili bilgilerimiz arttıkça bu süreç devam edecektir. Tümör nekroz edici faktör (TNF), interlökin (IL)-23 ve IL-17 yolağını hedefleyen monoklonal antikorların birçok hastada etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Bu yolakları hedef alan onaylanmış veya onay bekleyen çok sayıda ilaç bulunmaktadır. Son zamanlarda püstüler ve eritrodermik psoriasisde yapılan moleküler ve genetik çalışmalar ile başka inflamatuvar yolaklar da belirlenmiştir. Bu da psoriasis heterojen bir hastalık olduğunu ve ideal sonuçlar için tedavinin kişiselleştirilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır.<sup>1</sup>

Özellikle son yıllarda, hemen her yıl, yeni bir biyolojik ya da farklı bir tedavi seçeneği psoriasis tedavisinde onay almakta ve hepsi de kendine özgü farklı avantajlar sunduklarını ifade etmektedirler. Günümüzde birçok tedavi seçeneğinin faz çalışmaları devam ettiğinden, bundan sonra da psoriasis tedavisinde, hedefe yönelik biyolojik tedaviler (örneğin; IL-20, IL-22, GM-CSF inhibitörleri), topikal veya küçük moleküller (örneğin; JAK1/2 inhibitörleri, protein kinaz C inhibitörleri, p38 kinaz inhibitörü) ve "Toll-like" reseptör (TLR) 7, 8 ve 9'u hedef alan veya STAT3 tuzağı olarak fonksiyon gösteren oligonükleotidler gibi yeni tedavilerle her geçen gün tanışmamız sürpriz olmayacaktır.<sup>2</sup> Dolayısıyla hangi tedavinin kime daha yararlı olacağını gösterebilecek biyolojik verilere gereksinim olduğu da açıktır. Bu verilere ulaşılabildiğinde tedaviler hem daha etkili, hem daha güvenilir, hem de büyük olasılıkla daha ucuz ve ulaşılabilir olabilecektir. Sonuç olarak, önümüzdeki dönemlerde psoriasis tedavisine katkı sağlayan birçok yeni sistemik ya da topikal ilaç ile karşılaşacak olmamız şaşırtıcı olmayacaktır.

Türkiye'de de halen kullanılan TNF- $\alpha$  inhibitörleri etanersept, adalimumab ve infliksimaba ek olarak sertolizumab da plak psoriasis tedavisinde Mayıs 2018'de onay

almıştır. Diğerlerinden farkı pegile TNF- $\alpha$  inhibitörü olmasıdır [Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 75, %83]. Pegile olması nedeniyle diğer TNF- $\alpha$  inhibitörlerine göre anti-ilaç antikor oluşumunun daha az olmasına, daha az immünojenisiteye ve dolayısıyla da daha az etki kaybına neden olmaktadır.<sup>3</sup> Bunun yanında TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin biyobenzerlerinin de piyasaya girmesi, tedavi maliyetlerini azaltıp tedaviye ulaşmayı kolaylaştıracaktır. Fakat biyolojik ilaç olarak üretilen ilaçların büyük, kompleks proteinler olduğu ve glikolizasyon gibi birçok faktörün son ürünü etkileyeceği de unutulmamalıdır.<sup>4</sup> Dolayısıyla biyobenzer ile onun orijinali özdeş değildir, sadece oldukça benzerdir.<sup>1</sup> Eşdeğerliliklerini değerlendirebilmek için önümüzdeki yıllarda birçok çalışma yapılması gerekecektir. Ayrıca bu ürünlerin reçetelenebilmesi kuralları da ülkeden ülkeye ve hatta aynı ülkede günden güne değişebilmektedir.

Ülkemizde yeni kullanılmaya başlanan iksekizumab, bir IL-17A inhibitörüken, ülkemizde henüz olmayan brodalumab ise bir IL-17 reseptör (IL-17R) antagonistidir. Her ikisinin de ustekinumabdan daha hızlı ve yüksek etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>5</sup> Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından iksekizumabın etiketine Mayıs 2018'de genital psoriasis eklenerek güncelleme yapılmıştır. Anti-IL-17 tedavilerinde bazı hastalarda ilacın bırakılmasına rağmen 1-2 yıllık remisyonların gözlenmesi, hastalık modifikasyonu konseptini akla getirmiştir.<sup>6</sup> İleri dönemlerdeki çalışmaların önceliği, anti-IL-17 tedavisi gören hastalarda bu duruma aday olanları belirleyebilecek biyolojik göstergelerin tespiti olacak gibi görünmektedir. Bu sayede, kriterlere uyan hastalar belirlenerek tedavileri belirli bir süre sonunda kesilebilecek ve tedavisiz 1-2 veya daha çok yıl tedavi almadan takip edilebileceklerdir.

IL-23'e spesifik, hedefe yönelik tedavilerden guselkumab Haziran 2017'de, tildrakizumab ise Mart 2018'de orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde FDA onayı almıştır. On altıncı haftada PAŞİ 75 oranları sırasıyla 85,1 ve 74 iken PAŞİ 90 oranları ise 73,3 ve 52'dir.<sup>7,8</sup> 2019 yılında FDA onayı alan rizankizumab ile sonuçlar daha da iddialıdır. On ikinci haftada PAŞİ 75 %88, PAŞİ 90 %81 ve PAŞİ 100 %48 olarak bildirilmiştir. On altıncı haftada yapılan son enjeksiyonu takiben hastaların %26'sı 48 hafta süreyle tam remisyonunda (PAŞİ 100) kalmıştır.<sup>9</sup> Görüldüğü gibi her yeni geliştirilen biyolojik, etki açısından daha yüksek oranları yakalamaya devam etmektedir ve bugün PAŞİ 100 ulaşılması çok zor bir hedef olma durumundan çıkmıştır.

Eritrodermik psoriasis, guttat psoriasis, stabil olmayan psoriasis gibi psoriasisin akut formlarındaki tip 1 interferonların (IFN) merkezi rolü, bu yolağı hedefleyen tedavi yaklaşımlarının nedeni olmuştur. Geliştirilen anti-IFN- $\alpha$  ve anti-IFNAR, otoimmün hastalıklardaki çalışmalarda test edilmektedirler. Akut formlarda etkili olan anti-IF tedavilerin kronik plak psoriasisde etkili olmadıklarının gösterilmesi, psoriasisin akut ve kronik formlarının farklı inflamatuvar yolları olduğu fikrini desteklemektedir. IFN üreten plazmositoid dendritik hücreleri (pDC) hedefleyen veya psoriasisde pDC

aktivasyonunu ve tip 1 IFN üretimini kontrol eden TLR-7 ve 9'u inhibe eden tedavi çalışmaları da diğer yaklaşımlardır.<sup>10</sup>

Yapılan çalışmalar, farklı psoriasis tiplerinde farklı yolaklar saptamaya devam etmektedir. Püstüler psoriasisde IL-36-IL-1 yolağının belirlenmesi ve IL-1 reseptör antagonisti anakinra ile yapılan tedavilerden hızlı ve iyi yanıt alınması temel alınarak planlanan, bu yolağa yönelik randomize, plasebo kontrollü tedavi çalışmaları halen ABD ve İngiltere'de yürütülmektedir. Bu yaklaşımın, püstüler psoriasis tedavisinde ilk tedavi seçeneği olup olmayacağı, yürütülen çalışmaların sonucunda belirlenecektir. Ayrıca yine püstüler psoriasis tedavisinde çalışılmak üzere anti-IL-36 antikoru (ANB019) geliştirilmiştir ve faz 1 çalışmaları halen sürmektedir.<sup>1</sup>

Psoriasisde keratinosit yanıtının IL-22 gibi inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu ile tetiklendiği bilinmektedir. Bir çalışmada, deri hücrelerinde lncRNA-MSX2P1 ve S100A7 ekspresyonları arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Ek olarak, miR-6731-5p, IL-22 ile uyarılan keratinositler de proliferasyonu baskılamış, apoptozisi artırmış ve S100A7, IL-12 $\beta$ , IL-23, HLA-C, CCHCR1, TNF- $\alpha$ , ve NF- $\kappa$ B protein ekspresyonlarını azaltmıştır. Bu çalışma MSX2P1'in, miR-6731-5p'yi inhibe ederek ve S100A7'yi aktive ederek, IL-22 ile uyarılmış keratinositlerde progresyonu ve büyümeyi kolaylaştırdığını göstermiştir. Dolayısı ile MSX2P1-miR-6731-5p-S100A7 biyolojik ağının, psoriasisin gelecek tedavilerinde potansiyel bir tedavi hedefi olacağı öngörülebilir.<sup>11</sup>

Bir başka çalışmada keratinosit, monosit ve dendritik hücrelerin tip 1 IFN ile uyarılması veya TLR 1/2, 2/6 veya 7'nin ligasyonu, CXC kemokin ligand (CXCL) 16'nın yüzey ekspresyonu ve sekresyonunda artışla sonuçlanmıştır. İlgili CXC kemokin 6 reseptörü, psoriasisin özellikle erken döneminde, deriye göç eden nötrofillerde eksprese edilir. Yapılan çalışmalar CXCL16 ve IL-8'in, nötrofillerin damar duvarından geçişini kolaylaştıran esneme ve deforme olabilme yeteneklerini artırdığını göstermiştir. CXCL16 ayrıca nötrofil göçünü güçlü olarak uyarır ve IL-8'in kemotaktik etkisini artırır. Bu pozitif döngü sarmalı, IL-8'in nötrofillerdeki CXCL16 üretimini artırmasıyla da desteklenir. CXCL16 ekspresyonunun, psoriasis hastalarının TNF- $\alpha$  blokörleri ile etkili tedavisinde bloke edilmesi de bu kemokinin patojenik rolünü ayrıca desteklemektedir. Dolayısıyla CXCL16, psoriasisin gelecek tedavilerinde güçlü bir hedef gibi görünmektedir.<sup>12</sup>

Psoriasis patogenezinde saptanan yolaklara yönelik ayrı ayrı tedavilerden başarılı sonuç alınması, bu yolakların ikisine, üçüne ya da hepsine etkili bir tek antikor geliştirme fikrini doğal olarak düşündürmüştür. Böylece multispesifik antikor geliştirme çalışmaları sınırlı sayıda da olsa başlamıştır. Böyle bir çalışmada hem TNF- $\alpha$  hem de IL-17'yi bloke edecek bir antikor geliştirilmiştir (COVA322=TNF- $\alpha$ /IL-17A antikor füzyon proteini) ve faz 1/2 psoriasis çalışmalarında test edilmiştir. 2014'de başlanan çalışma 2016'da COVA322'nin güvenlik profili nedeniyle sponsor tarafından sonlandırılmıştır ("ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02243787").<sup>13</sup>

Son yıllarda yapılan başka bir çalışmada, tümör hücrelerindeki üç farklı antijeni etkin bir şekilde aynı anda hedefleyen bir başka antikor geliştirilmiştir.<sup>14</sup> Aynı anda üç farklı hedefin başarılı bir şekilde bloke edilebilmesi fikrinin, muhtemelen önümüzdeki yıllarda psoriasis tedavisinde de çok tartışılacağı ve çalışmalarda yer alacağını düşünmek yanlış olmayacaktır.

Psoriasis tedavisinin geleceğini etkileyecek diğer gelişmeler içinde yer alan küçük moleküller, antikor orijinli (biyolojik) tedavilerle karşılaştırıldığında birkaç avantaja sahiptir. Öncelikle hücreye diffüze olup hücre içi sinyal yollarını hedefleyebilirler. Ayrıca oral kullanım için formüle edilebilirler, hatta kutanöz permeabiliteleri nedeniyle topikal kullanım potansiyelleri de vardır. Son olarak da daha düşük üretim maliyetine sahiptirler. Tüm bunların yanında, küçük moleküllü tedavilerin hedef seçiciliği daha düşüktür ve hedef dışı etkilere de neden olur. Bu nedenle, bu güne kadar biyolojiklerden daha az etki göstermişlerdir. Oral fosfodiesteraz-4 (PDE-4) inhibitörü olan apremilast, psoriasis tedavisinde onaylanmıştır ve 16. haftada PAŞİ 75 oranı %33'dür.<sup>15</sup> Bunun yanında, halen romatoid artrit tedavisinde kullanılan, psoriasis tedavisinde henüz onayı bulunmayan oral JAK inhibitörü tofasitinibin ise, yapılan klinik çalışmalarda 16. haftada PAŞİ 75 oranı %59, PAŞİ 90 oranı ise %39 olarak bildirilmiştir. Bu oranlar bazı eski biyolojiklerin başarı oranlarına oldukça yakındır. Tofasitinibin ayrıca tırnak psoriasisinde düzelmeye neden olduğu da gösterilmiştir.<sup>16</sup> Artan başarı oranları, oral tedavide de etkili ve güvenli seçeneklerin olabileceği umudunu canlı tutmaktadır.

Ponesimod, selektif sfingozin 1-fosfat (S1P1) reseptör modülatörüdür ve otoimmün hastalıkların (multipl skleroz, psoriasis) oral olarak tedavisinde kullanılmak üzere klinik olarak geliştirilmektedir. Ponesimod, dolaşımda bulunan lenfositleri inhibe etme yeteneğinin belirli bir dozda en yüksek seviyeye ulaşmasını sağlayabilecek olumlu bir güvenlik profili ve farmakokinetiğe de sahiptir.<sup>17</sup>

Küçük moleküllü ilaçların oral kullanımlarının yanında, deriden emilebilirlik özellikleri göz önüne alınarak topikal formlarının tasarlanması, bunun yanında siRNA ("small interfering RNA"=gen ekspresyonlarını regüle edebilir, birçok genetik hastalıkta spesifik genleri inhibe edebilir), antisens nükleotidler (belirlenmiş proteinlerin yapımını engelleyebilir; halen bazı kanserlerde hayvan çalışmaları oldukça yenidir) ve aptamerler (farklı molekülleri oldukça yüksek afinite ve spesifitede bağlama kapasitesi olan tek sarmallı oligonükleotidler; bugüne kadarki tedavi ve tanı amaçlı çalışmalar çok yüz güldürücü olmamakla birlikte, buna neden olan sorunların aşılması için çalışmaları halen devam ediyor) gibi diğer inhibitör teknolojilerin geliştirilmesi de psoriasis tedavisinin geleceğinde yer alacak gibi görünmektedir.<sup>1,18</sup>

Yapılan bir çalışmada, iki farklı antranilat derivativesinin (HFP031 ve HFP034) psoriasisdeki iyileştirici etkileri araştırılmıştır. İmikimod ile indüklenmiş psoriasis fare modelinde, her iki topikal tedavi ile de, sitokin ve CXCL1, CXCL2 kemokin ekspresyonlarında düşmeye

bağlı derideki nötrofilik apselerde azalma sonucu, epidermal kalınlık ve pullanmada hafifleme saptanmıştır. HFPO34'ün *in vivo* kutanöz absorpsiyonu HFPO31'den 7,6 kat daha fazla olup oluşturdukları iritasyon ihmal edilebilir düzeyde bulunmuştur. Her iki antralinat derivativesinin kemokin ekspresyonundaki etkileri, imikimod ile işlem görmüş HaCaT keratinositlerinde de (bilimsel araştırmalarda kullanılan ölümsüz insan keratinosit hücre dizisi) araştırılmış ve HFPO34'ün antiinflamatuvar etkisinin, intrasellüler cAMP konsantrasyonunu artırması, NF-κB aktivitesini süprese etmesi ve nötrofil kemoatraktan ekspresyonunu zayıflatmasına bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, kutanöz cAMP konsantrasyonunu artırarak deride nötrofil infiltrasyonunu azaltan ve topikal uygulanabilen HFPO34'ün, psoriasisın gelecek topikal tedavilerinde potansiyel bir uygulama olacağını düşündürmektedir.<sup>19</sup>

Amniyotik membranın antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve immünoşüpresif etkilerinin gösterilmesinden yola çıkan araştırmacılar, ışınlanmış amniyotik membranı, orta şiddette psoriasisde, lokalize lezyonlara 4 hafta süreyle, haftada bir değiştirmek suretiyle uygulamış ve bütün olgularda 6 ay süreyle devam eden oldukça iyi sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir. Herhangi bir yan etki bildirilmeyen bu çalışmada, etkinin hızlı başladığı da ifade edilmiştir. Amniyotik membranın etkisini lokal antiinflamatuvar, anti-anjiyojenik ve immünoşüpresan etkileri yoluyla gösterdiği de ifade edilmiştir. Çalışmanın sonunda, ışınlanmış amniyotik membran yapraklarının, psoriasisın topikal tedavisinde yeni bir alternatif olabileceğinin kanıtlandığı bildirilmiştir.<sup>20</sup>

Mevcut topikal tedavilerin etki oranlarını artırmak için geliştirilen teknolojiler çabaları da sürmektedir. Bir sfingolipid olan seramidin eksikliğinin psoriasisı negatif etkilediği bilinmektedir. Tazoretenin taşıyıcı sistemi serazom (membranları büyük oranda seramiden oluşmuş lipozom) ile güçlendirildiğinde PAŞİ düşüşündeki oran istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır (%65'e %34). Dolayısıyla bu yöntem gelecekteki çalışmalarda, deride yüksek oranda depolanarak etkisi artırılmak istenen ilaçların taşınmasında yararlı olabilir. Güncel topikal tedavilerin etkileri nanoteknolojiler kullanılarak artırılabilir ve daha tatmin edici sonuçlar elde edilebilir.<sup>21</sup> Nanoteknolojilerle ve nanotaşıyıcılar temel alınarak üretilen yeni formülasyonlar, konvansiyonel formülasyonların bazı dezavantajlarının, doz azaltılması, doz sıklığının azaltılması, doza bağlı yan etkilerin azaltılması ve ilacın etkisinin artırılmasını sağlayarak, üstesinden gelebilir. Bu nanotaşıyıcıların hedefe yönelik ilaç taşınması yoluyla yarar/risk oranını olumlu yönde etkiledikleri bildirilmiştir. Gelecekte bu nanoformülasyonlar sadece ilaç taşınmasında değil, terapötik gen taşınmasını sağlayarak da hedefe daha yönelik ve daha başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlayabileceklerdir.<sup>22</sup>

Bir epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörü olan ikotinib küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde başarı ile kullanılırken etkisini hücre proliferasyonu ve anjiyogenezini inhibe ederek göstermektedir. Psoriasis çalışmalarında sık kullanılan psoriasisın üç

hayvan modelinde de ikotinibin topikal kullanımının kalsipotriole benzer şekilde oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. İnsan modelleri üzerinde planlanacak gelecek çalışmalar ile ikotinib etkili ve güvenli bir alternatif oluşturabilir.<sup>23</sup>

Antimikrobiyal, antioksidan ve antiseptik özellikleri olan timol yara iyileşmesi ve inflamasyon kontrolünde de umut verici bir bileşiktir. Aktif içeriğin salınımını modüle etmek, fiziksel stabilitesini artırmak ve sonuç olarak toksisitesini azaltmak amacıyla içerik enkapsüle edilerek nanopartiküllere dönüştürülmüştür. Nanoyapısal lipid taşıyıcı ile enkapsüle timol (Timol-NLC), antiinflamatuvar ve antipsoriyatik etkileri üzerine hayvansal modellerde araştırılmış ve hem antiinflamatuvar, hem de antipsoriyatik etkileri gösterilmiştir. Bu özellikleri ile gelecekte inflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde ilginç bir formül olabilecektir.<sup>24</sup>

### **Kişiselleştirilmiş Psoriasis Tedavisi Mümkün Olabilir mi?**

Transkriptomik ve genetik çalışmalardan elde edilen sonuçlardan destek alan görüşler ek inflamatuvar yollara işaret ederek, hastalığın moleküler karakterizasyonu ve klinik sınıflamasının daha iyi yapılmasının, belirli bir biyolojiğe yanıt alınıp alınamayacağı konusunu aydınlatmada da ayrıca yardımcı olabileceğini ifade etmektedir. Son zamanlarda yapılan, LCE3B, HLA-Cw6 ve TNFAIP3 polimorfizmleri ile biyolojiklere yanıt arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma buna örnek olarak verilebilir.<sup>25</sup> Bu çalışmada HLA-Cw6 taşıyan hastaların ustekinumab tedavisine daha iyi ve daha hızlı yanıt verdiği, TNFAIP3'ün de TNF inhibisyonu ile daha iyi bir yanıt ilişkisi içinde olduğu gösterilmiştir. HLA-Cw6 ekspresyonunun tip 1 hastaların (40 yaşından önce ortaya çıkan erken başlangıçlı psoriasis) %90'ında pozitif olduğu düşünüldüğünde, bu çalışmanın sonucuna göre ustekinumab bu tip hastalarda öncelikle tercih edilmelidir. Buna benzer çalışmaların diğer geliştirilen yeni ya da mevcut ilaçlarla da yapılması, ilaç seçiminde hekimin elini oldukça rahatlabilecek ve hastanın ilaçtan en yüksek düzeyde yararlanmasını sağlayabilecektir.

Akut, kronik, püstüler ya da eritrodermik psoriasisde belirli sitokin yollarının tanımlanması ve olasılıkla tanımlanmaya devam edecek olması, hastalığın oldukça kompleks olduğunu göstermekte ve her hastanın psoriasisinin farklı inflamatuvar yollara sahip olabileceğini ve bu yolların da ayrıca zamanla değişebileceğini düşündürmektedir. Bu yolların bireysel moleküler karakterizasyonu ve dominant olanın belirlenmesi, gelecekte hedefe yönelik tedavilerin etkisini optimize edebilmek için, tedaviye karar verilmesinde iyi bir rehber olabilir. Bu yolları ve yanıt öngörüsünü belirleyebileceğimiz biyolojik göstergelerin keşfi, tedavinin kişiselleştirilebilmesinin özünü oluşturmaktadır.<sup>1</sup>

Yukarıda bahsettiğimiz yeni tedavi yaklaşımlarına ek olarak, yeni teknolojiler oldukça hızlı bir şekilde psoriasis tedavisinde yerlerini almaya başlamışlardır. Umut veren ve

yeni gelişen bir araştırma alanı da psoriyatik derideki disbiyozis olarak da bilinen mikrobiyom değişimleridir. Disbiyozisin detaylı olarak tipinin belirlenebilmesinin tedavi seçimimizi etkileyip etkilemeyeceği ya da psoriyatik floranın normal deri florasına tekrar kavuşturulmasının tedaviye yararlı olup olmayacağı için hala yeni çalışmalara gereksinim vardır.<sup>26</sup>

Akla gelen bir diğer soru ise, genetik yöntemlerin psoriasis riskini önceden tespit edip, buna göre erken tedavi girişimlerine başlanmasını sağlayıp sağlayamayacağıdır. Halen 40'ın üzerinde yatkınlık geni belirlenmiş olmasına rağmen, her birinin tek başına etki gücü herediter geçişi açıklayabilmek için oldukça zayıftır. Böyle olunca farklı genlerin kombine olarak kullanılması düşünülmüş ve yapılan bazı çalışmalarda farklı genlerden oluşan kombinasyonlar ile genetik risk skorunun çıkarılabileceği ve psoriasis gelişiminin önceden tahmin edilebileceği ileri sürülmüştür.<sup>27</sup>

Psoriasisde sitokine yönelik stratejiler hastalığı etkili bir şekilde baskılarken, tedavi bırakıldığında tekrarlamasını önleyememektedir. Dolayısıyla psoriasisde kür sağlayıcı ya da önleyici stratejiler, özellikle patojenik otoimmün-spesifik Th17 hücrelerini spesifik olarak elimine etmeli ya da etkili bir şekilde zayıflatmalıdır. Bu amaç, psoriasisdeki patojenik T-hücrelerinin aktivasyonunu kontrol edebilen, otoantijen-spesifik regülatuar T-hücrelerini uyaran tolerojenik aşılarda potansiyel olarak başarılabilir. Preklinik veriler oldukça umut verici olsa da, kronik inflamatuvar hastalıkların tedavilerinde ikna edici klinik kanıtlar henüz mevcut değildir.<sup>1,28</sup>

Sonuç olarak, burada bahsettiğimiz çalışmaların dışında da birçok ilaç çalışması halen sürmekte ya da planlanmaktadır. Yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde ilaç şirketlerinin artık plasebo ya da etki oranları düşük etanersept gibi ilaçları karşılaştırma ilacı olarak kullanmaması ve IL-17 inhibitörlerinden daha yüksek etkili bir ürün geliştirmeye odaklanmaları gerekecektir. Topikal ya da sistemik öncelikli amaç, hastanın yaşam kalitesini kabul edilebilir düzeyde artıracak yeni ürünlerin geliştirilmesidir. Aynı başarı oranlarını hedefleyen yeni tedavilerde ise, daha güvenli bir tedavi profili öncelikli tercih sebebi olacak gibi görünmektedir.

## Kaynaklar

1. Conrad C, Gilliet M. Psoriasis: from Pathogenesis to Targeted Therapies. Clin Rev Allergy Immunol. 2018;54:102-13.
2. Bologna J, Lorzio JL, Schaffe JV. Dermatology. 4th ed. In: Peter CM, van de Kerkhofand, Frank O. Nestlé, Dermatology, Elsevier Limited; 2018;8:138-60.
3. Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. Br J Dermatol. 2012;167:180-90.
4. Cohen AD, Wu JJ, Puig L, et al. Biosimilars for psoriasis: worldwide overview of regulatory guidelines, uptake and implications for dermatology clinical practice. Br J Dermatol. 2017;177:1495-502.

5. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:60-9.
6. Lebwohl M, Iversen L, Eidsmo L, Messina I, You R, Milutinovic M. Long-term psoriasis control following secukinumab discontinuation indicated disease modification of moderate to severe psoriasis. 2017.
7. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, et al. A phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373:136-44.
8. Papp K, Thaci D, Reich K, et al. Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2015;173:930-9.
9. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2017;376:1551-60.
10. Bissonnette R, Papp K, Maari C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I study of MEDI-545, an anti-interferon- $\alpha$  monoclonal antibody, in subjects with chronic psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:427-36.
11. Qiao M, Li R, Zhao X, Yan J, Sun Q. Up-regulated lncRNA-MSX2P1 promotes the growth of IL-22-stimulated keratinocytes by inhibiting miR-6731-5p and activating S100A7. *Exp Cell Res.* 2018;363:243-54.
12. Steffen S, Abraham S, Herbig M, et al. Toll-Like Receptor-Mediated Upregulation of CXCL16 in Psoriasis Orchestrates Neutrophil Activation. *J Invest Dermatol.* 2018;138:344-54.
13. National Library of Medicine. Erişim tarihi: 22.01.2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02243787>
14. Dimasi N, Fleming R, Hay C, et al. Development of a trispesific antibody designed to simultaneously and efficiently target three different antigens on tumor cells. *Mol Pharm.* 2015;12:3490-501.
15. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:37-49.
16. Papp KA, Menter MA, Abe M, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo controlled, phase III trials. *Br J Dermatol.* 2015;173:949-61.
17. Dash RP, Rais R, Srinivas NR. Ponesimod, a selective sphingosine 1-phosphate (S1P1) receptor modulator for autoimmune diseases: review of clinical pharmacokinetics and drug disposition. *Xenobiotica.* 2018;48:442-51.
18. Lakhin AV, Tarantul VZ, Gening LV. Aptamers: Problems, Solutions and Prospects. *Acta Naturae.* 2013;5:34-43.
19. Lin ZC, Hsieh PW, Hwang TL, Chen CY, Sung CT, Fang JY. Topical application of anthranilate derivatives ameliorates psoriatic inflammation in a mouse model by inhibiting keratinocyte-derived chemokine expression and neutrophil infiltration. *FASEB J.* 2018:fj201800354.
20. Radwan NK, Ibrahim NF, Bashandy AS. Uses of gamma irradiated amniotic membrane as an alternative method in psoriasis treatment. *Cell Tissue Bank.* 2018;19:733-41.
21. Abdelgawad R, Nasr M, Moftah NH, Hamza MY. Phospholipid membrane tubulation using ceramide doping "Cerosomes": Characterization and clinical application in psoriasis treatment. *Eur J Pharm Sci.* 2017;101:258-68.
22. Pradhan M, Alexander A, Singh MR, et al. Understanding the prospective of nano-formulations towards the treatment of psoriasis. *Biomed Pharmacother.* 2018;107:447-63.
23. Tan F, Yang G, Wang Y, et al. Icotinib inhibits EGFR signaling and alleviates psoriasis-like symptoms in animal models. *Biomed Pharmacother.* 2018;98:399-405.



24. Pivetta PT, Simões S, Araújo MM, Carvalho T, Arruda C, Marcato PD. Development of nanoparticles from natural lipids for topical delivery of thymol: Investigation of its anti-inflammatory properties. *Thais. Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018;164:281-90.
25. Talamonti M, Botti E, Galluzzo M, et al. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. *Br J Dermatol*. 2013;169:458-63.
26. Langan EA, Griffiths CEM, Solbach W, Knobloch JK, Zillikens D, Thaci D. The role of the microbiome in psoriasis: moving from disease description to treatment selection? *Br J Dermatol*. 2018;178:1020-7.
27. Kisiel B, Kisiel K, Szymanski K, et al. The association between 38 previously reported polymorphisms and psoriasis in a Polish population: high predictive accuracy of a genetic risk score combining 16 loci. *PLoS One*. 2017;12:e0179348.
28. Geng S, Zhang H, Zhou X, et al. Diabetes tolerogenic vaccines targeting antigen-specific inflammation. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11:522-30.

# PSORIASİSDE KULLANILAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

## C. SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### IV. DİĞERLERİ

DİDEM DİDAR BALCI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği,  
İzmir, Türkiye

#### Kilo Verme

Obezitenin hem psoriasis hem psoriyatik artrit (PsA) gelişme riskini artırdığı, daha yüksek hastalık aktivitesi, daha zayıf tedavi yanıtı ve daha düşük hastalık aktivitesi elde etme şansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>1-6</sup> Vücut kitle indeksi (VKİ)  $>30$  kg/m<sup>2</sup> olan psoriasis hastalarının ideal bir tedavi yanıtını sağlamaları güç olabilir. Artan vücut kütlesi nedeniyle vücuda ilaç dağıtımının azalması ya da artan adiposit sayısı ile artmış proinflamatuvar sitokin salınımı buna neden olabilir. Artmış psoriasis şiddeti ve artmış VKİ arasındaki paralellik göz önüne alındığında, kilo kaybı diğer psoriasis tedavilerine ek bir yöntem olarak kabul edilmektedir.<sup>7</sup>

Metabolik sendromu, diyabeti veya kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda vücut ağırlığının azaltılmasının olumlu etkisi iyi bilinmektedir. Psoriasisli hastalarda metabolik sendromun yüksek prevalansı göz önüne alındığında, dermatologlar bu durumun erken tanınmasında ve değerlendirilmesinde rol oynamalı ve hastalara farmakolojik tedavinin yanı sıra, diyet ve fiziksel aktivite ile ilgili uygun tavsiyelerde bulunmalıdır. Artan kanıtlar, kilo kaybının psoriasis şiddetinin azaltılmasında yararlı olabileceğini göstermektedir. Özellikle, orta derece kilo kaybı (vücut ağırlığının yaklaşık %5-10'u), obez hastalarda, siklosporin ve biyolojik tedaviler gibi sistemik tedavilere yanıtı artırabilir.<sup>8</sup>

#### Düşük Kalorili Diyet, Glutensiz Diyet, Akdeniz Diyeti

Psoriasisde toplam 7 randomize kontrollü, 1 kohort çalışmanın, 5'inde PsA'da 1 randomize kontrollü 1 girişimsel çalışmada ve bunların değerlendirildiği sistematik derleme ve meta-analizlerde; farmakolojik ya da cerrahi olmayan kilo kaybı müdahalesi (düşük kalorili, çok düşük enerjili, omega-3 yağ asidinden zengin, "Ornish" ya da "South Beach" diyeti, egzersiz vb.) kilolu veya obez psoriasisli ve PsA'lı hastalarda eklem, entezis ve derideki hastalık aktivitesinin şiddetinde azalma ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.

Sonuçta, aşırı kilolu veya obez (VKİ  $\geq 25$ ), psoriasisli ve PSA'lı erişkinlerde standart tıbbi tedavilere ek hipokalorik diyetle kilo verilmesi şiddetle önerilmektedir.<sup>1,7,9-12</sup>

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, psoriasis, Çölyak hastalığı ve Çölyak hastalığı belirteçleri arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Son zamanlarda yapılan geniş bir çalışmada psoriasis hastalarının kontrollere göre Çölyak hastalığı tanısı alma riskinin 2,2 kat olduğu gösterilmiştir. Bir meta-analizde, psoriasis hastalarının, kontrollere göre yaklaşık 2,4 kat artmış anti-gliadin antikor sıklığı gösterdiği saptanmıştır. İki çalışmada da Çölyak hastalığı antikor pozitifliği ile psoriasis veya PsA şiddeti arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Glutensiz diyetin bazı psoriasis hastalarına faydalı olabileceğini gösteren erken kanıtlar vardır, ancak tanımlanmış popülasyonlarda daha fazla gözleme ihtiyaç vardır. Yine de klinisyenler, ihtiyaç duyduklarında psoriasis hastalarını ishal, şişkinlik, yorgunluk ve demir eksikliği anemisi gibi Çölyak hastalığı semptomları hakkında sorgulamalıdır. Bu semptomların varlığında, klinisyenler pozitif antikor sonuçları ile birlikte immünoglobulin A (IgA) EMA veya IgA tTG antikorlarını test etmeli ve glutensiz bir diyetin potansiyel faydasını değerlendirmelidir.<sup>12-14</sup>

Sonuç olarak; Çölyak hastalığı doğrulanmış psoriasisli erişkinlerde glutensiz diyet kuvvetle önerilmektedir. Gluten sensitivite serolojik belirteçleri pozitif erişkin psoriasislilerde, tıbbi tedavilere ek 3 aylık glutensiz diyetin denenmesi önerilebilir. Psoriasisli erişkinlerde gluten duyarlılığının serolojik belirteçleri yüksek oranda yanlış pozitif sonuçlar verebildiğinden evrensel tarama önerilmemektedir. Birinci derece akrabaları Çölyak hastalığı olan veya aktif gastrointestinal semptomları olan hastalar taranabilir.<sup>12</sup>

Akdeniz diyeti, meyve, yeşil-sarı sebzelerin, patates, fasulye, kuruyemişler, tohumlar, antioksidanlar ve polifenoller bakımından çok zengin olan yiyeceklerin alımı ile tanımlanır. Yağların kaynağı "Extra Virgin Olive Oil" tarafından temsil edilirken, tereyağı, krema ve domuz yağı gibi hayvansal yağlar kullanılmaz. Süt ürünleri (çoğunlukla hafif peynir ve yoğurt), kümes hayvanları düşük-orta oranlarda, şarap, kırmızı et ve yumurtalar sınırlı oranda tüketilir. Birçok epidemiyolojik çalışma, akdeniz diyetinin özellikle kardiyovasküler, metabolik, neoplastik ve kronik ve inflamatuvar hastalıklar üzerinde sağlığa yararlı etkiler sunduğunu göstermiştir.<sup>15</sup> Akdeniz diyetine daha fazla bağlılık, düşük psoriasis şiddeti, düşük PsA oranı ve düşük C-reaktif protein seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. Akdeniz diyeti tercih eden hastalarda daha yüksek hipertansiyon, diyabet veya abdominal çevre sıklığı bildirilmiştir. Bu bulgu, bu hastalarda artmış kardiyovasküler risk varlığı nedeniyle daha sağlıklı bir diyet yapma girişimi nedeniyle ilişkilendirilmiştir.<sup>16-18</sup> Psoriasisli hastalarda, yüksek tekli doymamış yağ asitleri (MUFA),  $\omega$ -3 çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), sebze, meyve alımı ile birlikte sınırlı miktarda doymuş yağ, basit karbonhidrat ve şeker alımı içeren özel bir diyet rejimi planlanmalıdır.<sup>15</sup> Düşük kaliteli kanıtlara dayanarak, psoriasisli yetişkinlerde Akdeniz

diyeti denenebilir. Akdeniz diyetine ek fazladan sızma zeytinyağı tüketilmesi,  $\geq$  günde 2 porsiyon sebze,  $\geq$  günde 3 porsiyon meyve, haftada  $\geq 3$  kez baklagiller, haftada  $\geq 3$  kez balık/deniz ürünleri, haftada  $\geq 3$  kez ağaç fıncığı veya  $\geq$ haftada 2 kez sofrito sosu (domates, soğan, sarımsak, zeytinyağı) tüketilmesi önerilebilir. Düşük kaliteli kanıtlara dayanarak, psoriasisli yetişkinlerde daha fazla  $\omega$ -3 PUFA, tekli doymamış yağ asitleri, lif veya kompleks karbonhidratların tüketilmesi önerilmektedir. Daha az toplam enerji, doymuş yağ asitleri, toplam PUFA'lar, 6-6 PUFA'lar,  $\omega$ -6:  $\omega$ -3 PUFA oranı veya basit karbonhidratlar tüketilmelidir.<sup>12</sup>

### **Gastrik Bypass/Bariyatrik Cerrahi**

Gastrik bypass, kilo vermek ve daha düşük bir VKİ elde etmek için kullanılan cerrahi bir seçenektir. Gastrik bypass ameliyatı sonrası klinik psoriasis iyileşmesini değerlendiren bir retrospektif çalışma ve olgu çalışmaları sonucunda; gastrik bypass psoriasis için birinci basamak tedavi olarak kullanılmamasına rağmen, diğer endikasyonlar için gastrik bypass ameliyatı geçiren hastaların psoriasis lezyonları düzelebilir. Bu iyileşmenin kesin mekanizması henüz belirlenmemiştir.<sup>7</sup> Klinik çalışmalar dışında, obez hastalar diyet rejimi değişikliği yapmakta veya vücut ağırlığını azaltmayı uzun vadede korumakta isteksiz ve istikrarsız olabilirler. Bariyatrik cerrahi sonrası ciddi obez hastalarda, psoriasis lezyonlarının spontan temizlendiği bildirildiğinden bariyatrik cerrahi açısından ağır obez hastaların cesareti kırılmamalıdır.<sup>8</sup> Ayrıca iki kohort çalışmada PsA ve psoriasis gelişme riskinin gastrik bypass ve bariyatrik cerrahiyle azaldığı bildirilmiştir.<sup>11</sup>

### **Farmakolojik Kilo Verme**

Olgu serileri ve bir randomize kontrollü çalışmada; liraglutid ve eksenatid kullanımı, obez diyabetik psoriasis hastalarında orta-şiddetli psoriasis düzeltilebilirken, obez non-diyabetik psoriasis hastalarında klinik düzelmeye sağlamamıştır.<sup>11</sup>

### **Balık Yağı (Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri), Vitamin B12, Vitamin D, Selenyum ile Diyet Takviyesi**

Psoriasisde oral balık yağı takviyesi kullanımını değerlendiren çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermektedir. Balık yağı ( $\omega$ -3 yağ asitleri);  $\omega$ -3 ve  $\omega$ -6 PUFA'ları içerir.  $\omega$ -6 PUFA'lar (arakidonik asit ve linoleik asit); lökotrien B4'e (LTB4) metabolize olur; LTB4, psoriyatik plaklarda artmış inflamatuvar bir mediatördür.  $\omega$ -3 PUFA'ların metabolitleri LTB4'ün proinflamatuvar etkilerine karşıdır. Dokuz randomize kontrollü çift kör balık yağı oral takviye çalışmasının 7'sinde bu takviyenin psoriasis şiddetinin azaltılmasında etkisiz olduğu gösterilmiştir. Takviye süresi 14 gün ile 7 ay arasında, günlük "eicosapentaenoic acid" (EPA) ve "docosapentaenoic acid" (DHA) dozu sırasıyla 0,216 ila 5,4 g ve 0,132 ila 3,6 g arasında değişmiştir. Bununla birlikte, intravenöz balık yağı takviyesi, iki çift kör

randomize kontrollü çalışmada, psoriasis şiddetini azaltmada faydalı veriler sunmuştur. Takviye süresi 10 ila 14 gün arasında olup, EPA ve DHA'nın günlük intravenöz dozu 2,1 ila 4,2 g arasında değişmiştir.<sup>12,19-24</sup> Sonuç olarak, yetişkinlerde psoriasis ve PsA tedavisi için oral balık yağı takviyesi önerilmemektedir. İntravenöz balık yağının psoriasisde etkinliği ile çalışmalarda kanıtlar sınırlı olup uygun dozda ve sürede kullanılmalara rağmen yeterli etkinlik sağlanamamıştır.<sup>12</sup>

D vitamini eksikliği, psoriasislilerde sık görülür ve düşük serum D vitamini düzeyleri, hastalık şiddetinin yüksek olması ile ilişkilidir. D vitamini eksik psoriasislilerde D vitamini desteğinin psoriasis şiddeti üzerine etkileri konusunda veriler eksiktir. Psoriasisde D vitamini takviyesi kullanımını destekleyecek yüksek kaliteli kanıt yoktur. Kontrollü çalışmalar, 3 ila 6 ay D vitamini desteğinin psoriasis şiddetini düzeltmede fayda sağlamadığını göstermektedir. Kontrolsüz verilere dayanan bazı çalışmalar, plak veya eritrodermik psoriasisde D vitamini desteğinin 6 ay veya daha uzun bir sürede psoriasis şiddetinde iyileşme sağladığını göstermektedir.<sup>25-28</sup> Düşük D vitamini ile artmış obezite riski ve kardiyovasküler mortalite arasında önemli ilişki vardır. D vitamini düşüklüğünün bir yandan obezite, diğer yandan psoriasis ile olan ilişkisi, obez psoriyatik hastalarda düşük D vitamini durumunun kardiyometabolik risk üzerinde ilave zararlı etkisine neden olur. Bu hipoteze göre, oral vitamin D desteği, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık gibi psoriasisin komorbiditelerine karşı koruyucu olabilir.<sup>29,30</sup> Eritrodermik ve püstüler psoriasis hastalarında asitretine eklenerek ek fayda sağlayabilir.<sup>29</sup> Sonuç olarak; normal vitamin D düzeyleri olan erişkin psoriasislilerde oral D vitamini takviyesi önerilmemektedir. Ancak PsA'lı erişkinlerde oral vitamin D takviyesi (0,5 µg alfacalcidol or 0,5-2,0 µg calcitriol/gün) standart tedavilere ek olarak bazı yazarlarca önerilmektedir.<sup>12</sup>

Selenyum, antiproliferatif ve immün düzenleyici özelliklere sahip temel bir elementtir. Psoriasisli olgularda sağlıklı popülasyona göre azalmış serum selenyum düzeyleri bildirilmiştir. Selenyum takviyesinin tek başına psoriasis iyileştirdiği izlenmemiştir. Kombinasyon antioksidan tedavisi şiddetli eritrodermik veya artropatik sedef hastalarında yardımcı olabilir. Randomize, kontrollü bir çalışmada, selenyum, koenzim Q10 (ubiquinone asetat, 50 mg/gün) ve E vitamini (doğal α-tokoferol, 50 mg/gün) ile şiddetli eritrodermik ve artropatik psoriasis hastalarında daha hızlı klinik iyileşme izlenmiştir. Orta ve şiddetli kronik plak psoriasisli hastalarda kombine antioksidan takviyesi daha az etkilidir. Çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada selenyum eksikliği olan orta ve şiddetli kronik plak psoriasisli hastalara 12 hafta selenyum ve E vitamini verilmiş, selenyum, trombosit glutatyon peroksidaz aktivitesi ve E vitamini düzeyleri anlamlı şekilde artsa da, hastalar klinik olarak düzelmemiştir. Fototerapi veya topikal tedavilerle de adjuvan tedavi olarak selenyumun bilinen bir faydası yoktur.<sup>31-35</sup> Yakın zamanda yapılmış biri randomize çift kör iki çalışmada, mikrobelerin (folik asit, magnezyum, demir, çinko, bakır, manganez, selenyum, krom, iyot ve A, D, E, K, C, B1, B2, B3, B6 ve B12 vitaminleri) metotreksat

ile birlikte kullanıldığında psoriasis şiddetinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Psoriasis ve PsA'da selenyum takviyesinin etkinliği ile ilgili sınırlı veri nedeniyle, takviye kullanımı için hiçbir öneri mevcut değildir.<sup>15,36-38</sup> Literatürde psoriasis ile ilişkili B12 vitamini eksikliği bildirilmiştir. Az sayıda çalışma psoriasis tedavisinde intramüsküler B12 vitamini uygulamasının rolünü araştırmıştır. Çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada psoriasis tedavisinde intramüsküler B12 vitamini plasebo ile karşılaştırıldığında, etkisiz bulunmuştur. Bir başka çalışmada intramüsküler B12 vitamini uygulaması ile %29 oranında PAŞİ 75'e ulaşan hasta bildirilmiştir. Mevcut literatüre dayanarak, vitamin B12 takviyesinin psoriasisde tedavi edici etkisi bulunmamaktadır.<sup>39-43</sup>

### Sigara Tüketimini Azaltma

Aktif sigara içicilerinde psoriasis görülme sıklığı fazla olup, sigara içme oranıyla psoriasis şiddeti artmakta, tedaviye yanıt düşmektedir.<sup>44</sup>

### Alkol Tüketimini Azaltma

Alkolün aşırı tüketimi gerek psoriasis şiddeti gerekse de tedavi etkinliğinin azalması ile paralellik göstermektedir. Diğer yandan, psoriasisde kullanılan ilaçlara bağlı hepatotoksisite, alkol kullanan hastalarda daha sık görülür.<sup>29,31</sup>

### Düzenli Uyku, Stresten Kaçınma, Egzersiz

Psoriasisde, sigarayı bırakmak, alkol alımını sınırlamak, gece kesintisiz 8 saat uyumak, haftada beş ila yedi kez, orta derecede 20 dakika egzersiz yapmak önerilmektedir.<sup>44</sup>

### Mikrobiyota Hedefli Tedavi

Deri mikrobiyota kompozisyonu, psoriasis, atopik dermatit ve akne vulgaris gibi dermatolojik hastalıklarla ilişkilidir. Mikrobiyota kolonize psoriyatik plaklar araştırılmış ve *Propionibacterium*'un nisbi bolluğunun azaldığı açıklanmıştır. Lezyonlarda *Proteobacteria* ile ilişkili bir mikrobiyota ve *Firmicutes* ve *Actinobacteria* ile ilişkili bir mikrobiyota tanımlanmıştır.<sup>15,45-48</sup> Ayrıca psoriyatik hastaların barsak mikrobiyotasında, sağlıklı kontrollere göre *Akkermansia muciniphila* bolluğunun azaldığı saptanmıştır. Randomize, çift-kör plasebo-kontrollü günlük oral *Lactobacillus parcasei* NCC2461 alan psoriasislilerde, deride hassasiyetin azaldığı, bariyer fonksiyonu geri kazanımıyla sodyum laktat ve üre tedavilerinden sonra derinin daha verimli şekilde korunduğu izlenmiştir.<sup>15,49,50</sup>

### Safra Asitleri ve Biyo flavonoidlerin Kullanımı

Barsaktan emilen bakteriyel peptidoglikanlar, karaciğer ve deriye doğrudan toksiktir. Endotoksin absorpsiyonları, psoriasis başarıyla tedavi etmek için elimine edilmelidir.

Endotoksin emilimi, etanol ve biber ile belirgin şekilde artar. Quercetin ve narenciye gibi biyoflavonoidler bu emilimi önler. Oral olarak verilen safra asitleri, barsak lümeninde endotoksini parçalamaktadır. *Helicobacter pylori* ve *Streptococcus pyogenes* dahil olmak üzere patojenler, herhangi bir tedavinin çalışması için antimikrobiyal tedavi (azitromisin, sulfasalazin vb.) ile elimine edilmelidir.<sup>51</sup>

## Lazerler

Tırnak psoriasisinde pulsed dye lazer ve Nd:YAG lazer etkinliği kanıtlanmış ciddi yan etkisi olmayan tedavilerdir. Pulsed dye lazer, minimum yan etki ve uzun süreli tekrarlama süresi ile dayanıklı, stabil lokal plak plak psoriasis için güvenli, etkili ve tolere edilebilir bir tedavi yöntemidir. 308-nm ekzimer lazerin, birinci basamak tedavi olmasa da, çok az ya da hiç yan etkisi olmayan etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tedavisi zor olan bölgelerin tedavisi için etkili, güvenli, kolay ve nispeten daha hızlı bir yöntemdir ve kısa sürede iyi sonuçlar vermektedir.<sup>52-54</sup>

## Psikoterapi

Terapist rehberliğinde bireysel internet tabanlı bilişsel davranışçı terapinin, psoriasisli hastalarda fiziksel ve psikolojik durumun iyileştirilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kognitif davranışsal tedavinin, psoriasisde UVB tedavisinin yararlı etkisini artırdığı, hastalığın klinik şiddetini azalttığı, yaşam kalitesini iyileştirdiği ve minör psikiyatrik bozuklukların sayısını azalttığı gösterilmiştir.<sup>55,56</sup>

## Kaynaklar

1. Klingberg E, Bilberg A, Björkman S, et al. Weight loss improves disease activity in patients with psoriatic arthritis and obesity: an interventional study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:17.
2. Li W, Han J, Qureshi AA. Obesity and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1267-72.
3. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD. Obesity is associated with a lower probability of achieving sustained minimal disease activity state among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74:813-7.
4. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 2014;13:981-1000.
5. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: nurses' health study II. *Arch Intern Med.* 2007;167:1670-5.
6. Galindez E, Carmona L. Is obesity in psoriatic arthritis associated with a poorer therapeutic response and more adverse effects of treatment with an anchor drug? *Rheumatol Clin.* 2016;12:307-12.
7. Debbaneh M, Millsop JW, Bhatia BK, Koo J, Liao W. Diet and Psoriasis: Part I. Impact of Weight Loss Interventions. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:133-40.
8. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36:21-8.
9. Upala S, Sanguaneko A. Effect of lifestyle weight loss intervention on disease severity in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2015;39:1197-202.

10. Alotaibi HA. Effects of Weight Loss on Psoriasis: A Review of Clinical Trials. *Cureus*. 2018;10:e3491.
11. Mahil SK, McSweeney SM, Kloczko E, McGowan B, Barker JN, Smith CH. Does weight loss reduce the severity and incidence of psoriasis or psoriatic arthritis? A critically-appraised topic. *Br J Dermatol*. 2019;181:946-53.
12. Ford AR, Siegel M, Bagel J, et al. Dietary Recommendations for Adults With Psoriasis or Psoriatic Arthritis From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 2018;154:934-50.
13. Bhatia BK, Millsop JW, Debbaneh M, Koo J, Linos E, Liao W. Diet and psoriasis, part II: celiac disease and role of a gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:350-8.
14. Wu JJ, Nguyen TU, Poon KY, Herrinton LJ. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:924-30.
15. Zuccotti E, Oliveri M, Girometta C, et al. Nutritional strategies for psoriasis:current scientific evidence in clinical trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22:8537-51.
16. Molina-Leyva A, Cuenca-Barrales C, Vega-Castillo JJ, Ruiz-Carrascosa JC, Ruiz-Villaverde R. Adherence to Mediterranean diet in Spanish patients with psoriasis: Cardiovascular benefits? *Dermatol Ther*. 2019;32:e12810.
17. Santangelo C, Vari R, Scazzocchio B, et al. Anti-inflammatory Activity of Extra Virgin Olive Oil Polyphenols: Which Role in the Prevention and Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Diseases? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018;18:36-50.
18. Barrea L, Balato N, Di Somma C, et al. Nutrition and psoriasis: is there any association between the severity of the disease and adherence to the Mediterranean diet? *J Transl Med*. 2015;13:18.
19. Kristensen S, Schmidt EB, Schlemmer A, Rasmussen C, Johansen MB, Christensen JH. Beneficial effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on inflammation and analgesic use in psoriatic arthritis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 2018;47:27-36.
20. Gupta AK, Ellis CN, Tellner DC, Anderson TF, Voorhees JJ. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of fish oil and low-dose UVB in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1989;120:801-7.
21. Madland TM, Björkkjaer T, Brunborg LA, Fröyland L, Berstad A, Brun JG. Subjective improvement in patients with psoriatic arthritis after short-term oral treatment with seal oil: a pilot study with double blind comparison to soy oil. *J Rheumatol*. 2006;33:307-10.
22. Bittiner SB, Tucker WF, Cartwright I, Bleeheh SS. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of fish oil in psoriasis. *Lancet*. 1988;1:378-80.
23. Mayser P, Mrowietz U, Arenberger P, et al. Omega-3 fatty acid-based lipid infusion in patients with chronic plaque psoriasis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:539-47.
24. Grimming F, Mayser P, Papavassilis C, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of n-3 fatty acid based lipid infusion in acute, extended guttate psoriasis: rapid improvement of clinical manifestations and changes in neutrophil leukotriene profile. *Clin Investig*. 1993;71:634-43.
25. Siddiqui MA, Al-Khawajah MM. Vitamin D3 and psoriasis: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Dermatolog Treat*. 1990;1:243-5.
26. Gaál J, Lakos G, Szodoray P, et al. Immunological and clinical effects of alpha calcidol in patients with psoriatic arthropathy: results of an open, follow-up pilot study. *Acta Derm Venereol*. 2009;89:140-4.
27. Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LC, et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatoendocrinol*. 2013;5:222-34.
28. Morimoto S, Yoshikawa K, Kozuka T, et al. Treatment of psoriasis vulgaris by oral administration of 1 alpha-hydroxyvitamin D3—open-design study. *Calcif Tissue Int*. 1986;39:209-12.



29. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:353.
30. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, et al. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18:195-205.
31. Ricketts JR, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Nutrition and psoriasis. *Clin Dermatol.* 2010;28:615-26.
32. Serwin AB, Ważowicz W, Gromadzińska J, Chodynicka B. Selenium status in psoriasis and its relations to duration and severity of the disease. *Nutrition.* 2003;19:301-4.
33. Harvima RJ, Jagerroos H, Kajander EO, et al. Screening effects of selenomethionine-enriched yeast supplementation on various immunological and chemical parameters of skin and blood in psoriatic patients. *Acta Derm Venereol.* 1993;73:88-91.
34. Kharaeva Z, Gostova E, De Luca C, Raskovic D, Korkina L. Clinical and biochemical effects of coenzyme Q10, Vitamin E, and Selenium supplementation to psoriasis patients. *Nutritio.* 2009;25:295-302.
35. Fairris GM, Lloyd B, Hinks L, Perkins PJ, Clayton BE. The effect of supplementation with selenium and vitamin E in psoriasis. *Ann Clin Biochem.* 1989;26:83-8.
36. Lakdawala N, Babalola O 3rd, Fedeles F, et al. The role of nutrition in dermatologic diseases: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31:677-700.
37. Yousefzadeh H, Mahmoudi M, Banihashemi M, Rastin M, Azad FJ. Investigation of dietary supplements prevalence as complementary therapy: Comparison between hospitalized psoriasis patients and non-psoriasis patients, correlation with disease severity and quality of life. *Complement Ther Med.* 2017;33:65-71.
38. Yousefzadeh H, Jabbari Azad F, Banihashemi M, Rastin M, Mahmoudi M. Evaluation of psoriasis severity and in ammatory responses under concomitant treatment with methotrexate plus micronutrients for psoriasis vulgaris: a randomized blind trial. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat.* 2017;26:3-9.
39. Millsop JW, Bhatia BK, Debbaneh M, Koo J, Liao W. Diet and Psoriasis: Part 3. Role of Nutritional Supplements. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:561-9.
40. Brazzelli V, Grasso V, Fornara L, et al. Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in psoriatic patients and correlation with disease severity. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23:911-6.
41. Segal R, Baumoehl Y, Elkayam O, et al. Anemia, serum vitamin B12, and folic acid in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2004;24:14-9.
42. Ruedemann R Jr. Treatment of psoriasis with large doses of vitamin B12, 1,100 micrograms per cubic centimeter; preliminary clinical report. *AMA Arch Derm Syphilol.* 1954;69:738-9.
43. Baker H, Comaish JS. Is vitamin B12 of value in psoriasis? *Br Med J.* 1962; 2:1729-30.
44. Treloar V. Integrative dermatology for psoriasis: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:93-9.
45. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31:69-75.
46. Gao Z, Tseng CH, Strober BE, Pei Z, Blaser MJ. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS One.* 2008;3:1-9.
47. Fahlén A, Engstrand L, Baker BS, Powles A, Fry L. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch Dermatol Res.* 2012;304:15-22.
48. Alekseyenko AV, Perez-Perez GI, De Souza A, et al. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome.* 2013;1:31.
49. Tan L, Zhao S, Zhu W, et al. The Akkermansia muciniphila is a gut microbiota signature in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2018;27:144-9.
50. Gueniche A, Philippe D, Bastien P, et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of the effect of Lactobacillus paracasei NCC 2461 on skin reactivity. *Benef Microbes.* 2014;5:137-45.

51. Ely PH. Is psoriasis a bowel disease? Successful treatment with bile acids and bioflavonoids suggests it is. *Clin Dermatol.* 2018;36:376-89.
52. Arango-Duque LC, Roncero-Riesco M, Usero Bárcena T, Palacios Álvarez I, Fernández López E. Treatment of nail psoriasis with Pulse Dye Laser plus calcipotriol betametasona gel vs. Nd:YAG plus calcipotriol betamethasone gel: An inpatient left-to-right controlled study. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108:140-4.
53. Elwan NM, Gheida SF, Hawwam SA, Ahmed AH. Evaluation of the effect of pulsed dye laser on chronic psoriatic plaque. *J Dermatolog Treat.* 2018;29:786-91.
54. Abrouk M, Levin E, Brodsky M, et al. Excimer laser for the treatment of psoriasis: safety, efficacy, and patient acceptability. *Psoriasis (Auckl).* 2016;6:165-73.
55. van Beugen S, Ferwerda M, Spillekom-van Koulil S, et al. Tailored Therapist-Guided Internet-Based Cognitive Behavioral Treatment for Psoriasis: A Randomized Controlled Trial. *Psychother Psychosom.* 2016;85:297-307.
56. Piaserico S, Marinello E, Dessi A, Linder MD, Coccarielli D, Peserico A. Efficacy of Biofeedback and Cognitive-behavioural Therapy in Psoriatic Patients A Single-blind, Randomized and Controlled Study with Added Narrow-band Ultraviolet B Therapy. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:91-5.



## TEDAVİ

- A. KRONİK PLAK PSORİASİSDE TEDAVİ
- B. GUTTAT PSORİASİSDE TEDAVİ
- C. ERİTRODERMİK PSORİASİS TEDAVİSİ
- D. SAÇLI DERİ PSORİASİSİNDE TEDAVİ
- E. PALMOPLANTAR PSORİASİSDE TEDAVİ
- F. İNVERS VE GENİTAL BÖLGE  
PSORİASİSİNDE TEDAVİ
- G. PÜSTÜLER PSORİASİSDE TEDAVİ
- H. TIRNAK PSORİASİSİNDE TEDAVİ



## TEDAVİ

## A. KRONİK PLAK PSORİASİSDE TEDAVİ

## TÜLİN ERGUN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Psoriasisin en sık rastlanan tipi olan plak psoriasisin tedavisinde öncelikle göz önünde bulundurulması gereken konular, hastalığa bütüncül yaklaşılması ve genellikle yaşam boyu sürebildiği için uzun dönem güvenliğın gözetilmesidir. Psoriasisin tedavisinde kullanılan tüm yöntemler ve kullanım tarzları, ilgili kitap bölümlerinde ayrıntılı olarak anlatıldıkları için, bu bölümde tedavi stratejisinin oluşturulması ile ilgili genel bir çerçeve çizilecektir. Fumarik asit esterleri ve apremilast gibi ülkemizde onaylı olmayan tedaviler bu bölümde kapsamayacaktır.

### Tedavi Hedefleri

Tedavinin amacı, lezyonların iyileştirilmesi, semptomların giderilmesi, hastalığın yaşam kalitesi ve psikososyal sağlık üzerine olumsuz etkilerinin giderilmesi ve komorbid durumların engellenmesi/erken tanısı ve yönetimidir. Tedavi hedeflerinin belirlenmesinde, hastanın öncelikleri ve beklentilerinin de göz önünde bulundurulması, tedavinin kişiselleştirilmesi, hasta ve hekimin birlikte planlaması önemlidir. Genel olarak kılavuzlarca, başlangıçtaki Psoriasis Alan Şiddet İndeksi'nin (PAŞİ) %75 oranında azalması en önemli hedeflerden biri olarak ileri sürülmektedir. Ancak son yıllarda mutlak PAŞİ değerinin 2 veya 3, DYKÖ puanının 0-1 ve hekimin global değerlendirmesinin 0/1 (tam/tama yakın iyileşme) düzeyine erişmesi tedavi hedefleri olarak kabul görmektedir.<sup>1,2</sup>

Tedavi stratejisi belirlerken, hastanın genel sağlık parametreleri, eşlik eden hastalıkları, kullandığı ilaçlar, önceki tedavi deneyimleri ve sonuçları, yaşadığı yer, mesleği başta olmak üzere birçok parametre dikkate alınmalıdır.

### Genel Önlemler

Hastalığın alevlenmesini ve lezyonların şiddetlenmesini engellemek için tetikleyici faktörlerden uzak kalınmalıdır. Bunlar arasında mekanik travmanın engellenmesi ve kaşıntının kontrolü, koebnerizasyonu önlemek açısından değerli yöntemlerdir. Nemlendiricilerin düzenli, anti-histaminiklerin gerekli olduğu durumlarda kullanımı, skuamların atılımını kolaylaştırmak için sık banyo yapılması basit ama çok değerli

önlemlerdir. Nemlendiriciler, bozulmuş deri bariyerinin onarımını sağlar ve kullanılacak diğer topikal tedavilerin emilimini artırır. Keratolitik tedavilerin kullanımı da skuamaların ortadan kaldırılması ve perkütan emilimin artırılması açısından değerlidir.

Mikrobiyal kolonizasyon özellikle baş/boyun tutulumunda ve "invers" psoriasisde önemlidir. Bu hastalarda, günlük banyo, nemlendirici, anti-mikrobiyaller ve antifungal şampuanların kullanımı yardımcıdır.<sup>3,4</sup>

İnfeksiyonlara bağlı tetiklenmenin engellenebilmesi için, hijyen önlemlerine ve aşı programına uyulması vurgulanmalıdır. Üst solunum yolu başta olmak üzere infeksiyonların profilaksi/erken tedavisi ve psoriasis tetiklediği bilinen ilaçların mümkünse kullanılmaması gereklidir. Sık tekrarlayan tonsilliti olan psoriyatik çocuklarda, tonsillektominin yararlı olabileceğini destekleyen çalışmalar vardır.<sup>5</sup> Ayrıca perianal streptokokkal dermatit özellikle çocuk hastalarda muayene sırasında değerlendirilmesi ve varlığı halinde sistemik anti-biyoterapi ile düzeltilmesi gereken bir durumdur.

Beslenme konusunda katı yasaklar yoktur ancak en değerli beslenme önerisinin obez/kilolu bireylerde hipokalorik diyet olduğu bilinmektedir. Kilo verilmesinin hastalık şiddeti ve tedaviye yanıtı olumlu yönde etkilediği, birçok çalışmayla gösterilmiştir. Ayrıca, Akdeniz tipi beslenmenin, birçok hastalıkta olduğu gibi psoriasisde de, hastalık şiddetini azaltabileceği ve herhangi bir besin desteği kullanımının yararının olmadığı gösterilmiştir. Benzer biçimde Çölyak hastalığı ve ailede Çölyak öyküsü yoksa glutensiz beslenme yetersiz olduğu için önerilmemektedir. Ailede Çölyak öyküsü ve/veya Çölyak'la uyumlu semptomları olan hastalarda ise anti-transglutaminaz ve anti-gliadin antikorlarına bakılması, pozitiflik saptanırsa 3 ay kadar glutensiz diyet yapıp etkisinin değerlendirilmesi önerilmektedir.<sup>6</sup>

Bir başka önlem düzenli hareket ve fiziksel egzersizin teşvik edilmesidir. Bu durum hem kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması hem de ruhsal iyilik hali açısından değerlidir. Sigara ve tütün ürünlerinin tamamen bırakılması, alkol tüketiminin de kısıtlanması önemlidir.<sup>2</sup>

Kronik hastalıklarda psikolojik destek, sosyal destek, hastalığın oluşturduğu hastalıkla baş edebilme, psikososyal morbiditenin önlenmesi ve tedavisi için çok değerlidir. Üzerinde en çok çalışılmış yöntem bilişsel davranışçı tedavilerdir. Son yıllarda bu tedavilerin, hastaneye gelemeyen hastalar için, internet üzerinden ulaşılabilecek modüller halinde yapılandırılmış olanlarının da yararlı olabileceği saptanmıştır.<sup>7</sup>

## Topikal Tedavi

Topikal tedaviler, monoterapide olduğu gibi adjuvan bir yöntem olarak, sınırlı ya da yaygın plakların kontrol altına alınmasında çok yararlıdır. Topikal tedavi, başlangıçta iyileşme sağlamak amacıyla yoğun (indüksiyon) ve daha sonra da, elde edilen iyiliğin

korunmasını ve hafif nökslerin iyileştirilmesini sağlamak için idame amaçlı kullanılır. İndüksiyon amacıyla, orta/güçlü topikal kortikosteroidler tek başlarına ya da kalsipotriolle kombine olarak başlangıçta, 2-4 hafta süreyle, günlük kullanılabilirler. Bu amaçla ülkemizde henüz olmayan tazaroten ve betametazon kombinasyonu, ya da ditranol de kullanılabilir. Ancak son iki tedavi seçeneğinin irritasyon potansiyeli göz önünde bulundurulmalı intertriginöz bölgelerde, yüzde kullanılmamalıdır. Özellikle çocuklarda, kalın olmayan plaklarda, yüz-genital bölge gibi steroid yan etkilerine açık bölgelerde topikal takrolimus da indüksiyon için kullanılabilir. İstenecek iyilik elde edildikten sonra, idame için haftada iki gün topikal steroid/kalsipotriol kombinasyonu, 5 gün kalsipotriol ile veya takrolimusla devam edilebilir. Nemlendiriciler mutlaka kullanılmalıdır. Keratolitikler de kalın plakları olan hastalarda yanıtı artırır.

## Sistemik Tedavi

Hastalığın orta ve şiddetli olduğu (tutulan yüzey, PAŞİ, DYKÖ puanlarından herhangi birinin >10 olması) topikal tedavinin yetersiz kaldığı ya da yüz, baş/boyun, eller, genital bölge gibi hastayı psikososyal açıdan daha fazla etkileyecek bölgeler tutulduğunda sistemik tedavi endikasyonu vardır. Bu amaçla fototerapi, asitretin, metotreksat, siklosporin ve biyolojik tedaviler kullanılabilir.

## Fototerapi

Fototerapi, mutlak kontrendikasyonları olan fotosensitivite, bağ dokusu hastalığı, DNA onarım hasarı ve melanom öyküsünün dışlandığı, her yaş grubundan plak psoriasis hastasında kullanılacak bir yöntemdir. Çok kalın plakları olan hastalarda PUVA, palmoplantar formda lokal fototerapi, lokalize lezyonlarda ekzimer lazer/ışık tedavisi, bunun dışında her durumda dar bant (db)-UVB uygulanabilir. Ayrıca, el-ayak tutulumu olan hastalarda lokal fototerapi ve PUVA endikasyonu olan ve oral psoraleni tolere edemeyen olgularda banyo PUVA başarıyla uygulanan yöntemlerdir.<sup>8</sup>

db-UVB %62-70, PUVA ise %73-80 oranında hastada PAŞİ 75 yanıtının elde edilebilmesini sağlar. Fototerapinin, yüksek etkinliği, toksisitesinin olmaması, sistemik immünosüpresyon yapmaması ve hemen her özel durumda (gebelik-emzirme, çocuk hasta, HIV, kronik böbrek yetmezliği, kanser vb.) kullanılabilmesi gibi avantajları da vardır. Yarar/fiyat dengesinin iyi olması, uzun süreli remisyon sağlayabilmesi de göz önünde bulundurulduğunda, hastaneye gidip-gelebilen, kontrendikasyonu olmayan tüm plak psoriasisli hastalar fototerapiye yönlendirilebilir. Nükslerin görüldüğü hastalarda tedavi tekrarlanabilir. Asitretin ve metotreksat kullanan hastalarda adjuvan olarak kullanılabilir. Biyolojik ajan kullanan ve yetersiz yanıt olan hastalarda da artmış non-melanoma deri kanseri riski göz önünde bulundurularak adjuvan tedavi olarak kullanılabilir.<sup>8,9</sup>

## Asitretin

Psoriasis tedavisinde kullandığımız seçenekler içerisinde sistemik immünoşüpresyon yapmayan tek ilaç olup hastalığın hemen her formunda kullanılabilir. Tüm bu avantajlarına karşın, asitretin hakkındaki yayın sayısı sınırlıdır. Bu nedenle kılavuzlarda görece düşük kanıt düzeyiyle önerilen bir tedavi seçeneğidir. Etkinliği, kullanım süresi uzadıkça belirginleşir. PAŞİ 75 hedefine ulaşan hasta oranı 16. haftada %47,8 iken bu oran, uzayan kullanımlarda %67,3'e ulaşmaktadır.<sup>10,11</sup> Mutlak kontrendikasyonunu oluşturan ileri karaciğer/böbrek yetmezliği ve doğurgan çağıdaki veya gebe-emiziren kadın hastalar haricinde hastalığın tüm formlarında, çocuk ve erişkinlerde kullanılabilir. Yönetimi zor olan organ nakli hastalarında, aktif infeksiyon, kanser varlığında, monoterapide ya da fototerapiyle birlikte kullanılabilir. Hiperlipidemi, diyabet hastalarında yakın izleme ve beslenme, düzenli egzersiz, alkolün kesilmesi gibi temel önlemlerle birlikte kullanılmalıdır. Ayrıca çocuk hastalarda iskelet sistemine olan potansiyel yan etkileri nedeniyle uzun kullanımından kaçınılması önerilmektedir. 0,3 mg/kg/gün dozlarda başlanıp ideal tedavi edici doza kademeli olarak çıkılmalı ve yararlanan hastalarda remisyonun korunmasını sağlayan en düşük dozda idamede kullanılmalıdır.<sup>2</sup> Gerçek yaşamda, kılavuz bilgilerine uyulduğunda iyi tolere edilebilen ve tedavi maliyeti oldukça kabul edilebilir bir seçenek olan asitretin, plak psoriasis tedavisinde uzun dönem kullanılabilir.<sup>11</sup> Sistemik tedavi planlandığında, özellikle artrit eşlik etmediği erkeklerde ve doğurgan çağda olmayan kadınlarda, kontrendikasyonu yoksa, asitretin birinci basamak olarak planlanabilir. Bir başka tedavi ile remisyonun sağlandığı hastalarda idame tedavisi olarak da düşünülebilir.

## Metotreksat

Metotreksat, mutlak kontrendikasyonları olan böbrek ve karaciğer yetmezliği, aktif peptik ülser, gebelik, emzirme, ciddi infeksiyonlar, akciğer fibrozisi gibi durumların dışlandığı plak psoriasis hastalarında en sık kullanılan geleneksel tedavi seçeneğidir. Sistemik tedavi planlandığında db-UVB veya metotreksatın birinci basamak tedavi olarak seçilmesi önerilmektedir. Özellikle artrit eşlik ettiği hastalıkta ilk sistemik tedavi olarak seçilebilir. Monoterapide kullanılabileceği gibi, gerekli durumlarda, TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile kombine de kullanılabilir.<sup>1,2</sup> Kısa dönem etkinliği göreceli zayıf (16. hafta PAŞİ 75: %45) olmakla birlikte uzun dönem kullanımda oldukça etkili bir seçenektir (52. hafta PAŞİ 75: %73). Erişkin hastalarda oral veya parenteral yolla 5-25 mg/hf aralığındaki dozlarda kullanılabilir. Uzun dönem kullanımındaki en önemli kısıtlayıcı yan etki olan karaciğer fibrozisi için risk değerlendirilmesi, noninvaziv yöntemlerle izlem protokollerinin geliştirilmiş olması nedeniyle iyi takip ve izleme uzun süre kullanılabilecek, çok ucuz ve etkili bir tedavi seçeneğidir.<sup>12,13</sup>



## Siklosporin

Geleneksel tedaviler arasında en hızlı ve yüksek etkili olan ve psoriasisın tüm formlarında olduğu gibi plak psoriasisde de kullanılabilen bir ilaçtır. On ikinci haftada hastaların %60-89,4'ünde PAŞİ 75 yanıtına ulaşılabilir.<sup>14,15</sup> Ancak, kısa ve uzun dönemde görülebilecek çok sayıda yan etkisi ve özellikle, geri dönüşümsüz olabilen nefrotoksisite ile ilaç etkileşimleri önemli dezavantajları arasındadır. Bu nedenlerle kullanımı 1-2 yıl ile sınırlandırılmaktadır. Böbrek yetmezliği, aktif infeksiyon veya malignitesi olmayan hastalarda, uygun bazal değerlendirme ve yakın izleme kısa süre kullanılabilir. Bir karşılaştırmalı çalışmada hastaların dörtte birinde, 6. haftada PAŞİ 75 yanıtının gerçekleştiği saptanmıştır. Bu nedenlerle, özellikle hızla iyileşmenin ve yüksek etkinliğin istendiği durumlarda, hastalığın şiddetli veya yaşamı tehdit edebilecek formlarında, geleneksel bir tedavi seçeneği kullanılması isteniyorsa seçilebilir. Rebound etkisi konusunda çelişen veriler olmakla birlikte günlük pratikte bu durum sık görülmektedir. Bu nedenle iyileşme elde edildikten sonra kademeli olarak doz azaltılması önemlidir. Kombinasyona uygun bir ilaç değildir. Kısa geçiş dönemleri dışında, fototerapi, geleneksel ve biyolojik tedavilerle eş zamanlı kullanımı yan etki riskini artırabileceğinden önerilmez.<sup>2,14</sup>

Psoriasis tedavisinde kullanılan tüm geleneksel ve biyolojik tedavilere direnç gelişebilmektedir. Bu nedenle geleneksel tedavilerin yeterince etkili olmadığı, kontrendike olduğu ya da zaman içerisinde etkisizleştiği hastalarda biyolojik tedavi seçenekleriyle tedavi planlanabilir.

## Biyolojik İlaçlarla Tedavi

Psoriasisın immünopatogenezinde en önemli sitokinler olan IL-17, TNF- $\alpha$  ve IL-23'ün antagonize edilmesini sağlayan çok sayıda molekül, etkinlik ve güvenlik profilleri göz önünde bulundurularak kullanılmaktadır. Genel olarak biyolojik ilaçların organ toksisitelerinin olmadığı/minimal olduğu, ancak immün sistem etkileri nedeniyle infeksiyonlara yatkınlık oluşturabildiği ve immün aracılı hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle biyolojiklerin kullanımından önce, dikkatli bir sorgulama, tetkiklerle ön değerlendirme, aşılama, hazırlık ve uygulama aşamalarının özenle gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

Psoriasis immünopatogenezindeki anahtar moleküller olan TNF- $\alpha$ , IL-12/23, IL-17 ve IL-23'ü bloke eden çok sayıda ilaç bulunmaktadır. Bu çeşitlilik, hemen her özel durumda tedavi seçeneği oluşturulabilmesine olanak tanımaktadır. Biyolojiklerin seçiminde, hastalık şiddeti, fenotipi, lezyonların topografisi, hastanın eşlik eden hastalıkları, çevresel/mesleki risk faktörleri, önceki tedavilere yanıtı ve beklentileri, kullanılması planlanan ilacın kısa ve uzun dönemde etkinlik, güvenilirlik ve sürdürülebilirliği göz önünde bulundurulmalıdır. Bir başka önemli faktör, geleneksel yöntemlerden çok yüksek olan tedavi maliyetleridir.<sup>3</sup>

## TNF- $\alpha$ İnhibitörleri

Psoriasis tedavisinde ilk geliştirilmiş sitokin antagonistleri olmaları nedeniyle kısa ve uzun dönem verileri en fazla olan moleküllerdir. Bu gruptaki onaylı biyolojikler olan etanersept, adalimumab, sertolizumab ve infliksimabın tümü TNF- $\alpha$ 'yı bloke etmekle birlikte, etkinlik ve yan etki profili açısından ayrılmaktadırlar. Klinik araştırmalarda, PAŞİ 75 yanıtları, etanersept, adalimumab, sertolizumab ve infliksimab için sırasıyla %51,7, %70,3, %69,9 ve %79,6 olarak saptanmıştır. TNF- $\alpha$  inhibitörleri, geleneksel tedavinin etkisiz/kontrendike olduğu hastalarda, mutlak kontrendikasyonları olan aktif infeksiyon, tüberküloz, ileri derece kalp yetmezliği, malignite ve demiyelinizan hastalığın dışlandığı plak psoriasis hastalarında kullanılabilirler.<sup>2,3,16</sup> Psoriyatik artritte, yakınmaları, hastalık aktivitesini ve radyolojik progresyonu engelledikleri için, artritin eşlik ettiği hastalarda birinci basamak biyolojik tedavi olarak seçilmeleri önerilebilmektedir.<sup>17</sup> Adalimumab ve infliksimab, inflamatuvar barsak hastalığının (İBH) eşlik ettiği psoriasislerde birinci basamak tedavi olarak seçilebilirler. Transplasental geçişi ve anne sütüne geçişi olmaması nedeniyle gebe ve emziren kadınlarda, sertolizumab kullanımı onaylı bir tedavi seçeneği olarak seçilmelidir. Ayrıca, çocukluk çağı psoriasisinde onaylı biyolojikler olan etanersept ve adalimumab, 4 yaşından büyük çocuklarda kullanılabilir.<sup>16,17</sup> TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin kullanımı sırasında hastalar düzenli olarak infeksiyonlar ve melanoma dışı deri kanseri açısından değerlendirilmelidir. Başlangıçtan itibaren ya da ikincil etkisizliğin olduğu hastalarda bir başka yolağı bloke eden bir seçeneğe ya da farklı bir TNF- $\alpha$  inhibitörüne geçilebilir. Benzer şekilde doz aralıklarının kısaltılması veya adjuvan metotreksat kullanılması da sıklıkla yetersiz yanıtın yönetimde başarılı yöntemlerdir.<sup>3</sup>

## Ustekinumab

Güvenirlik, etkinlik, ilaçta kalım ve kullanım kolaylığı gibi parametrelerin en iyi dengelendiği biyolojik ilaçtır. Bu nedenle mutlak kontrendike olduğu durumlar olan aktif infeksiyon, tüberküloz ve malignitenin dışlandığı tüm plak psoriasis hastalarının tedavisinde kullanılabilir. Geniş hasta sayılarını kapsayan birçok çalışmada diğer biyolojik ilaçlara göre özellikle infeksiyonlar, tüberküloz ve paradoksal reaksiyonlar açısından daha güvenli bulunmuştur. Kiloya uygun olarak seçilmesi gereken 45 ve 90 mg doz önerisi olmakla birlikte 90 mg doz çok daha etkilidir. 45 mg ile %79 ve 90 mg ile %79 hastada PAŞİ 75 yanıtı elde edilebilmektedir.<sup>3,18</sup> Ayrıca 3 aylık tedavi intervali, bazı hastalar için uzundur ve günlük pratikte, özellikle obez hastalarda, 8-10 hafta aralıkla kullanımı gerekebilmektedir. İlaçta kalım oranları en yüksek olan biyolojik ilaçtır. Bu avantajları nedeniyle biyolojik tedavinin planlandığı hastalarda, özellikle artrit eşlik etmiyorsa veya hafifse, birinci basamak biyolojik tedavi olarak seçilebilir.<sup>2,3,16,18</sup>

## IL-17 Antagonistleri

Psoriasis immünopatogenezindeki en önemli sitokin olan IL-17'yi bloke eden IL-17 inhibitörleri, kısa dönemde en etkin ve yanıtın ortaya çıkması için gereken sürenin en kısa olduğu, hızlı etkili tedavilerdir. Ülkemizde onaylı olan IL-17 inhibitörleri olan sekukinumab ve iksekizumabın klinik araştırma sonuçlarında saptanan PAŞİ 75 oranları, sırasıyla %83,6 ve %89,5'dir.<sup>2,19</sup> Psoriyatik artritte de etkinlikleri gösterilmiş olan bu tedaviler, özellikle hızlı ve güçlü etki istendiğinde seçilebilirler. İnflamatuvar barsak hastalıkları oluşumunu veya aktivasyonunu tetikleyebilme olasılığına karşı bu grup hastada seçilmemeli ve tüm hastalarda izlemde bu hastalıklara ait semptomlar sorgulanmalıdır. Sıklıkla hafif ve lokal tedavi seçenekleriyle tedavi edilebilir karakterde olmakla birlikte stafilkok ve kandida infeksiyonlarının sıklığını artırabilmektedirler.<sup>19</sup> Mevcut durumda ülkemizde ve yurtdışında diğer biyolojik ilaçlara göre daha pahalı ürünlerdir. Yine uzun dönem etkinlik ve güvenilirlikleri, özel hasta gruplarında kullanımlarıyla ilgili gerçek yaşam verileri sınırlıdır.

## IL-23 Antagonistleri

Psoriasis immünopatogenezindeki en önemli sitokin olan IL-17'yi oluşturan hücrelerin sağkalım ve işlevlerini destekleyen ve çok önemli bir sitokin olan IL-23'ü inhibe eden biyolojik ilaçlar ülkemizde henüz onayı olmayan tedavilerdir. Klinik araştırmalarda, guselkumab, rizankizumab ve tildrakizumabın kullanımıyla sırasıyla hastaların %86,5, %89 ve %63,8'inde PAŞİ 75 yanıtları elde edilmiştir. Bu yönüyle IL-17 inhibitörlerine benzeyen yüksek etkinlik söz konusudur. Yüksek etkinliğin yanı sıra, kullanım kolaylığı, İBH'nin tetiklenmemesi gibi avantajları da mevcuttur. Ancak en son geliştirilen tedavi seçenekleri olmaları itibarıyla, uzun dönem etkinlik ve güvenilirlikleri, özel hasta gruplarında kullanımlarıyla ilgili gerçek yaşam verileri yoktur.<sup>16,19</sup>

## Sonuç

Plak psoriasis, çok sayıda yerel ve sistemik tedavi yöntemiyle yönetilebilir. Hastalığın alevlenmesinin önlenmesine yönelik genel önlemler, yaşam tarzı değişiklikleri ve topikal tedaviler çok değerlidir. Günümüzde, orta-şiddetli psoriasisın yönetiminde, fototerapi ve geleneksel tedaviler, uygun hastada, akılcı kullanıldıklarında oldukça başarılı yöntemlerdir. Bu tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda, biyolojikler, kendilerine özgü etkinlik ve güvenilirlik profilleriyle, çok iyi bir hastalık kontrolü sağlayabilmektedirler.

## Kaynaklar

1. Ford AR, Siegel M, Bagel J, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res. 2011;303:1-10.

2. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al ; Deutsche Dermatologische Gesellschaft; Berufsverband Deutscher Dermatologen. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res.* 2012;304:87-113.
3. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol.* 2017;177:628-66.
4. Van de Kerkhof PCM, Nestle FO. Psoriasis. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology.* 4th ed. Elsevier; 2018. p.168-94.
5. Wu W, Debbaneh M, Moslehi H, Koo J, Liao W. Tonsillectomy as a treatment for psoriasis: a review. *J Dermatolog Treat.* 2014;25:482-6.
6. Ford AR, Siegel M, Bagel J, et al. Dietary Recommendations for Adults With Psoriasis or Psoriatic Arthritis From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation A Systematic Review. *JAMA Dermatol.* 2018;154:934-50.
7. Xiao Y, Zhang X, Luo D, et al. The efficacy of psychological interventions on psoriasis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychol Res Behav Manag.* 2019;12:97-106.
8. Ighani A, Partridge ACR, Shear NH, et al. Comparison of Management Guidelines for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Review of Phototherapy, Systemic Therapies, and Biologic Agents. *J Cutan Med Surg.* 2019;23:204-21.
9. Yanovsky RL, Huang KP, Buzney EA. Optimizing Narrowband UVB Phototherapy Regimens for Psoriasis. *Dermatol Clin.* 2020;38:1-10.
10. Borghi A, Corazza M, Bertoldi AM, Caroppo F, Virgili A. Low-dose acitretin in treatment of plaque-type psoriasis: descriptive study of efficacy and safety. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:332-6.
11. Chularojanamontri L, Silpa-Archa N, Wongpraparut C, Limphoka P. Long-term safety and drug survival of acitretin in psoriasis: a retrospective observational study. *Int J Dermatol.* 2019;58:593-9.
12. Raaby L, Zachariae C, Østensen M, et al. Methotrexate use and monitoring in patients with psoriasis: A consensus report based on a danish expert meeting. *Acta Derm Venereol.* 2017;6;97:426-32.
13. Menting SP, Dekker PM, Limpens J, Hooft L, Spuls PI. Methotrexate Dosing Regimen for Plaque-type Psoriasis: A Systematic Review of the Use of Test-dose, Start-dose, Dosing Scheme, Dose Adjustments, Maximum Dose and Folic Acid Supplementation. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:23-8.
14. Colombo MD, Cassano N, Bellia G, Vena GA. Cyclosporine Regimens in Plaque Psoriasis: An Overview with Special Emphasis on Dose, Duration, and Old and New Treatment Approaches. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:805705.
15. Nast A, Sporbeck B, Rosumeck S, et al. Which antipsoriatic drug has the fastest onset of action? Systematic review on the rapidity of the onset of action. *J Invest Dermatol.* 2013;133:1963-70.
16. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1:CD011535.
17. Lebwohl MG, Kaushic MB. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:27-40.
18. Kishimoto M, Komine M, Kamiya K, Sugai J, Mieno M, Ohtsuki M. Drug survival of biologic agents for psoriatic patients in a real-world setting in Japan. *J Dermatol.* 2020;47:33-40.
19. Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One.* 2019;14:e0220868.

## TEDAVİ

## B. GUTTAT PSORİASİSDE TEDAVİ

RAFET KOCA

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Zonguldak, Türkiye

Guttat psoriasis (GP) tedavisiz bırakıldığında kendini sınırlandırabilen bir hastalık olmasına rağmen bazı olgularda kronik plak tip psoriasise ilerlediği gösterilmiştir.<sup>1</sup> GP'de önerilen tedavi yöntemlerinin çoğu randomize kontrollü araştırmalara dayanmamaktadır. Genel olarak, spesifik tedavi algoritmaları konusunda kesin bir fikir birliği yoktur. Tedavi yöntemleri daha çok plak tip psoriasis için yapılan araştırma sonuçlarına ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. Tedavi seçiminde hastanın bireysel özellikleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle streptokoklara bağlı üst solunum yolu infeksiyonu sonrası başlayan GP'de, lezyonlar genellikle tedavisiz birkaç hafta veya ay içinde kendiliğinden düzelmektedir.<sup>2</sup> İlaç nedenli GP'de sorumlu olduğu düşünülen ilacı kesilmesi tedavide ilk basamak olmalıdır. Hafif seyirli GP'de ilk seçenek tedavi olarak genellikle topikal kortikosteroidler ve nemlendiriciler tercih edilmektedir. Topikal tedavilere cevap vermeyen veya daha yaygın olgularda fototerapi ilk basamak tedavi olmalıdır.<sup>3</sup> GP tedavisinde kullanılan tedavileri topikal (yerel) ve sistemik olarak iki grupta inceleyebiliriz.<sup>4</sup>

### Topikal Tedaviler

#### Nemlendiriciler

Nemlendiriciler tüm psoriasis tiplerinde kullanılması gereken en önemli preparatlardandır. Kserozise bağlı oluşan kaşıntının engellenmesinde ve Köbner (izomorfik cevap) oluşumunu azaltmak için kullanılırlar. Nemlendiriciler çoğu zaman topikal kortikosteroidlerin daha iyi emilmesi için ya da fototerapiye destek olarak kullanılmaktadırlar. Bunun dışında hastalığın remisyon dönemlerinde nüksleri engellemek amaçlı günlük kullanımda yer almalıdırlar. Özellikle bebeklerde kaşıntı ile seyretmeyen GP'de tek başına yeterli olabilmektedirler. Bu nedenle nemlendiricilerin tüm tedavi seçeneklerinin yanına eklenmesi önerilir.<sup>5-7</sup>

## Salisilik Asit

Salisilik asit içeren topikal ilaçlar, daha çok skuamın yoğun olduğu lezyonlarda keratolitik ajan olarak tercih edilmektedir. GP hafif bir skuam ile seyrettiğinden çoğunlukla salisilik aside ihtiyaç duyulmamaktadır. Kullanım şekli ve dozuna özen gösterilmelidir. Salisilik asitin normal dozlarında dahi, üriner sistem ve santral sinir sistemi hasarları bildirilmiştir. Özellikle bebek hastalarda konsantrasyonu %0,5'i geçmeyen karışımlar ve bunların küçük alanlarda kullanımı tercih edilmektedir.<sup>8</sup> Kalın skuam ile örtülü olan lezyonlarda salisilik asit kullanılmadan yapılacak olan topikal tedavi veya fototerapide istenen yanıt alınamayabilir.<sup>9</sup>

## Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler GP tedavisinde ilk basamak tedavide yer alan ilaçlardır. Antiinflamatuvar, antiproliferatif, immünosüpresif ve vazokonstriktif özellikleri ile etki gösterirler.<sup>10</sup> Özellikle sınırlı alanlarda uygulama kolaylığı olması ve hızlı yanıt oluşturması önemli bir özelliğidir. GP hastalarını çoğunlukla çocuk ve genç erişkinlerin oluşturduğu göz önüne alındığında bu ilaçların çok dikkatli kullanılması önerilmektedir. Özellikle büyüme çağındaki çocuklarda güçlü kortikosteroidlerin geniş alanlara uzun süre uygulanması deri atrofisi ve strialara neden olacaktır. Düşük güçte kortikosteroidler yüz, intertriginöz alanlar gibi ince deri alanlarında ve bebeklerde tercih edilmektedir. Yüksek güçte kortikosteroidler kalın plak tip lezyonları olan yetişkinlerde daha güvenle kullanılabilir.<sup>3,10</sup> Güçlü kortikosteroidler ile yapılan tedavi sekiz haftayı geçmemelidir. Buna ek olarak idame tedavide daha düşük güçte kortikosteroidler haftada 1-2 gibi seyrek kullanımlarla 52 haftaya kadar kullanılabilir.<sup>11</sup>

## Vitamin D Analogları

Birçok randomize kontrollü çalışma, kronik plak psoriasis için topikal kortikosteroidlerin ve topikal D vitamini analoglarının etkinliğini desteklemiştir. Cochrane sistematik derlemesi, günde iki kez kalsipotrienin plak tip psoriasisde güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu bildirmektedir.<sup>12</sup> Fakat GP tedavisinde kullanımları ile ilgili yeterli veri yoktur.<sup>13</sup> GP'de vitamin D analogları ile yapılan araştırma sayısı sınırlı olmakla beraber, Avrupa'da çocuklar da dahil olmak üzere, psoriasis tedavisi için lisansı mevcuttur. Altı yaş üzerinde 50 g/hf, 12 yaş üzerinde 75 g/hf dozlarında kullanılabilir.<sup>8</sup> En sık görülen yan etki lokal irritasyondur. Topikal kortikosteroidlerin ve D vitamini analoglarının GP tedavisinde ayrı ayrı yerleri bulunmasına karşın, piyasada bulunan kalsipotriol ve betametazon dipropiyonat kombinasyonunun çocukluk çağında kontrollü çalışması bulunmamaktadır. Bu nedenle topikal tedavi seçenekleri arasında ön planda önerilmemektedir.

## Topikal Kalsinörin İnhibitörleri (Takrolimus, Pimekrolimus)

Kalsinörin inhibitörleri sadece hafif ve orta şiddette atopik dermatit tedavisi için onaylanmıştır. Psoriasis tedavisinde kullanımları onaylı değildir. Topikal takrolimusun (%0,1) ve daha az ölçüde pimekrolimusun (%1) psoriasis tedavisinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>14</sup> Topikal kalsinörin inhibitörleri plak tip psoriasisın kalın plaklarında zayıf penetrasyonu sebebiyle nispeten etkisizdirler. Özellikle intertriginöz alanlar gibi penetrasyonu kolay lezyonlarda ve infantlarda kullanılırlar. Kortikosteroidlerin aksine atrofi riski olmaması nedeniyle, çocuk ve yetişkinlerde yüz gibi görünür bölgelerdeki lezyonlar için önemli bir alternatif tedavi seçeneğidir.<sup>15,16</sup> Lezyonlara günde iki kere sürülerek uygulanırlar. Önemli yan etkileri kaşıntı ve lokal irritasyondur. Gıda ve ilaç İdaresi topikal immünomodülatörlerin uzun süreli tedavi olarak, geniş yüzey alanlarında veya 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaması gerektiğini belirtmektedir.<sup>10</sup>

## Tazarotane

Bir A vitamin türevi olan tazaroten, psoriasis tedavisi için üretilen ilk sentetik topikal retinoiddir. Plak tip psoriasisde etkinliği gösterilmiş olmakla beraber GP ile ilgili araştırma sayısı yetersizdir. Tazaroten, genellikle topikal kortikosteroid ve kalsipotrien ile kombinasyon halinde plak tip psoriasis tedavisinde endikedir. Kortikosteroid ile kombine formunun orta ve şiddetli plak psoriasisde etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>10</sup> Tazoreten jel dbUVB ile kombine edildiğinde sinerjistik etki yaratmaktadır. Yapılan bir çalışmada, 12 hafta boyunca günlük olarak uygulanan tazaroten %0,1 ve %0,05 krem, plak tip psoriasisde plasebodan daha etkili bulunmuştur.<sup>17</sup> Kortikosteroid ile kombine edildiğinde etkinliğin arttığı görülmüştür.<sup>18</sup> Önemli yan etkileri lokal irritasyondur. Otuz-altmış dakikalık kısa süreli veya gün aşırı uygulamalar irritasyon etkisine tolerans gelişmesini sağlayabilir. Kortikosteroidlerle kombinasyonu irritasyon yan etkisini azaltmaktadır. Tazaroten, yüz, fleksural ve genital alan gibi hassas alanlarda kullanılmamalıdır. Güneş ışınları ile etkileşebileceğinden hastaların güneşten koruyucu kullanmaları önerilmelidir. Fototerapi ile birlikte kullanıldığında, ultraviyole (UV) yanığını önlemek için dozimetrenin düşürülmesi gerekebileceği unutulmamalıdır. Tazaroten çocuklar tarafından iyi tolere edilmektedir.<sup>17</sup>

## Sistemik Tedaviler

### Foto (kemo) terapi

Guttat psoriasisde lezyonların geniş bir yüzey alanına dağılması nedeni ile topikal tedavilerin uygulanması zorlaşmaktadır. Bu nedenle, fototerapi çok yaygın lezyonu olan (vücut yüzey alanının %15-20'sinden fazlası) hastaların tedavisinde ilk basamak tedavi olarak tercih edilmelidir. GP için tam vücut fototerapi seçenekleri arasında dar bant UVB (dbUVB) ve psoralen-ultraviyole A (PUVA) fototerapisi bulunmaktadır. GP'de fototerapi

ile ilgili özel araştırma sayısı azdır.<sup>19,20</sup> Uygulama kolaylığı ve yan etki potansiyelinin diğer sistemik tedavilere nazaran daha az olması nedeni ile yaygın GP tedavisinde ilk seçenek olarak yer almaktadır. Özellikle çocukluk çağı GP'de dbUVB iyi bir seçenek olarak ele alınmalıdır. dbUVB çocukluk çağında ve yetişkinlerde iyi tolere edilen bir tedavi seçeneğidir.<sup>21</sup> dbUVB altı yaşından itibaren uygulanabilen bir tedavidir. Çocuk ve genç hastalarda PUVA'nın uzun dönem karsinojenite riskinden dolayı, öncelikle psoralen banyosu ve ardından UVA (banyo-PUVA) şeklinde uygulama yapılması uygundur. Bu şekilde çocuklar sistemik kullanımın yan etkilerinden korunmuş olmaktadır. Bir diğer yöntem olan suit (elbise)-PUVA seçeneğinde ise; 3,75 mg/L konsantrasyonunda psoralen içeren (8-metoksipsoralen) solüsyonda beş dakika bekletilen pamuklu giysiler, hastaya 15 dakika boyunca giydirilir. Daha sonra giysiler çıkartılarak hasta UVA tedavisine alınır.<sup>22</sup> Yapılan prospektif kontrolsüz bir araştırmada, GP tanısı ile dbUVB tedavisine alınan 67 erişkin hastanın %78'inde PAŞİ 90 değerine ulaşıldığı ve bu hastaların %88'inin 18 aylık takip süresince bu cevabı sürdürdüğü bildirilmiştir.<sup>21</sup>

### Metotreksat

Foto (kemo) terapiye yanıt alınamayan veya orta ve şiddetli plak tip psoriasis formuna dönen GP hastalarında metotreksat (MTX) iyi bir tedavi seçeneğidir. MTX, fototerapiye dirençli çocuk ve genç erişkin hastalarda kullanılabilen ilk seçenek sistemik ilaçlardan birisidir. Önerilen doz erişkinde 7,5-20 mg/hf ve çocuklarda 0,2-0,7 mg/kg/hf'dir.<sup>1</sup> İdeal başlangıç dozu 1,25-5 mg/hf olmalıdır. Hastaların kümülatif doz ve kan tetkikleri yakından takip edilmelidir. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin, ilk iki hafta için haftada bir kez, sonraki 2-3 ay için iki haftada bir kez, sonra 1-3 ayda bir kez, ya da ilk iki ay iki haftada bir kez, sonra altı ay ayda bir kez, daha sonrasında iki ayda bir kez takibinin yapılması gerekmektedir.<sup>8</sup> Hepatotoksisite yan etkisi kümülatif doz bağımlı olduğundan uzun yıllar sistemik tedavi gereksinimi öngörülen çocuklarda ilk tercih olarak seçilmemelidir.

### Asitretin

Asitretin plak tip ve püstüler psoriasisde etkinliği bilinen sentetik oral bir retinoik asit türevidir. Tek başına veya fototerapi veya biyolojik ilaçlar ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Fakat GP'de ilk seçenek tedaviler arasında yer almaz.<sup>20,23</sup> Diğer sistemik tedavilerden farklı olarak immünoşüpresif etkiler göstermez. Keratinosit farklılaşmasını ve çoğalmasını normalleştirir ve dolaylı olarak inflamatuvar yanıtı modüle ederek antipsoriyatik aktivitesini göstermektedir. Jüvenil psoriasisde retinoid kullanım endikasyonları arasında şiddetli plak tip, püstüler (palmoplantar veya yaygın) tip ve eritrodermik tip psoriasis yer almaktadır. Bununla birlikte, 10 yaşından küçük çocuklarda retinoidler nadiren reçete edilmektedir.<sup>24</sup> Asitretinin epifiz plaklarında erken kapanmaya neden olması ve adolesan ve genç kadın hastalarda ileri derece teratojen



etkisinden dolayı birinci basamak sistemik tedavi olarak tercih edilmemektedir. Asitretin tercih ediliyorsa 0,25–1 mg/kg/gün dozlarında ve 12–18 aydan uzun olmamak şartı ile kullanılması önerilir.<sup>25</sup>

### Siklosporin

Siklosporin daha çok orta veya şiddetli plak tip veya eritrodermik psoriasis tiplerinde hızlı cevap almak için kullanılmaktadır. Bu tedavi seçeneği lenfoproliferatif hastalıklara yol açması ve malignensi riski açısından kısa süreli akut hastalığı baskılamak için tercih edilmelidir. Hızlı etkinliğinden dolayı (iki hafta gibi kısa sürede gözlenen klinik iyileşme) kontrol altına alınamayan şiddetli olgularda ideal bir ilaç olduğu düşünülmektedir. Siklosporin çocuklarda 2,5–5 mg/kg/gün dozunda iki eşit doz bölünerek (sabah ve akşam) kullanılmaktadır. Önerilen kısa süreli veya hafta sonu idame şeklinde kullanılmasıdır. İntermittan kısa dönem kullanımda 12 hafta kullanımı takiben doz azaltılarak kesilmesi, devam edilmesi gerekiyorsa hafta sonu tedavisi olarak kullanılması ve toplam sürenin iki yılı geçmemesi önerilir.<sup>26,27</sup> Klinik iyileşme 4–8 haftada gözlenmeye başlamaktadır. Bu tedaviye 2–3 ay boyunca hastalık kontrol altına alınmaya kadar devam edilir. Daha sonra doz her 2–4 hafta ara ile 0,5–1 mg/kg/gün olacak şekilde kademeli olarak azaltılarak en küçük etkili idame dozuna ulaşılmalıdır. GP için siklosporin çalışması bulunmasa da çocuk ve adölesan dönemde oral emiliminin daha az olduğu, renal klerensinin ise daha hızlı olduğu bilindiğinden, erişkine göre daha yüksek dozlar gerekebilir. Böbrek fonksiyonlarında bozulma ve hipertansiyon riski açısından hastalar yakından takip edilmelidir. Uzun dönemde melanom dışı deri kanseri gelişme riskini artırmasından dolayı fototerapi ile kombinasyondan kaçınılmalıdır.<sup>24,28</sup>

### Antibiyotikler

Çocukluk çağı psoriasisde antibiyotik kullanımı tartışmalı olup, etkinlikleri kontrollü çalışmalarla kanıtlanmamıştır.<sup>29</sup> Bazı otörler kullanımını önerirken bazıları GP prognozunda etkisinin olmadığını bildirmektedir.<sup>30</sup> Oral antibiyotikler genellikle GP tedavisinde kullanılmasına rağmen, etkinliğini plasebo ile karşılaştıran araştırma yapılmamıştır. Yayınların tamamı olgu sunumu şeklindedir. Streptokoklara bağlı üst solunum yolu ve perianal infeksiyonların tetiklediği GP hastalarında antibiyotik tedavisi kullanılmıştır. En çok tercih edilen antibiyotik grupları penisilinler ve eritromisindir.<sup>2</sup> GP'li hastalarda; boğaz ağrısında 5–7 gün, perianal dermatitte 3–4 hafta antibiyotik tedavisinin kullanılması yeterlidir.<sup>31,32</sup>

### Biyolojik Tedaviler

Biyolojikler ikinci veya üçüncü basamak tedavide yer alan seçeneklerdir. Biyolojik tedaviler, diğer sistemik tedavilere ya da fototerapiye cevap vermeyen ya da fototerapi alamayan

orta ve şiddetli plak tip psoriasis, püstüler ve eritrodermik tip psoriasis hastaları için ruhsatlandırılmıştır. Bu açıdan değerlendirildiğinde, topikal ve diğer sistemik tedavilere yanıtız, fototerapiye dirençli, başka bir sebeple fototerapi alamayacak olan, ya da saçlı deri ve tırnak tutulumu gibi fototerapinin tedavide yetersiz kalacağı GP olgularında biyolojik ilaçlar tercih edilebilir.<sup>33,34</sup> Literatürde çocuklarda etanersept kullanımı ile ilgili yayınlanmış yeterince yayın bulunmaktadır. 2008 yılında yayınlanan çift kör plasebo kontrollü çok merkezli çalışmada, etanersept orta ve şiddetli plak tip psoriasisli çocuklarda etkili ve güvenli bulunmuştur.<sup>35</sup> 2009 yılında Avrupa İlaç İdaresi, en az sekiz yaşındaki çocuklarda diğer sistemik tedavilere veya fototerapiye cevap vermeyen şiddetli psoriasis tedavisinde etanersept kullanımını onaylamıştır. Çocuklarda infliksimab ve sekukinumab kullanımı ile ilgili yeterli araştırma bulunmamaktadır. Bu ilaçlar hakkındaki veriler olgu sunumlarına dayanmaktadır.<sup>36</sup> Adalimumab dört yaşından, etanersept sekiz yaşından ve ustekinumab 12 yaşından itibaren kullanılmaktadır.<sup>8,37</sup> Özellikle etanersept ve adalimumab çocuklarda daha çok tercih edilen biyolojik tedavilerdir. Adalimumab çocuklarda subkütan enjeksiyon yolu ile 0,8 mg/kg dozda 0-1. haftalarda indüksiyon tedavisinden sonra yine iki haftada bir aynı dozla devam edilmelidir. Etanersept çocuklarda subkütan enjeksiyon yolu ile 0,8 mg/kg (en fazla 50 mg) dozda haftada bir olarak uygulanmaktadır.<sup>34</sup> Ustekinumab subkütan enjeksiyon ile vücut ağırlığı <60 kg olan çocuklarda 0,75 mg/kg, 60-100 kg olanlarda 45 mg ve >100 kg olanlarda 90 mg dozlarında 0. ve 4. haftalarda indüksiyon tedavisinden sonra 12 haftada bir aynı dozda devam edilir.<sup>38</sup>

## Cerrahi Tedavi

### Tonsillektomi

Az sayıda hastanın dahil edildiği kontrolsüz araştırmalar ve olgu serilerinde tonsillektomi yapılan hastalarda GP lezyonlarının gerilediği gösterilmiştir. Hone ve ark.<sup>39</sup> tonsillit sonrası alevlenen GP hastalarında tonsillektomi sonrası nükslerin oluşmadığını göstermiştir. Mevcut verilere dayanarak, tekrarlayan tonsillitle ilişkili GP'si olan bazı hastalar için tonsillektominin etkili olabileceği düşünülebilir. Bununla birlikte, tonsillektomi rutinde önermek için veriler yetersiz olup, bu tedavinin etkinliğini değerlendirmek için çalışmalara ihtiyaç vardır. Tonsillektomi sonrası tekrarlayan antijenik uyarının ortadan kalktığı ve akut GP ataklarının önüne geçilebileceği vurgulanmaktadır.<sup>40-42</sup>

Özetle, hafif şiddette GP tedavisinde ilk seçenek topikal kortikosteroidlerdir. Akut streptokoksik infeksiyon veya laboratuvar bulguları olan hastalarda sistemik antibiyotik başlanması önerilse de, bu tedavi şeklinin kanıt değeri düşüktür. Topikal kortikosteroid tedavisine cevap vermeyen hastalarda ikinci basamak tedavide vitamin D analogu olan kalsipotrien, tazaroten, kalsinörin inhibitörleri (pimekrolimus veya takrolimus)

ve salisilik asit gibi diğer topikal tedavi seçenekleri kullanılabilir. Topikal tedaviye cevap vermeyen veya orta şiddette GP'si olan hastalarda dbUVB fototerapisi birinci basamak tedavide yer alır. Monoterapi veya yukarıda adı geçen topikal tedavilerle kombine edilebilirler. On iki yaşından küçük çocuklarda sistemik PUVA tedavisi önerilmemektedir. dbUVB tedavisine cevap vermeyen çocuk hastalarda banyo PUVA başka bir tedavi seçeneği olabilir. Sistemik tedaviler fototerapiye cevap vermeyen şiddetli olgularda ikinci basamak tedavide yer almaktadır. Sistemik tedaviler genellikle plak tip psoriasis dönüştürülen hastalarda tercih edilmektedir. Siklosporin veya MTX ilk tercih olarak düşünülmelidir. Özellikle akut olarak hastalığın baskılanması gerektiği durumlarda ilk seçenek olarak kısa süreli siklosporin tedavisi tercih edilmelidir. Bu tedavilere cevap vermeyen olgularda biyolojik tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle etanersept ve adalimumab çocuklarda ilk tercih edilen biyolojik tedavilerdir.

## Kaynaklar

1. Silverberg NB. Pediatric psoriasis: an update. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:849-56.
2. Ko HC, Jwa SW, Song M, Kim MB, Kwon KS. Clinical course of guttate psoriasis: long-term follow-up study. *J Dermatol.* 2010;37:894-9.
3. Van de Kerkhof PC. An update on topical therapies for mild-moderate psoriasis. *Dermatol Clin.* 2015;33:73-7.
4. Shah KN. Diagnosis and treatment of pediatric psoriasis: current and future. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14:195-213.
5. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2008;26:380-6.
6. Jain VK, Bansal A, Aggarwal K, Jain K. Enhanced response of childhood psoriasis to narrow-band UV-B phototherapy with preirradiation use of mineral oil. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:559-64.
7. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:451-85.
8. Mahe E. Childhood psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2016;26:537-48.
9. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:643-59.
10. Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J.* 2017;8:235-45.
11. Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, Tucker R, Smith CH. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol.* 2013;168:954-67.
12. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009:CD005028.
13. Chalmers RJ, O'Sullivan T, Owen CM, Griffiths CE. A systematic review of treatments for guttate psoriasis. *Br J Dermatol.* 2001;145:891-4.
14. Wang C, Lin A. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2014;18:8-14.
15. Brune A, Miller DW, Lin P, Cotrim-Russi D, Paller AS. Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2007;24:76-80.

16. Canpolat F, Cemil BC, Tatlican S, Eskioglu F, Oktay M, Alper M. Pimecrolimus 1% cream is effective in the treatment of psoriasis in an infant. *Eur J Dermatol.* 2009;19:168-9.
17. Weinstein GD, Koo JY, Krueger GG, et al. Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: Two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05% and 0.1% applied once daily for 12 weeks. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:760-7.
18. Koo JY, Martin D. Investigator-masked comparison of tazarotene gel q.d. plus mometasone furoate cream q.d. vs. mometasone furoate cream b.i.d. in the treatment of plaque psoriasis. *Int J Dermatol.* 2001;40:210-2.
19. Chen X, Yang M, Cheng Y, Liu GJ, Zhang M. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD009481.
20. de Jager ME, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:1013-30.
21. Fernandez-Guarino M, Aboin-Gonzalez S, Velazquez D, Barchino L, Cano N, Lazaro P. Phototherapy with Narrow-Band UVB in Adult Guttate Psoriasis: Results and Patient Assessment. *Dermatology.* 2016;232:626-32.
22. Thappa DM, Laxmisha C. Suit PUVA as an effective and safe modality of treatment in guttate psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:1146-7.
23. Posso-De Los Rios CJ, Pope E, Lara-Corrales I. A systematic review of systemic medications for pustular psoriasis in pediatrics. *Pediatr Dermatol.* 2014;31:430-9.
24. Stahle M, Atakan N, Boehncke WH, et al. Juvenile psoriasis and its clinical management: a European expert group consensus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:812-8.
25. Subedi S, Yu Q, Chen Z, Shi Y. Management of pediatric psoriasis with acitretin: A review. *Dermatol Ther.* 2018;31.
26. Bulbul Baskan E, Yazici S, Tunali S, Saricaoglu H. Clinical experience with systemic cyclosporine A treatment in severe childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2016;27:328-31.
27. Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, Sousa-Basto A. Cyclosporin A treatment in severe childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:651-6.
28. Dogra S, Mahajan R, Narang T, Handa S. Systemic cyclosporine treatment in severe childhood psoriasis: A retrospective chart review. *J Dermatolog Treat.* 2017;28:18-20.
29. Wilson JK, Al-Suwaidan SN, Krowchuk D, Feldman SR. Treatment of psoriasis in children: is there a role for antibiotic therapy and tonsillectomy? *Pediatr Dermatol.* 2003;20:11-5.
30. Dogan B, Karabudak O, Harmanyeri Y. Antistreptococcal treatment of guttate psoriasis: a controlled study. *Int J Dermatol.* 2008;47:950-2.
31. Ledoux M, Chazerain V, Saiag P, Mahe E. [Streptococcal perianal dermatitis and guttate psoriasis]. *Ann Dermatol Venereol.* 2009;136:37-41.
32. Owen CM, Chalmers RJ, O'Sullivan T, Griffiths CE. Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;CD001976.
33. Bader-Meunier B. [Childhood onset systemic lupus erythematosus: how does it must be treated in 2010?]. *Arch Pediatr.* 2010;17:632-3.
34. Paller AS, Siegfried EC, Pariser DM, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:280-7.e1-3.
35. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2008;358:241-51.
36. Marqueling AL, Cordero KM. Systemic treatments for severe pediatric psoriasis: a practical approach. *Dermatol Clin.* 2013;31:267-88.

37. Relvas M, Torres T. Pediatric Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18:797-811.
38. Cline A, Bartos GJ, Strowd LC, Feldman SR. Biologic Treatment Options for Pediatric Psoriasis and Atopic Dermatitis. *Children (Basel).* 2019;6. pii: E103.
39. Hone SW, Donnelly MJ, Powell F, Blayney AW. Clearance of recalcitrant psoriasis after tonsillectomy. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1996;21:546-7.
40. Rachakonda TD, Dhillon JS, Florek AG, Armstrong AW. Effect of tonsillectomy on psoriasis: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:261-75.
41. Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, et al. Patient-reported Outcomes and Clinical Response in Patients with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis Treated with Tonsillectomy: A Randomized Controlled Trial. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:340-5.
42. Wu W, Debbaneh M, Moslehi H, Koo J, Liao W. Tonsillectomy as a treatment for psoriasis: a review. *J Dermatolog Treat.* 2014;25:482-6.

## C. ERİTRODERMİK PSORİASİS TEDAVİSİ

MURAT BORLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

## Giriş

Eritrodermik psoriasis (EP) tedavisini belirlerken öncelikle bu tablonun genelde iki şekilde ortaya çıktığı hatırlanmalıdır. Birincisinde psoriyatik kalın skuamli plaklar yayılarak eritrodermik tablo oluşturur. Bu durumda Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) skoru oldukça yüksek olsa da hastanın genel durumu iyidir. Diğerinde ise kalın olmayan plaklar ve yaygın bir eritem vardır. Hastanın genel durumu iyi değildir ve ateş taşikardi, kırgınlık, yorgunluk, halsizlik, titreme, terleme, dehidratasyon, lenfadenopati, kas ve eklem ağrıları, ishal veya bazen kabızlık gibi semptomlar da eşlik eder. İşte bu durumda olan hastalarda genel önlemler hayati önem taşır. Hastada özellikle sıvı, elektrolit dengesi ve protein eksikliklerinin belirlenip bunların uygun bir şekilde düzenlenmesi gerekir. Deriden mikroorganizmaların girişi, infeksiyon oluşturma şansı ve ölüme neden olabilen sepsis gelişme şansı artmıştır. En sık suçlanan mikroorganizma *Stafilokokkus aureus*'tur. Hastalık hipotermiye neden olabilir, aynı zamanda sepsis sırasında da hipotermi gelişebilir. Bu nedenle hekimin son derece dikkatli olması gerekir. Hastalığın ortaya çıkışında birçok tetikleyici faktör bulunabilir ve bunların tespiti ve yapılabiliriyorsa ortadan kaldırılması da tedavideki ilk adımlardan biridir.<sup>1-3</sup>

EP şiddetli bir psoriasis formudur ve tedavisinde mutlaka sistemik ilaçlar kullanılmalıdır. Bununla birlikte ek olarak topikal tedaviler, semptomların yatıştırılması ve hasta konforunun artırılması amacıyla tedaviye eklenebilir. Günümüzde EP tedavisinde öne çıkan sistemik ilaçlar siklosporin ve infliksimabtır. İnfliksimab ülkemizde ancak stabil olmayan hastalarda ilk ilaç olarak kullanılabilir. Bu nedenle asitretin ve siklosporinden sonra tercih edilebilmektedir. Hastanın durumu stabil değilse siklosporin ve infliksimab ilk tercihtir. Hastanın durumu kritik değil ise asitretin, metotreksat, adalimumab, etanersept ve ustekinumab tedavide tercih edilmektedir.<sup>4</sup>

## Topikal Tedaviler

Tüm sistemik tedavilerle birlikte topikal tedaviler kombine edilmelidir. Hastanın akut şikayetlerinin hafifletilmesi amacıyla genellikle ilk günden itibaren kullanılırlar. EP tedavisinde kullanılan topikal ve sistemik ajanlar şu şekilde sınıflandırılabilir:

### Topikal Kortikosteroidler

Hastaya sistemik tedavi uygulanırken yardımcı olması amacıyla ve etkisi geç başlayan sistemik tedavilerde geçici de olsa bir an evvel rahatlatıcı etki elde etmek için sıklıkla tercih edilirler. Geniş yüzeye uygulanacağı için genelde düşük güçte ve genelde vazelin gibi bir baz kremle birlikte uygulanır. Aksi takdirde sistemik emilim ve buna bağlı komplikasyonlar izlenebilir.<sup>1,2</sup>

### Topikal D Vitamini Analogları

Plak tip psoriasisde başarılı bir topikal tedavi seçeneğidir. Ancak irritasyon etkisi ve sistemik emilim riski olması nedeniyle EP'de genellikle tercih edilmez.<sup>2</sup>

### Destekleyici Tedaviler

Nemlendirici ve yağlandırıcılar derideki acıma, yanma hissini azaltmak ve derinin bütünlüğü ve fonksiyonunu desteklemek amacıyla uygulanır. Nadiren kalın plaklı ve skuamlı yerlerde ve kalın kepekli saçlı deri lezyonlarında salisilik asitli keratolitikler de tercih edilebilir. Yüz, genital bölge ve kıvrım bölgelerinde krem veya losyon türevi su bazlı topikaller özellikle tercih edilmelidir.<sup>1,2</sup>

## Sistemik Tedaviler

### Kritik Hastalarda Tedavi Tercihleri

#### Siklosporin

Siklosporin, T-hücrelerinin büyümesini ve aktivitesini engelleyen etkileri nedeniyle plak tip psoriasisde hızlı etkili bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Psoriasis patogeneğinde T-hücrelerin rolü, plak psoriasisdeki etkinliğinin bilinmesi ve eritrodermide hızlı etkili olması nedeniyle özellikle stabil olmayan EP tedavisinde ilk ilaç olarak akla gelmektedir. ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından da EP'de birinci basamak ilaç olarak onaylanmıştır. Genellikle 5 mg/kg/gün dozda kullanmak gerekir. EP tedavisinde siklosporinle ilgili en geniş olgu serisinde 32 hastanın %94'ünün tedaviye cevap verdiği belirtilmiştir. Siklosporin, asitretin gibi sistemik veya topikal tedavilerle kombine olarak kullanılabilir. Hastalık kontrol altına alındıktan sonra 2 hafta arayla günlük doz 0,5 mg/kg oranında yavaş yavaş azaltılır. İnfeksiyon, nefrotoksisite, hipertrikoz, hipertansiyon, hipomagnezemi, tremor, baş ağrısı, dişeti hiperplazisi, deri kanseri ve lenfoma riskinde

artış ilk başta dikkat çeken ve önemli görülen yan etkilerdir. İmmünoşüpresyon etkisi nedeniyle infeksiyon ve sepsis gelişimini kolaylaştırabileceği unutulmamalıdır. En sık karşılaşılan yan etkisi ise nefrotoksitedir. Kreatinin değeri %25 üzerinde yükselmişse ilaç dozu 1 mg/kg/gün'e düşülerek 1-2 hafta sonra tekrar kreatinin değeri bakılmalıdır; eğer yükseklik başlangıca göre %25 üzerinde devam ediyorsa ilaç bırakılmalıdır, ancak başlangıç değerine dönmüşse veya %25'den az yükseklik varsa siklosporin dozu azaltılarak tedaviye devam edilmelidir. Kan basıncında yüksek değerler ortaya çıkarsa, doz azaltılmalı, tuzsuz diyet önerilmeli, gerekirse kalsiyum kanal blokerleri antihipertansif olarak başlanmalıdır. Yan etkilerin kontrol altına alınması için kan basıncı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, potasyum, magnezyum, ürik asit düzeyleri, tam idrar tetkiki, açlık lipid seviyeleri, tam kan sayımı testleri ile takip edilmelidir.<sup>1,2,5</sup>

### İnfliksımab

İnfliksımab, en hızlı etki gösteren tümör nekroz edici faktör (TNF)- $\alpha$  inhibitörüdür. Bu özelliği nedeniyle özellikle inflamasyonu hızlı şekilde baskılamak ve hastayı en kısa sürede stabil hale getirmek için en sık kullanılan biyolojik ajandır. Tüm biyolojik ilaçlar psoriasis tedavisinde konvansiyonel sistemik ilaçlardan sonra tercih edilirler. Ancak durumu kritik olan hastalarda infliksımab, ilk tercih edilecek sistemik tedavi seçeneği olabilir. ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından da EP'de birinci basamak ilaç olarak önerilmektedir. Ülkemizde de özellikle stabil olmayan EP'li hastalarda tercih edilmektedir. Plak psoriasis tedavisinde olduğu gibi 5 mg/kg dozda 0., 2. ve 6. haftalarda intravenöz infüzyon yoluyla verilir. İzleyen uygulamalar her 8 haftada bir tekrarlanır.<sup>6</sup> İnfliksımab, EP tedavisinde kullanımıyla ilgili en fazla literatür bilgisi olan biyolojik tedavi seçeneğidir.<sup>1</sup> Birçok çok merkezli klinik araştırmanın yanı sıra, çok sayıda olgu raporu ve serisi, EP'de monoterapi olarak infliksımab kullanımını desteklemektedir. Bir çalışmada 52 hastanın %65'inde belirgin iyileşme bildirilmiştir. Bununla birlikte literatürde infliksımabın ardışık infüzyonlardan sonra etkinliğini kaybettiğini bildiren olgu sunumları da bulunmaktadır. Bu hastalarda 14 haftada PAŞİ skorlarında düşüş görülmemiştir.<sup>7</sup> Bu fenomen immünojenisite ile ilgili olup, anti-infliksımab antikörlerin, özellikle nötralizan antikörlerin gelişmesiyle ilgilidir. Yirmi dört hastalık bir seride ise 6-12 hafta içinde hastaların %67'sinde hızlı cevap alınmıştır. İnfliksımab hızlı ve etkin bir tedavi olsa da EP tedavisinde hastaların ancak %36'sı tedaviye devam edebilmiştir. Bunun nedeni genellikle sekonder etkisizliktir. EP'de infliksımab kullanımı sırasında sepsis, kalp krizi, anafilaktik şok, erizipel, intihar gelişimi gibi yan etkiler bildirilmiştir. İnfliksımab, metotreksat ve asitretin ile birlikte başarılı şekilde kullanılabilir.<sup>1,2,8</sup>



## Kritik Olmayan Hastalarda Tercihler

### Asitretin

Keratinosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını düzenleyici etkileri, sebase bez aktivitesini azaltması ve lokal inflamatuvar yanıtları düzenleyici etkileri nedeniyle orta-şiddetli psoriasis ve diğer hiperkeratotik bozuklukların tedavisinde kullanılırlar. EP'de genelde düşük doz (25 mg/gün) başlanır ve tam cevap alınana kadar kademeli artırılır. Düşük başlangıç dozunun nedeni eritroderminin kötüleşme riskini en aza indirmektir. Etkisi görece yavaş başlar. Asitretin monoterapisinin EP'li 12 hastada 25-35 mg/gün dozlarında %83 oranında remisyona sağladığı bildirilmiştir.<sup>9</sup> Daha çok siklosporin ve infliksimab ile kombine kullanılmış ve etkili bulunmuştur. Bununla birlikte literatürde tek başına veya kombine olarak etkisiz olduğunu bildiren çalışmalar, hatta kullanıldığı sırada eritrodermiye ilerleyen olgu bildirimleri de bulunmaktadır.<sup>10-12</sup> ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından da EP'de birinci basamak ilaç olarak önerilmez; ikinci basamak tedavide yer alır. Ancak ülkemizde infliksimabın sadece stabil olmayan hastalarda kullanılması, siklosporinin de yan etki veya hastanın ek hastalıkları nedeniyle her zaman kullanılmaması nedenleriyle asitretin stabil hastalarda ilk tercih olarak kullanılabilir. Bizim klinik tecrübelerimize göre de özellikle püstüler psoriasis geçmişi olan hastaların eritrodermileri başta olmak üzere çoğu hastada başarılı bir tedavi seçeneğidir. Hastalar, tolere edebilirlerse 35-50 mg dozlarına kadar kullandıklarında daha hızlı cevap vermektedirler. Ancak yüksek dozların ultraviyole (UV) hassasiyeti oluşturmaya ve eritem oluşturma potansiyeline dikkat edilmelidir.<sup>1,2,13</sup>

### Metotreksat

Metotreksat plak psoriasis tedavisinde haftalık oral ve parenteral dozlarında başarılı şekilde kullanılmaktadır. Asitretin gibi metotreksatında etkisi yavaş başlar. Bu nedenle stabil olmayan hastalarda ikinci seçenek iken stabil hastalarda ilk tercih olarak kullanılabilir. Başlangıç dozunun, EP de haftalık 15-20 mg olması daha akılcıdır. Şiddetli psoriasis veya EP'li hastalarda 4-16 hafta içinde %62 oranında iyi klinik yanıt sağlanabilmektedir.<sup>14</sup> Hastaların büyük bir kısmında elde edilen cevaplar 14 ay boyunca sürdürülmüştür. Biyolojik tedavilerle beraber kullanımı ile başarılı olgu serileri vardır.<sup>15-17</sup> Hem biyolojik tedavilerle hem asitretin ve siklosporinle birlikte de tedavide başarılı olmuştur. Asitretin ile birlikte kullanımında karaciğer toksisitesi, siklosporin ile kullanımında yoğun immünosüpresyon etkiye dikkat edilmelidir. Tek başına kullanımında immünosüpresif etkisi EP tedavisinde sorun yaratmamış sepsisli ve EP olan bir hastada başarılı sonuç elde edilmiştir. Metotreksatın uzun süreli kullanımı hepatotoksiste, hepatik fibrozis ve kemik iliği baskılanmasına neden olabilir.<sup>18-20</sup>

### Adalimumab

Adalimumab, sık kullanılan başka bir TNF- $\alpha$  inhibitörüdür. İlk hafta 80 mg sonraki ilk hafta 40 mg sonra 2 haftada bir 40 mg subkütan uygulanarak plak psoriasisde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Hızlı etki göstermesi nedeniyle EP'li hastalarda da etkili olabileceği düşünülmüş ve hastaların %67'sinde 12.-14. haftada PAŞİ 75 değerlerine ulaşılmıştır.<sup>8</sup> Sadece 3-4 EP olgusunda birinci seçenek biyolojik olarak kullanılmış ve başarılı olmuştur. Hemofili ve hepatit C virüsü enfeksiyonu olan, pegile interferon ve ribavirin kullanımı sonrası eritrodermi gelişen bir hastada 3. haftada tam remisyon elde edilmiştir. Bununla birlikte adalimumab tedavisi sırasında eritrodermi gelişen ve ustekinumabla tedavi edilen bir olgu da bildirilmiştir.<sup>1,8</sup>

### Etanersept

Etanersept ilk kullanıma giren TNF- $\alpha$  inhibitörüdür. Haftalık 50-100 mg subkütan uygulanır. Üç aydan sonra doz yarıya inilebilir. EP tedavisinde monoterapi olarak az sayıda hastada kullanılmıştır. On hastada yapılan bir çalışmada 12. haftada PAŞİ 75 %50'dir.<sup>21</sup> Altı olgulu bir seride 4 olguda PAŞİ 75'e ulaşılmıştır.<sup>21</sup> Şiddetli psoriasis tedavisinde genellikle sürdürülebilir bir etkiye sahiptir. Etkisi diğer TNF- $\alpha$  inhibitörlerine göre yavaş ancak sekonder etkisizliği azdır. Ara verildikten sonra tekrar etkili olması nedeniyle geçici tedavide oldukça elverişli bir tedavidir. Metotreksatla kombinasyonu başarılıdır. EP'li hastalarda kullanımı sırasında ciddi yan etki olarak iki olguda septisemi gelişimi ve pnömoni bildirilmiştir.<sup>21</sup>

### Ustekinumab

Ustekinumab hem interlökin (IL)-12 hem de IL-23'ün p40 alt-birimini bağlayan tam bir insan monoklonal antikorudur. Bu iki sitokin sırasıyla Th1 ve Th17 inflamatuvar yolaklarını uyararak patogeneizde rol alır. Sıfırncı, 4., 12. hafta sonrasında 3 ayda 1, 100 kg üzerindekiilere 90 mg; 100 kg altındakiilere 45 mg subkütan olarak uygulanır. Literatürde EP'de ustekinumabın etkinliğiyle ilgili; iki çok merkezli retrospektif çalışma, üç olgu serisi, üç olgu sunumu toplam 40 hasta bildirilmiştir. Hastaların %80'inde klinik düzelme, PAŞİ skorunda %75'lik gerileme elde edilmiştir. Olguların yarısında klinik iyileşmenin tedavinin 4. haftasında başladığı görülmüştür.<sup>22</sup>

### Diğer Tedaviler

Mikofenolik asit, aktive lenfositleri seçici olarak baskılar. Çeşitli olgu çalışmalarında orta-şiddetli psoriasis için monoterapi olarak etkili bulunmuştur. Literatürde şiddetli EP'li iki hastada mikofenolat mofetil kullanımı bildirilmiştir. Altı haftalık bir sürede, her iki hasta da, ilaç bırakıldıktan sonra belirgin yan etki veya hastalık tekrarı olmaksızın

%70 iyileşme gözlenmiştir. Klasik psoriasisde tedavi rehberlerinde yer alamasa da EP'de alternatif bir seçenek olabilir.<sup>23</sup>

IL-17 inhibitörlerinden iksekizumab Th17 yolağında inflamatuvar IL-17A'yı inhibe eder. Sıfırıncı haftada 160 mg, 12 haftaya kadar her 2 haftada bir 80 mg ve 24 haftaya kadar her 4 haftada bir 80 mg subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanmıştır. Sekiz EP hastasının çok merkezli, tek kollu, bir faz 3 çalışmasında, 12. haftada tüm hastalarda PAŞİ 75'e, beş hastada (%62,5) PAŞİ 90'a ve iki hastada (%25) PAŞİ 100'e ulaşmıştır. Yeni tedaviler içinde ümit vaat etmektedir.<sup>24</sup> Sekukinumab yine IL-17'yi hedefleyen monoklonal antikordur. EP'de kullanımı ile ilgili olgu sunumları mevcuttur. 300 mg subkütan olarak 0., 1., 2., 3., 4. haftalarda ve daha sonrasında her 4 haftada bir uygulanan 13 hastayı kapsayan bir çalışmada 10 hastada ortalama 3 hafta sonra belirgin düzelme gözlenmiştir.<sup>25</sup>

Golimumab TNF- $\alpha$  inhibitörü bir diğer tedavi seçeneğidir ve psoriyatik artrit tedavisinde kullanılabilir.<sup>26</sup> EP'de sadece bir olguda kullanımı bildirilmiştir. Hastaya ayda 50 mg subkütan uygulanmış ve PAŞİ skorunda %82 azalma izlenmiştir.<sup>27</sup>

Panitumumab, epidermal büyüme faktörü reseptörünü hedef alan bir insan monoklonal antikordur. Kalsipotriol, topikal kortikosteroidler, etretinat ve PUVA tedavisinde başarısız olan dirençli EP'li bir hasta, panitumumab tedavisinden sonraki 10 gün içinde çarpıcı bir düzelme göstermiştir.<sup>28</sup>

Fototerapi keratinosit proliferasyonu inhibisyonu yaparak psoriasis tedavisinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Ancak eritrodermiye yol açabilecek köbnerizasyon potansiyeli ve hastanın genel durumu dikkate alındığında tedaviyi tolere etmesinin zor olması ve yanık oluşma potansiyeli gibi faktörlerden dolayı tercih edilmez. Literatürde çok düşük UVB ve topikal kalsipotriol ile tedavi edilen bir olgu sunumu bulunmaktadır.<sup>1,2</sup>

## Sonuç

Son birkaç yıldır, EP için tedavi seçenekleri büyük ölçüde genişlemiştir. Kritik ve stabil olmayan hastalarda siklosporin ve infliksimab ilk tercihtir ve kritik olmayan hastalarda da kullanılabilen tedavi seçenekleridir. Stabil hastalarda ilk basamak tedaviler olarak asitretin ve metotreksat önerilmesine rağmen, literatür gözden geçirildiğinde ustekinumabın bu rol için de kullanılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca adalimumab ve etanerseptte bu rol için uygun seçeneklerdir. EP patofizyolojisinde Th1/Th2 oranı Th2 yönünde değişmiştir. IL-4, IL-13 ve IgE düzeyleri artmıştır. EP patofizyolojisini daha iyi anlamak, yeni biyolojiklerin EP'deki rolünü, güvenliğini ve etkinliğini belirlemek ve tedavi kılavuzlarını yeniden düzenlemek için kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Stinco G, Errichetti E. ErythrodermicPsoriasis: CurrentandFuture Role of Biologicals. *BioDrugs*. 2015;29:91-101.
2. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, Brodsky M, et al. Erythrodermicpsoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2016;6:93-104.
3. Hawilo A, Zaraa I, Benmously R, et al. Erythrodermic psoriasis: epidemiological clinical and therapeutic features about 60 cases. *Tunis Med*. 2011;89:841-7.
4. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:655-62.
5. Management of erythrodermic psoriasis with low-dose cyclosporin. *Studio Italiano Multicentriconella Psoriasis (SIMPSO)*. *Dermatology*. 1993;187:30-7.
6. Gall JS, Kalb RE. Infliximab for the treatment of plaque psoriasis. *Biologics*. 2008;2:115-24.
7. Poulalhon N, Begon E, Lebbé C, et al. A follow-up study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. *Br J Dermatol*. 2007;156:329-36.
8. Viguier M, Pagès C, Aubin F, et al ; Groupe Français de Recherche sur le Psoriasis. Efficacy and safety of biologics in erythrodermic psoriasis: a multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol*. 2012;167:417-23.
9. Geiger JM, Czarnetzki BM. Acitretin (Ro 10-1670, etretin): overall evaluation of clinical studies. *Dermatologica*. 1988;176:182-90.
10. Ahdout J, Mandel H, Chiu M. Erythroderma in a patient taking acitretin for plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:391-4.
11. Mahé E, Descamps V, Baïkian B, Toulon A, Crickx B. Acitretin-induced erythroderma in a psoriatic patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:1133-4.
12. Levin J, Almeyda J. Erythroderma due to etretinate. *Br J Dermatol*. 1985;112:373.
13. Kuijpers AL, van Dooren-Greebe JV, van de Kerkhof PC. Failure of combination therapy with acitretin and cyclosporin A in 3 patients with erythrodermic psoriasis. *Dermatology*. 1997;194:88-90.
14. Khaled A, Ben Hamida M, Zegloufi F, Kharfi M, Ezzine N, Faza'a B. Treatment of psoriasis by methotrexate in the era of biotherapies: a study in 21 Tunisian patients. *Therapie*. 2012;67:49-52.
15. Castiñeiras I, Fernández-Díaz L, Juárez Y, Lueiro M. Sustained efficacy of ustekinumab in refractory erythrodermic psoriasis after failure of antitumor necrosis factor therapies. *J Dermatol*. 2012;39:730-1.
16. Fraga NA, Paim Mde F, Follador I, Ramos AN, Rêgo VR. Refractory erythrodermic psoriasis in a child with an excellent outcome by using etanercept. *An Bras Dermatol*. 2011;86(4 suppl 1):S144-S7.
17. Arsiwala S. Infliximab: efficacy in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(Suppl 7):S25-S34.
18. Hausteiner UF, Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14:382-8.
19. Collins P, Rogers S. The efficacy of methotrexate in psoriasis—a review of 40 cases. *Clin Exp Dermatol*. 1992;17:257-60.
20. vanDooren-Greebe RJ, Kuijpers AL. Methotrexate revisited: effects of long-term treatment in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1994;130:204-10.
21. Esposito M, Mazzotta A, de Felice C, Papoutsaki M, Chimenti S. Treatment of erythrodermic psoriasis with etanercept. *Br J Dermatol*. 2006;155:156-9.
22. Koutsoukou XA, Papadavid E, Theodoropoulos K, Rigopoulos D. Ustekinumab in severe complicatederythrodermicpsoriasis: rapidclearing, safety, and sustained remission. *Dermatol Ther*. 2014;27:257-9.

23. Geilen CC, Tebbe B, GarciaBartels C, Krengel S, Orfanos CE. Successful treatment of erythrodermic psoriasis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol.* 1998;138:1101-2.
24. Saeki H, Nakagawa H, Ishii T, et al. Efficacy and safety of open-label ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1148-55.
25. Damiani G, Pacifico A, Russo F, et al. Use of Secukinumab in a Cohort of Erythrodermic Psoriatic Patients: A Pilot Study. *J Clin Med.* 2019;8.
26. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Golimumab, the newest TNF- $\alpha$  blocker, comes of age. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:570-7.
27. Lee W-K, Kim G-W, Cho H-H, et al. Erythrodermic psoriasis treated with golimumab: a case report. *Ann Dermatol.* 2015;27:446-9.
28. Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H. Erythrodermic psoriasis improved by panitumumab, but not bevacizumab. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:360-1.

## TEDAVİ

## D. SAÇLI DERİ PSORİASİSİNDE TEDAVİ

SEVDA ÖNDER<sup>1</sup>, MÜGE GÜLER ÖZDEN<sup>2</sup><sup>1</sup>Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Saçlı deri, psoriasis hastalarında %25 oranında ilk tutulan alandır ve kronik plak psoriasis hastalarının %80'inde saçlı deri tutulumu görülür. Saçlı deri psoriasis tek başına olabileceği gibi diğer psoriasis formları ile birlikte de görülebilir. Tutulum hafif veya şiddetli olabilir. Saçlı deride kaşıntı, kepeklenme ve kullanılan ilaç artıklarının saçta bıraktığı kalıntılar hastaların yaşam kalitesinin etkilenmesine neden olur.<sup>1</sup> Saçlı deri psoriasis olan bireylerin %97'si hastalığın günlük hayatı etkileyen fiziksel ve sosyal rahatsızlıklara neden olduğunu bildirmişlerdir. Hastalığın etkili tedavi edilmesi hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli iyileşme sağlar.<sup>2</sup>

Psoriasis için çok çeşitli tedavi seçenekleri olmasına rağmen, saçlı deri psoriasis zor bir tedavi alanı olmaya devam etmektedir. Saçlı deride saçların varlığı, sadece ilaçların etkilenmiş alana uygulanmasını azaltmakla kalmaz tedaviye uyumu da etkiler. Tedavide birinci basamak tedaviyi topikal tedavi seçenekleri oluşturur. Kullanılan ürünlerin aktif maddesi ve taşıyıcı bazı, tedavi etkinliğini ve hastanın tedaviye uyumunu belirler. Taşıyıcılar iki formda bulunur; saçlı deriye direkt uygulanan losyon, jel, köpük, emülsiyon, krem, pomat ve yağ formları ile yıkama ürünü olan şampuanlar. Topikal tedavide kullanılacak etken madde, taşıyıcı formu, hastalığın şiddeti, hastaların psikososyal durumu ve hekimin tecrübesine göre değişiklikler gösterebilir.<sup>3</sup>

Saçlı deri psoriasisinde çok çeşitli tedavi seçenekleri olmasına rağmen sadece birkaç tedavi ile ilgili önemli kanıtlar vardır. Bunlar; klobetazol propiyonat, betametazon dipropiyonat, betametazon valerat, kalsipotriol ve kalsipotriol ile kortikosteroid kombinasyon tedavisidir. Diğer kortikosteroidler benzer etki göstermekle beraber geniş serili kontrollü çalışmaları yoktur.<sup>4</sup>

**Salisilik Asit**

Saçlı deri psoriasisinde salisilik asitle skuamalar kaldırıldıktan sonra tedavi uygulamak oldukça kabul gören bir yaklaşımdır. %5-10 oranındaki salisilik asit güçlü bir keratolitik

etkiye sahiptir. Bu etkisi ile hem saçlı derideki skuamın kaldırılmasını sağlar hem de diğer topikal ürünlerin emilimini artırarak tedaviye olumlu katkı sağlar. Topikal kortikosteroid tedavisine salisilik asit eklenmesi ile kortikosteroid tedavisi daha etkili hale gelir.<sup>5</sup> Salisilik asit mineral yağ veya merhem içinde formül şeklinde veya şampuan şeklinde kullanılabilir. Lipofilik preparatlar iyi penetrasyon özelliklerine sahiptir ve deri bariyerini iyileştirir, ancak yağ içeriği nedeniyle hastalar tarafından kozmetik olarak kabul edilmez. Bu nedenle lipofilik preparatların kullanım süresi hastanın kliniğine ve toleransına göre değişmekle beraber genel olarak gece boyunca kullanılır ve sabahları yıkanır.<sup>6,7</sup> Salisilik asitin D3 vitamin analogları ile birlikte kullanılmaması gerektiği akılda tutulmalıdır.<sup>6</sup> Geniş alanlarda uzun süreli kullanım salisilat toksisitesi riskini artırır. Sistemik toksik reaksiyon genellikle 30–40 mg/100 mL serum seviyeleri ile ilişkilidir. Yüksek serum salisilat seviyelerine katkıda bulunabilecek diğer ilaçların eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır, 12 yaşın altındaki çocuklarda ve böbrek veya karaciğer yetmezliği olanlarda tedavi edilecek bölge sınırlandırılmalı ve hasta gastrointestinal sıkıntı, baş dönmesi, kulak çınlaması ve psikişik bozukluklar gibi salisilat toksisitesi belirtileri açısından izlenmelidir.<sup>8</sup> Seçilmiş çocuk olgularda, dikkatli takip edilmek koşuluyla kullanımı vücut yüzeyinin maksimum %5–10'u ve yaşa bağlı olarak %1–3 konsantrasyonu ile sınırlandırılmalıdır.<sup>7</sup>

## Topikal Kortikosteroidler

Tüm topikal tedaviler arasında kortikosteroidler saçlı deri psoriasis tedavisinde klinik çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış en etkili ve en sık uygulanan tedavi seçenekleridir.<sup>4,5</sup> Topikal kortikosteroidlerin krem, losyon, merhem, yağ, jel, köpük, solüsyon, sprej ve şampuanlar şeklinde taşıyıcı formları vardır. Hangi formun kullanılacağını seçerken hastanın tercihleri ve kullanım kolaylığı göz önünde bulundurulmalıdır. Her ne kadar saçlı deri kortikosteroidlerin indüklediği atrofiye karşı daha dirençli olsa da topikal kortikosteroidlerin atrofi, stria, telanjiektazi ve taşıflaksi gibi potansiyel yan etkileri uzun süreli kullanımlarında akılda tutulmalıdır.<sup>5</sup> Bu nedenle topikal kortikosteroidlerin kısa süreli kullanımı ve diğer topikal seçeneklerle kombinasyonu doğru yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

Randomize kontrollü çalışmalar ile topikal klobetazol propiyonat tedavisinin saçlı deri psoriasis tedavisinde en etkili tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir. Faydalarını gösteren daha az sayıda çalışma olmasına rağmen topikal %0,05 betametazon dipropiyonat ve %0,12 betametazon valerat tedavisinin topikal %0,05 klobetazol propiyonat tedavisine benzer etkinliği gösterilmiştir.<sup>9</sup> Son dönemlerde sprej, köpük, şampuan formları daha sık tercih edilmektedir. Bu form ürünlerin geleneksel topikal formlara göre minimal kalıntı bırakması ve uygulama kolaylığı gibi avantajları vardır. Daha hızlı emilirler. Günde bir kez uygulanmaları günde iki kez kullanımı kadar etkilidir. Yapılan bir çalışmada %0,05 klobetazol propiyonat köpük formu, klobetazol propiyonat solüsyonu kadar

etkili bulunmuş ve kepeklenmeyi solüsyon forma göre daha iyi oranda azaltmıştır. Çalışmalar ile 4 hafta boyunca haftada iki gün klobetazol propiyonat sprey kullanılması ile tama yakın düzelme saptanmıştır. Haftada iki gün klobetazol propiyonatlı şampuan kullanılması hastalarda atak sıklığını azaltmıştır. Betametazon valerat köpük formun betametazon valerat losyon formuna göre saçlı deri psoriasisinde daha etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>10-12</sup>

## D Vitamini Analogları

Topikal D vitamini (kalsitriol) ve analoglarının (kalsipotriol, takalsitol) psoriyatik deride epidermal keratinositlerde farklılaşmayı sağladığı ve antiproliferatif etki yaptığı gösterilmiştir.<sup>13</sup> Kortikosteroidlerden farklı olarak atrofiyi tetiklememeleri nedeniyle topikal tedavide düzenli tedavi seçeneği olarak kullanılırlar. Akut inflamatuvar lezyonları olan hastalarda hiperkalsemi ve hipervitaminoz riskleri nedeniyle kullanımları önerilmez. En önemli yan etkileri yanma, kaşıntı, iritasyon ve kuruluştur. Kalsipotriolün etkinliği ve uzun dönem güvenliği birçok çalışma ile gösterilmiştir.<sup>14</sup> Kalsipotriolün kalsiyum metabolizması üzerine etkileri kalsitriole göre 100 kat daha azdır. Bu nedenle kalsipotriol, kalsitriol ile aynı etkinliği gösterirken ona göre çok daha güvenli bir seçenektir. Aynı zamanda kalsipotriolün 12 aya varan sürelerde kullanımı ile taşiflaksi gelişimi olmadığı gösterilmiştir. Ancak haftalık dozunun 100 gramın üzerinde kullanılması önerilmemektedir.<sup>15</sup>

Saçlı deri psoriasis tedavisinde D vitamini analog tedavisi ile çok güçlü veya güçlü steroidlerin etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda kortikosteroidlerin üstünlüğü açık şekilde vurgulanmaktadır.<sup>4</sup> Topikal kortikosteroidler ile 2-3 hafta gibi kısa bir sürede optimal iyileşme sağlanırken vitamin D analogları ile bu süre yaklaşık 8 haftayı bulmaktadır. Her ikisinin etkinliği göz önüne alındığında kombinasyon tedavilerinin kullanılması tedaviye olumlu katkı sağlayacaktır.<sup>16</sup>

## Kombinasyon Tedavileri

Saçlı deri psoriasisinde farklı ürünlerin kombinasyonu ile hem tedavi etkinliği artar hem de ilaçlara bağlı gelişebilecek toksisite en aza indirilir. Kortikosteroidler ile D vitamini analoglarının kombinasyonu, kortikosteroidlerin tek başına kullanımına göre saçlı deride iritasyonu ve tedavi için gereken kortikosteroid dozunu azaltır.<sup>17</sup>

Kısa süre önce yayınlanan Cochrane derlemesinde, topikal kortikosteroid ve kalsipotriol kombinasyonunun etkinlik ve güvenlik açısından en iyi topikal tedavi olduğu bildirilmiştir. Bu derlemede, böyle bir kombinasyonun etkinliğinin, tek başına topikal kortikosteroid kullanmaktan anlamlı olarak daha yüksek olduğu da belirtilmiştir.<sup>16</sup>

Kalsipotriol ve betametazon dipropiyonatın jel formundaki kombinasyonunda ilaçların tek başına kullanımına göre etkinliğin daha erken başladığı, buna karşın atrofi,



stria, purpura ve serum kalsiyum düzeylerinde anlamlı değişikliklerin gözlenmediği bildirilmiştir.<sup>17</sup> Yakın zamanda yapılmış faz 2 çalışması ile jel formundaki kalsipotriol betametazon kombinasyonunun ergen hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>18</sup> Aynı kombinasyonun köpük formunun etkinliği olgu bildirimlerinde gösterilmiştir ancak geniş çaplı çalışmaların sonuçları henüz bilinmemektedir. Köpük formun diğer formülasyonlara göre daha yüksek penetrasyon ve biyoyararlanıma sahip olduğu vurgulanmaktadır.<sup>19</sup>

## Antralin

Psoriasis tedavisinde kullanılan en eski ilaçlardan biri olan antralin serbest radikal üretimini tetikleyerek psoriasis patogeneğinde rol alan inflamatuvar mekanizmayı baskılar ve böylece tedaviye katkı sağlar.<sup>20</sup> Antralin krem genel olarak %0,1 ile %3 oranında reçete edilir. Tedaviye düşük konsantrasyonda başlanır ve tolere edildiği ölçüde konsantrasyon artırılır. Krem günde bir kez ince bir tabaka şeklinde lezyonlu bölgeye sürülür, saçlı deride 5-10 dk bekletilir ve bir şampuanla yıkanır. Antralin akut inflamatuvar lezyonların varlığında kullanılmaz. Genellikle dirençli hastalığı olanlarda veya hasta hastanede yatarken kullanılan bir tedavi şeklidir. Kullanımı daha kozmetik tedavi formülasyonların artmasıyla azalmıştır. Kızarıklık ve iritasyon en sık görülen yan etkileridir. Deriyi, tırnakları, kılları ve kıyafetleri lekeleyebilir. Antralin ve koruyuculara alerjisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.<sup>21</sup>

## Kömür Katranı

Kömür katranı antiproliferatif, antiinflamatuvar ve antipruritik etkilerinden dolayı uzun yıllar psoriasis tedavisinde kullanılmıştır.<sup>22</sup> Ham kömür katranı psoriasis tedavisinde etkili olmasına rağmen saçlı deriye uygulanması zordur. Kömür katranı özellikle kaşıntılı lezyonlarda önerilir. %5-20 konsantrasyonda katran solüsyonu losyon şeklinde formüle edilebilir veya kortikosteroid ile birlikte kullanılabilir. Ancak hem katranın kötü kokusu, boya vermesi, saçlarda sebep olduğu kuruluk hem de karsinojenite konusundaki şüpheler kullanımını sınırlandırmaktadır. Son dönemde geliştirilen şampuanları %1-20 oranında kömür katranı içerir. Şampuanın haftada iki kez kullanımı yeterlidir. Bir çalışmada %1 katran içeren şampuan ile %0,05 klobetazol propiyonat şampuan tedavileri karşılaştırıldığında kortikosteroid içeren şampuanın etkinliği daha iyi ve kozmetik olarak daha kabul edilebilir bulunmuştur.<sup>23</sup>

## Tazarotene

Saçlı deri psoriasis tedavisinde tazarotene kontrollü çalışması bulunmamaktadır. Etkinliği kalsipotriol ve kortikosteroidlere göre daha düşüktür, ancak nüks oranlarının da daha az olduğu bildirilmiştir. Kuruluk ve iritasyon sık görülen yan etkileridir.<sup>24</sup>

## Saçlı Deri Psoriasis Tedavisinde İkinci Basamak Tedavi Seçenekleri

Saçlı deri psoriasis tedavisinde topikal tedavilere yeterli yanıt alınmadığında ikinci basamak tedaviler kullanılır. Fototerapi, metotreksat, retinoid, siklosporin ve biyolojik ilaçlar ikinci basamakta kullanılan tedavi seçenekleridir. Konvansiyonel tedavilerden asitretin, metotreksat ve siklosporin gibi seçeneklere ait yeterli kanıtlar bulunmaz. Buna karşın saçlı deri psoriasisinde biyolojik tedavilere ve yeni seçeneklere yanıtı inceleyen geniş serili çalışmalar vardır. Bu tedaviler hekimin tecrübesi, seçimi, risk faktörleri ve kar zarar oranı düşünülerek başlanır.

### Fototerapi

Saçlı deride saçlar ultraviyole (UV) ışığın yeterli penetrasyonunu engeller. Dar bant UVB ve psoralen UVA (PUVA) tedavileri saçlı deri psoriasis için pratik değildir. Saçlar ince telli olduğunda, traş edildiğinde veya bölümlere ayrıldığında geleneksel fototerapi ünitelerinden iyi sonuçlar alınabilir. UVB tarak tedavisi son dönemde kullanıma girmiş ve yapılan çalışmalar ile etkinliği gösterilmiştir.<sup>25</sup> UVB tarağı ile betametazon valerat losyonun etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada etkinlikleri birbirine benzer bulunurken UVB tarağı ile tedavi edilenlerde rekürrens oranının daha düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>26</sup> Dar bant UVB fototerapisi sağlayan ekzimer lazerlerin kullanımının etkinliğini gösteren bazı çalışmalar vardır.<sup>27</sup>

### Sistemik Tedaviler

Saçlı deri psoriasisinde en sık klinik çalışma verisi bir tümör nekroz edici faktör (TNF)- $\alpha$  inhibitörü olan etanerseptedir. Yapılmış farklı çalışmalarda etanerseptin saçlı deri psoriasisinde anlamlı klinik iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Aralıklı ve devamlı tedavinin karşılaştırıldığı bir çalışmada devamlı tedavi verilen hasta grubunda daha anlamlı iyileşme gözlenmiştir.<sup>28,29</sup>

Bir TNF- $\alpha$  inhibitörü olan adalimumab ile yapılmış resmi bir çalışma olmamasına rağmen yakın zamanda faz 3 BELIEVE çalışmasının alt analizleri yayınlanmıştır. Bu çalışmada hastaların %91'inde saçlı deri tutulumu vardı. Saçlı deri psoriasis olan hastaların hastalığı daha şiddetliydi ve tedaviye yanıtları daha kötüydü ve tedavi ile ancak 8. haftanın sonunda bu fark ortadan kalktı. Hastaların çoğunda Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 75 yanıtı elde edildi ve iyileşme 16. haftaya kadar devam etti. Çalışmada psoriasis scalp severity index skorundaki azalma PAŞİ yanıtı ile korelasyon gösterdi.<sup>30</sup>

İnfliksımabın etkinliğinin incelendiği birleştirilmiş üç faz 3 klinik çalışmasında (EXPRESS 1, EXPRESS 2 ve SPIRIT) farklı vücut bölgelerinden elde edilen sonuçlara ilişkin bir rapor, baş ve boyun psoriasisinde ( $\geq$ %75 ve  $\geq$ %90 iyileşme) iyileşmenin anlamlı olduğunu göstermiştir. Etanersept ile başarısız olan hastalarda infliksımabın etkisini değerlendiren PSUNRISE çalışmasında araştırmacılar dört belirlenmiş vücut bölgesi (saçlı deri,

yüz, tırnaklar ve avuç içi/tabanlar) içindeki hastalık aktivitesini değerlendirmiştir. Değerlendirme 1., 10. ve 26. haftalarda 10 cm'lik görsel analog skalası ile yapılmıştır. Bölgesel cevap oranı, incelenen diğer alanlara göre 10. haftada saçlı deri için en yüksek bulunmuştur.<sup>31</sup>

Saçlı deri psoriasis tedavisinde bir IL-12/23 inhibitörü olan ustekinumab ile yapılmış çalışma yoktur ancak olgu bildirimleri ile bu biyolojik tedavinin dirençli saçlı deri psoriasis hastalarında yararlı olduğu bildirilmiştir.<sup>32</sup>

IL-17A monoklonal antikor olan sekukinumabın saçlı deri psoriasisinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Yirmi dört haftalık, çift kör faz 3b çalışmasında sekukinumab orta ve şiddetli saçlı deri psoriasisinde etkili bulunmuş ve hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir.<sup>33</sup>

Bir diğer IL-17A monoklonal antikor olan iksekizumab ile yapılan üç faz 3 çalışması (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3) sonucunda orta ile şiddetli psoriasis olan hastalarda saçlı deri psoriasisini tedavi etmede etkili bulunmuştur. Çoğu hastada saçlı deri psoriasis tam ya da tama yakın iyileşmiş ve bu cevap 60 hafta boyunca sürmüştür.<sup>34</sup>

Apremilast bir fosfodiesteraz-4 inhibitörü tedavi seçeneğidir. Faz çalışmalarında özellikle orta ve çok şiddetli saçlı deri psoriasisinde anlamlı iyileşme elde edildiği bildirilmiştir.<sup>35</sup>

Sonuç olarak saçlı deri psoriasis, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve tedavisi zorluklar içeren bir tutulum alanıdır. Ancak hastalığın tedavi edilmesi yaşam kalitesini anlamlı olarak iyileştirir. Tedavi seçimi ve kullanılacak tedavi seçenekleri hastalığın şiddeti, yaygınlığı, hekimin tecrübesi ve hastanın psikososyal durumuna göre belirlenmelidir.

## Kaynaklar

1. Kaur I, Handa S, Kumar B. Natural history of psoriasis: a study from the Indian subcontinent. *J Dermatol*.1997;24:230-4.
2. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:871-81.
3. Handa S. Newer trends in the management of psoriasis at difficult to treat locations: scalp, palmoplantar disease and nails. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76:634-44.
4. Mason AR, Mason JM, Cork MJ, Hancock H, Dooley G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis of the scalp: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;169:519-27.
5. Chan CS, Van Voorhees AS, Lebwohl MG, et al. Treatment of severe scalp psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:962-71.
6. Özden MG. Saçlı Deri Psöriyazisinde Tedavi. Alpsoy E, editör. Psöriyazis. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.51-5.
7. Melhorn S. Use of salicylic acid oils on the scalp. *Hautarzt*. 2017;68:248-9.
8. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol*. 1999;38:16-24.

9. Jarratt M, Breneman D, Gottlieb AB, Poulin Y, Liu Y, Foley V. Clobetasol propionate shampoo 0.05%: a new option to treat patients with moderate to severe scalp psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2004;3:367-73.
10. Franz TJ, Parsell DA, Myers JA, Hannigan JF. Clobetasol propionate foam 0.05%: a novel vehicle with enhanced delivery. *Int J Dermatol.* 2000;39:535-8.
11. Mazzotta A, Esposito M, Carboni I, Schipani C, Chimenti S. Clobetasol propionate foam 0.05% as a novel topical formulation for plaque-type and scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2007;18:84-7.
12. Franz TJ, Parsell DA, Halualani RM, Hannigan JF, Kalbach JP, Harkonen WS. Betamethasone valerate foam 0.12%: a novel vehicle with enhanced delivery and efficacy. *Int J Dermatol.* 1999;38:628-32.
13. Reichrath J, Perez A, Muller SM, et al. Topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) treatment of psoriasis: an immunohistological evaluation. *Acta Derm Venereol.* 1997;77:268-72.
14. Green C, Ganpule M, Harris D, et al. Comparative effects of calcipotriol (MC 903) solution and placebo (vehicle of MC 903) in the treatment of psoriasis of the scalp. *Br J Dermatol.* 1994;130:483-7.
15. Schlager JG, Rosumek S, Werner RN, et al. Topical treatments for scalp psoriasis: summary of a Cochrane Systematic Review. *Br J Dermatol.* 2017;176:604-14.
16. van der Vleuten CJ, van de Kerkhof PC. Management of scalp psoriasis: guidelines for corticosteroid use in combination treatment. *Drugs.* 2001;61:1593-8.
17. Jemec GB, Ganslandt C, Ortonne JP, et al. A new scalp formulation of Calcipotriene plus Betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: A randomized, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:455-63.
18. Eichenfield LF, Marcoux D, Kurvits M, Liljedahl M. Safety and efficacy of topical, fixed-dose combination calcipotriene (0.005%) and betamethasone (0.064% as dipropionate) gel in adolescent patients with scalp and body psoriasis: a phase II trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019.
19. Anderko M, Navarro Triviño FJ, Sharples CL. Calcipotriol Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam For Scalp Psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019 Sep 17;12:699-705. doi: 10.2147/CCID.S221078.
20. Fuchs J, Packer L. Investigations of anthralin free radicals in model systems and in skin of hairless mice. *J Invest Dermatol.* 1989;92:677-82.
21. Mahrle G, Bonnekoh B, Wevers A, Hegemann L. Anthralin: how does it act and are there more favourable derivatives? *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1994;186:83-4.
22. Paghda KV, Schwartz RA. Topical tar: Back to the future. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:294-302.
23. Griffiths CE, Finlay AY, Fleming CJ, Barker JN, Mizzi F, Arsonnaud S. A randomized, investigator-masked clinical evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate 0.05% shampoo and tar blend 1% shampoo in the treatment of moderate to severe scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2006;17:90-5
24. Lebwohl MG, Breneman DL, Goffe BS, et al. Tazarotene 0.1% gel plus corticosteroid cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:590-6.
25. Mysore V. Targeted phototherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75:119-25.
26. Taneja A, Racette A, Gourgouliatos Z, Taylor CR. Broad-band UVB fiber-optic comb for the treatment of scalp psoriasis: a pilot study. *Int J Dermatol.* 2004;43:462-7.
27. Morison WL, Atkinson DF, Werthman L. Effective treatment of scalp psoriasis using the excimer (308 nm) laser. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2006;22:181-3.
28. Moore A, Gordon KB, Kang S, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:598-603.
29. Bagel J, Lynde C, Tyring S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:86-92.

30. Taçi D, Unnebrink K, Sundaram M, Sood S, Yamaguchi Y. Adalimumab for the treatment of moderate to severe psoriasis: subanalysis of effects on scalp and nails in the BELIEVE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:353-60.
31. Kalb RE, Blauvelt A, Sofen HL, et al. Effect of infliximab on health-related quality of life and disease activity by body region in patients with moderate-to-severe psoriasis and inadequate response to etanercept: results from the PSUNRISE trial. *J Drugs Dermatol.* 2013;12:874-80.
32. Papadavid E, Ferra D, Koumaki D, et al. Ustekinumab induces fast response and maintenance of very severe refractory scalp psoriasis: results in two Greek patients from the psoriasis hospital-based clinic. *Dermatology.* 2014;228:107-11.
33. Bagel J, Duffin KC, Moore A, et al. The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:667-74.
34. Reich K, Leonardi C, Lebwohl M, et al. Sustained response with ixekizumab treatment of moderate-to-severe psoriasis with scalp involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *J Dermatolog Treat.* 2017;28:282-7.
35. Rich P, Gooderham M, Bachelez H, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:134-42.

## E. PALMOPLANTAR PSORIASİSDE TEDAVİ

DİDEM DİDAR BALCI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği,  
İzmir, Türkiye

Hem palmoplantar psoriasis hem de palmoplantar püstüloz (PPP) tedavisinde güçlü çeken psoriasis klinikleridir. Avuç içi ve ayak tabanlarının daha kalın stratum korneumu, bariyer oluşturup topikal tedaviye engel oluşturur. Sistemik tedaviler [retinoidler, psoralen-ultraviyole A (PUVA), metotreksat, siklosporin ve biyolojik tedaviler] kronik plak tipi psoriasisde göre daha sınırlı tedavi başarısı göstermektedir.<sup>1,2</sup> Herhangi bir tedavinin etkinliği hakkında çok az kanıt vardır, standart bir tedavisi ve tedavisi için yayınlanmış bir kılavuz yoktur.<sup>3</sup>

## A. Topikal Tedaviler

## Kortikosteroidler

Hafif palmoplantar psoriasis ve PPP tedavisinde güçlü topikal kortikosteroidlerin oklüzyonla kullanımı penetrasyonu artırmak için tercih edilmektedir. Eritem, skuam ve hiperkeratozu baskılamakta, yeni püstül oluşumunu önlemektedir. Çoklu ve farklı tedavi seçeneklerinin kullanımı kontakt hipersensitiviteyi artırabilmektedir. Yan etkileri, elde edilen remisyona geçici olması ve hastalığın bu kliniklerinin sıklıkla tedaviye gösterdiği direnç nedenleriyle uzun süreli kullanımları önerilmemektedir.<sup>1,4,5</sup>

## Topikal Vitamin D3 Analogları

Vitamin D3 analogu psoriasis tedavisinde yaygın olarak kullanılsa da, palmoplantar püstülozde etkinliği ve güvenliği tam olarak doğrulanmamıştır. Oklüziv kalsipotriol merheminin palmoplantar psoriasis tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>6</sup>

Randomize çift kör, plasebo-kontrollü faz 3 klinik çalışmada maksakalsitol (maxacalcitol) topikal merhem (22-oksakalsitriol) 8 hafta boyunca günde iki kez uygulandığında; püstülleri baskılamada etkili ve güvenli bulunmuştur.<sup>7</sup> Randomize, sağ-sol karşılaştırmalı bir çalışmada ise; maksakalsitol merhem ve betametazon butirat propiyonat merhem (BBP) kombinasyonu, BBP ile tek başına tedaviye göre 8 haftalık dönemde anlamlı oranda daha yüksek iyileşme oranı sağlamıştır.<sup>8</sup>

## Retinoidler

Olumsuz etkilerden kaçınmak veya steroidlerin etkilerini güçlendirmek için topikal retinoidler kullanılabilir. Tazaroten tercih edilen ilaçtır. Gözlemci kör randomize kontrollü bir çalışmada; tazaroten krem (%0,1) ile klobetasol propiyonat krem (%0,05) günde birer kez 12 hafta boyunca uygulandığında klinik iyileşme ve tam temizlenmenin benzer olduğu gösterilmiştir. Tazaroten, iritasyon yan etkisi dışında, klobetasol propiyonat kadar etkili ve palmoplantar psoriasislerin tedavisi için iyi bir alternatiftir.<sup>5,9</sup>

## Crisaborole (Krisaborol)

İki yaş ve üstü hastalarda hafif-orta şiddette atopik dermatit için kullanılan steroid olmayan bir topikal phosphodiesterase-4 inhibitörü olan %2 krisaborol krem kullanımı geleneksel topikal, geleneksel sistemik ve biyolojik tedavilere dirençli ya da yan etki geliştirmiş PPP tedavi etmek için bir olguda kullanılmıştır. Toplam 7 aylık kullanımda olumlu sonuç bildirilmiştir.<sup>10</sup> Kontrollü çalışmalar etkinliğini doğrularsa krisaborol krem bu alana yeni bir alternatif tedavi olarak eklenebilir.

## B. Geleneksel Sistemik Tedaviler

### Metotreksat

Ülkemizden bildirilen retrospektif bir çalışmanın sonuçlarına göre; palmoplantar psoriasis olgularında metotreksat ve asitretin tedavisiyle sırayla %47 ve %53 oranında tedavi başlangıcına göre %75 belirgin iyileşme oranı saptanmıştır.<sup>2</sup> Diğer bir retrospektif çalışmada belirgin iyileşme oranı; metotreksatla %33 asitretinle %58'dir.<sup>11</sup> Bunun tersine; prospektif randomize bir çalışmada belirgin iyileşme oranı metotreksatla %24 asitretinle %8, orta dereceli iyileşme oranı metotreksatla %52 asitretinle %48 olarak bildirilmiştir.<sup>12</sup> Sonuç olarak palmoplantar psoriasisde hem metotreksat hem de asitretin etkilidir. Retrospektif çalışmalar asitretini, prospektif çalışma sonuçları metotreksatı daha üstün göstermekteyse de bu yıl yayınlanan düşük doz asitretin ve metotreksatın karşılaştırıldığı retrospektif çalışmada; 8. ve 24. haftalarda asitretin %24 ve %52, metotreksat ise %18 ve %45 oranında Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment (PGA) skorunu 0'a düşürmüştür. Bu çalışmada iki seçeneğin başlangıç ve 6. ayda benzer etkinlik gösterdiği görülmüştür.<sup>13</sup>

### Siklosporin

İki randomize plasebo kontrollü, çift kör çalışmada; düşük doz siklosporin tedavisinin; günde 1.25 ila 2.5 mg/kg ya da günde 1-2 mg/kg dozunda, çoğu hastada palmoplantar püstüloziste, etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>14,15</sup>

4 haftalık çift kör ilk çalışmada (faz 1) palmoplantar püstülozisli 40 hasta oral siklosporin, günde 2.5 mg/kg veya plasebo almak üzere randomize olmuş, sonraki 3 ayda siklosporin dozları günde 1.25, 2.5 ve 3.75 mg/kg olan açık etiketli doz bulma fazı 2'ye geçilmiştir. Hastalar tedavinin sona ermesinden sonra en az 2 ay takip edilmiştir. Başlangıca kıyasla püstül sayısından %50 veya daha fazla azalma gösteren hastalar yanıt veren olarak tanımlanmıştır. Faz 1'i tamamlayan siklosporin grubundaki 19 hastanın 17'si ve plasebo grubundaki 15 hastanın 4'ü yanıt veren olarak sınıflandırılmıştır. Siklosporin yeni püstül oluşumunu anlamlı önemli ölçüde plaseboya göre azaltmıştır. Müteakip açık fazda, 1.25 mg/kg/lık günlük siklosporin dozu, tedavi edilen hastaların yaklaşık yarısında palmoplantar püstülozisin etkili tedavisi olarak ortaya çıkmıştır. Birçok hastanın lezyonu siklosporin ile ilk başarıdan sonra tekrarlamıştır. Aşama 3'ün sonunda, incelenen parametrelerin çoğu tedavi öncesi seviyelere dönmüştür. En sık görülen yan etki günde 2.5 mg/kg doz grubunda başağrısıdır; 1.25 mg/kg günlük dozaj grubunda anlamlı bir yan etki gözlenmemiştir.<sup>14</sup> Fayda olasılığı, nefrotoksisite için risk faktörü olmayan (hipertansiyonu olmayan, 60 yaşın altı, obez olmayan) hastalar için daha iyi görünmektedir: Düzenli izleme, kümülatif tedavi süresi tercihen 2 yıl veya daha azdır.<sup>16</sup>

### Retinoidler

Literatürde daha çok etretinatın palmoplantar püstülozda etkinliği araştırılmış olup altı randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda ortalama iyileşme etretinatla %72 plaseboyla %28 oranında bildirilmiştir.<sup>17,18</sup> Daha sonra asitretinin de PPP tedavisinde etretinat kadar etkili olduğu ve aynı dozda kullanılabileceği gösterilmiştir.<sup>19</sup> Önerilen doz etretinat için 0,6-1 mg/kg/gün, asitretin için 10-35 mg/gündür.<sup>1,5</sup> Meta-analizler, oral retinoidlerle 12 haftalık tedavi sonrası olguların %39'unda tam iyileşme göstermiştir. Asitretin sadece püstül oluşumunu azaltmaz, eşlik eden hiperkeratozu da kontrol eder.<sup>18</sup> Yetersiz bir cevap durumunda etretinat ve asitretinin psoralen ultraviyole A (PUVA) ile kombinasyon halinde uygulanması fayda sağlar.<sup>20-22</sup> Asitretinin palmoplantar psoriasis hastalarında %48'lik bir PPPAŞİ 51-74 yanıtı ve PPP'de ortalama püstül sayısında %93 azalma sağladığı bildirilmiştir.<sup>1</sup> Palmoplantar ve generalize püstüler psoriasisli 15 çocuk hastada asitretinin değerlendirildiği bir çalışmada; 5 PPP psoriasis hastasında 0,8 mg/kg/gün 6 hafta, devamında 0,3 mg/kg/gün dört hafta asitretin iyi ve mükemmel yanıt sağlamış, kserosis ve keylit dışında iyi tolere edilmiştir.<sup>23</sup>

Yedi hastalık küçük bir çalışmada, 12 haftada 30 mg/gün alitretinoin tekrarlayan PPP ve palmoplantar psoriasisde anlamlı tedavi etkinliği [%57 oranında Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PPPAŞİ) 75 yanıtı] sağlamıştır.<sup>24</sup> Faz 2, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli 24 haftalık çalışmada; 30 mg alitretinoin plaseboya göre, topikal tedaviye dirençli PPP hastalarında PPPAŞİ'de anlamlı düzelmeye göstermemiştir. PPP tedavisinde



önceki alitretinoin çalışma sonucuna dayanarak sonuçlar beklenmedik olsa da, bu çalışma şiddetli PPP tedavisinde alitretinoinin daha fazla araştırılmasını destekleyecek kanıt sağlamamıştır.<sup>25</sup>

## Fototerapi

Topikal PUVA tedavisi ile palmoplantar psoriasisli hastaların %63'ünde PGA skoru 0-1 elde edilmiştir. PPP hastaların %46,7'sinde tam veya kısmi bir yanıtla orta derecede etkinlik gözlenmiştir. Topikal PUVA, klasik sistemik tedavilerin (metotreksat, siklosporin, asitretin) istenmeyen yan etkilerini göstermeden benzer derecede etkinlik göstermektedir.<sup>1,26-28</sup> Ön bir çalışma; fototerapinin palmoplantar plak ve PPP psoriasisdeki yerini araştırmış, PUVA'nın UVB tedavisine göre daha iyi etkinlik gösterdiğini, ancak banyo ve oral PUVA tedavisi arasında bir fark bulunmadığını göstermiştir.<sup>4</sup>

Dar bant UVB tedavisi PPP psoriasisde etkili bulunmuş hastaların %73,3'ünde orta-belirgin derecede iyileşme bildirilmiştir.<sup>29</sup>

Palmoplantar psoriasisde; lokal PUVA ve lokal dar bant-UVB sırasıyla %85,45 ve %61,08'lik oranlarda hastalık şiddet indeksi skorunda azalmaya yol açmıştır. Lokal PUVA dar bant-UVB'den anlamlı derecede daha etkili bulunmuştur.<sup>30</sup>

UVA1 tedavisi de PPP psoriasisde oldukça etkilidir. Dar bant-UVB ile karşılaştırıldığında her ikisi de hastalıkta anlamlı derecede etkili bulunmuş, ancak UVA-1 dar bant-UVB'den anlamlı derecede daha etkili bulunmuştur.<sup>31-33</sup>

Dar bant monokromatik eksimer ışık cihazı, sadece lezyonlu deride 308 nm'de bir UVB dalga boyu sağlar. Vücut yüzeyinin %20-25'inden daha az tutulum gösteren psoriasis varyantları için etkili görünmektedir. Yüksek potansiyeli, kısa süreli ışınlama ihtiyacı ve lezyona odaklanabilmesi yan etki riskini azaltır. On iki haftalık tedaviyle bir püstüler palmoplantar psoriasis olgusunda tam düzelme bildirilmiştir.<sup>34</sup> Ayrıca beş prospektif çalışmanın birleşik analizi; püstüler palmoplantar psoriasisde dar bant UVB eksimer lazerle %64 hastada %70 iyileşme sağlandığını göstermiştir.<sup>4</sup>

Palmoplantar psoriasis de farklı fototerapi yöntemleri konusunda karşılaştırmalı çalışmalar yoktur. PUVA, araştırmaların çoğunda tercih edilen güvenli ve orta derecede etkili bir tedavi seçeneğidir. PUVA ve asitretin kombinasyonu sinerjistik etkili olup, fototerapiye dirençli hastalarda kanıtlanmış etkin bir tedavi seçeneğidir.<sup>1,26</sup>

## C. Biyolojik Tedaviler

Hiperkeratotik palmoplantar psoriasis için, randomize kontrollü çalışmalar ve açık etiketli çalışmaların sonuçları adalimumab, infliksimab, iksekizumab, sekukinumab, ustekinumab ve guselkumabın etkili tedavi seçenekleri olduğunu göstermektedir.

Püstüler olmayan palmoplantar psoriasisde randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada 14. haftada, infliksimab ile tedavi edilen hastaların %33,3'ü m-PPAŞİ 75'e %66,7'si m-PPAŞİ 50'ye ulaşabilmiştir. On dördüncü haftada anlamlı oranda m-PPAŞİ 75 primer son noktasına ulaşılmasa da, infliksimabın, 14. haftada m-PPAŞİ 50'ye ulaşan hastaların yüzdesi bakımından, plasebodan daha etkili olduğu gözlenmiştir.<sup>35</sup>

El ve ayakların kronik plak psoriasisinde, adalimumabın yer aldığı, randomize, plasebo kontrollü, çift kör REACH çalışmasında, başlangıca göre toplam eritem, skuam, indürasyon, fissürasyon skalası skorundaki düzelme, zamana göre sürekli iyileşme göstermiştir. Adalimumab kullanan hastalarda 4., 16. ve 28. haftalarda %30, %41 ve %48 iken plasebodan adalimumaba geçen hastalarda bu iyileşme skoru %8, %21 ve %26'dır. Adalimumab, el ve/veya ayakların kronik plak psoriasisinde etkili ve iyi tolere edilmiş, etkinlik büyük ölçüde 28 haftaya kadar korunmuştur.<sup>36</sup> Açık etiketli bir çalışmada ise; palmoplantar psoriasisde adalimumab tedavisiyle 11 hastanın 4'ü tam, 5'i  $\geq$ 50 iyileşme göstermiştir.<sup>37</sup>

Guselkumab ve adalimumabın psoriasisde spesifik bölge tutulumları için karşılaştırıldığı çalışmada, palmoplantar bölgelerde tamamen temizlenme (hf-PGA skoru 0); 16. haftada guselkumab grubunda %64,2 plasebo grubunda %11,3, 24. haftada guselkumab grubunda %75 adalimumab grubunda %50,3 bulunmuştur.<sup>38</sup>

Diğer tedavilere yanıtız dirençli 59 yaşında kadın palmoplantar psoriasis olgusunda etanerseptin başarılı kullanımı bildirilmiştir.<sup>39</sup>

Ustekinumab, hiperkeratotik palmoplantar psoriasis hastalarında randomize kontrollü çalışmada değerlendirilmesinde de, açık etiketli bir çalışmada, 16. haftada, pPGA 0/1 yanıtına göre, 90 mg ustekinumab ile hastaların %67'sinin 45 mg ile %9'unun klinik olarak temizlenme gösterdiği bildirilmiştir. Bu ustekinumabın 90 mg'lik dozunun palmoplantar psoriasisde klinik semptomları kontrol altına almada etkili olduğunu göstermektedir.<sup>40,41</sup>

Palmoplantar psoriasisde sekukinumabın değerlendirildiği randomize kontrollü GESTURE çalışmasında 300 mg sekukinumabla 16. hafta pPGA 0/1 yanıtı %33,3, PPAŞİ'deki düşme oranı %54,5 şeklindedir.<sup>42</sup>

Püstüler olmayan palmoplantar psoriasisde iksekizumabın değerlendirildiği UNCOVER-1,-2,-3 çalışma sonuçlarına göre, 12. haftada PPAŞİ 75 değerleri iksekizumab için %70, plasebo için %18,8, etanersept için %44,1 olarak bildirilmiştir.<sup>43</sup>

Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada; PPP olgularda; PPAŞİ skorunun düşmesi, etanersept ile 24 hafta tedavi edilen olgular için anlamlıyken plasebo/etanersept çaprazlama grubunda anlamlı bulunmamıştır. PPAŞİ'de başlangıçtan 12. haftaya kadarki değişiklikler karşılaştırıldığında, etanersept veya plasebo grubunda anlamlı fark

görülmemiştir. Etanersept; bazı hastalar da klinik iyileşmeler sunarken, diğerlerinde hastalık şiddetinde artış göstermiştir. Bazı olguların etanerseptten fayda görebileceği yorumu yapılmıştır.<sup>44</sup>

Literatürde dirençli PPP psoriasis olgusunda; ilk 3 infliksimab infüzyonu sonrası belirgin iyileşmesi olan ancak infüzyona bağlı yan etkiler nedeniyle kesildiğinde 8 hafta sonra nüks eden ve adalimumaba geçilen bir olguda 12 hafta sonra lezyonlarda belirgin iyileşme yeniden gözlemlenmiştir.<sup>45</sup> Dört palmoplantar psoriasisden oluşan olgu serisinde infliksimab kullanımı sırasında, 16. haftada, 1 olguda PPPAŞİ 100, 2 olguda PPAŞİ 75 ve 1'inde PPPAŞİ 50 yanıtı izlenmiştir ve tedavi başarılı bulunmuştur.<sup>46</sup>

PPP psoriasisli olgularda yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 16. haftada 45 mg ustekinumab ile plasebo arasında PPPAŞİ 50 açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ve 45 mg ustekinumab dozunun etkili olmadığı yorumu yapılmıştır.<sup>47</sup> Bir olgu serisinde ise, PPP psoriasisli 5 olgunun tümünde 45 mg ustekinumabla 20. haftada tam iyileşme görülmüştür.<sup>48</sup> Gözlemsel, tanımlayıcı bir çalışmada ise; 11 PPP psoriasis hastasında; 45 mg ustekinumabla tam ya da kısmi yanıt %45 olguda saptanmıştır.<sup>49</sup> Dokuz PPP'li olguda 45 mg ustekinumab kullanımının değerlendirildiği retrospektif bir çalışmaya göre 16. haftada 5 hastada tam yanıt, 4 hastada kısmi yanıt izlenmiştir.<sup>50</sup> İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) olan normal psoriasis kullanım dozunda ustekinumaba yanıt vermeyen, ayrıca etanersept, infliksimab, apremilast, alitretinoin ve sekukinumaba yanıtız PPP psoriasis olgusu İBH'de kullanılan yüksek yükleme dozuna yanıt vermiştir, devamında 8 haftada bir 90 mg ustekinumabla yanına metotrexat eklenerek 6 ay sonrasında ve devamında 16 aya dek hem İBH hem PPP psoriasisli tamamen gerilemiş ve remisyonunda kalmıştır.<sup>51</sup>

Orta-şiddetli PPP psoriasisde gerçekleştirilen faz 3b 2PRECISE adlı randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada; 300 mg sekukinumabla PPPAŞİ 75 değeri 16. haftada %26,6 olup plaseboya göre anlamlı yanıt göstermemişse de, 52. haftada %41,8 ile plaseboya göre anlamlı yanıt ve düzelme göstermiştir.<sup>52</sup>

Dört olguluk PPP psoriasis serisinde brodalumab tedavisi ile; 1 olguda orta derece iyileşme diğer üç olgunun ikisinde kötüleşmeyle yanıtızlık birinde başlangıçla aynı kliniğin izlendiği yanıtızlık izlenmiştir.<sup>53</sup> PPP psoriasisli Japon bir olguda brodalumab başarı ile kullanılmıştır.<sup>54</sup>

Palmoplantar psoriasisde apremilastın etkinliğinin değerlendirildiği randomize plasebo kontrollü bir çalışmada; 16. haftada PPPGA 0/1 yanıtı açısından apremilast (%14) ve plasebo (%4) anlamlı fark yokken, 32. hafta sonrasında apremilast hastalarının %24'ü PPPGA 0/1 yanıtına erişmiştir. On altıncı hafta PPPAŞİ 75'e ulaşan hasta oranı apremilast için %22 iken plasebo için %8 olup apremilast grubunda anlamlı yüksektir. Otuz iki haftalık devamlı tedavi sonrası PPPAŞİ 75'e ulaşan hasta oranı apremilast için %38

olmuştur. Orta-şiddetli palmoplantar psoriasis tedavisinde apremilast tedavisinin yer alabileceği yorumu yapılmıştır.<sup>55</sup>

Romatoid artrit nedeniyle adalimumab kullanan bir olguda PPP psoriasis gelişmiş ve tofasitinib ile başarılı biçimde tedavi edilmiştir.<sup>56</sup>

PPP psoriasisde anakinra kullanımının ve IL-1 blokajının değerlendirileceği 8 haftalık tedavi periyodu ve daha ileri etkinlik için 12 haftalık etkinlik ve 20 haftalık güvenlik verilerinin toplandığı randomize plasebo kontrollü APRICOT çalışması devam etmektedir.<sup>57</sup>

## D. Diğer Tedaviler

### Potasyum İyodür

PPP ve püstulotik arthro-osteiti (PAO) potasyum iyodür kullanımı ile ilk kez başarılı olarak tedavi edilmiştir. PPP psoriasisli 25 hastanın yedisinde ilişkili PAO mevcut olup, tüm hastalara 3 ay boyunca günde üç kez 900 mg potasyum iyodür uygulanmıştır. Potasyum iyodür tedavisinden önce 3 aydan fazla tetrasikline yanıt vermeyen 13 hasta ve PAO'lu yedi hasta potasyum iyodür ve tetrasiklin kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Hastaların %70'inden fazlasında başlangıçtan itibaren PPPAŞİ tam iyileşme veya  $\geq$ %50 iyileşme görülmüştür. Tetrasiklinle kombine potasyum iyodür tedavisi görenlerde yaklaşık %80 iyileşme gözlenmiştir. Üç ayın sonunda PAO'lu yedi PPP psoriasis hastasının beşinde artralji remisyonu izlenmiştir.<sup>58</sup>

### Kolşisin

PPP psoriasisdeki kolşisinin etkinliği yaklaşık 30 yıldır bilinmektedir. Thestrup-Pedersen ve Reymann<sup>59</sup>, 27 olgunun 10'unda kolşisinle anlamlı düzelme bildirirken ve Takigawa ve ark.<sup>60</sup>, kontrolsüz bir çalışmada 2-8 haftalık tedaviyle 32 olgunun 13'ünde kolşisini etkili bulmuştur. Ancak, randomize kontrollü çalışmalar bu etkinliği desteklememiştir.<sup>59-61</sup>

### Tetrasiklin

Oral tetrasiklin tedavide yardımcı olabilir, tetrasiklinlerin etkinliği için sadece sınırlı kanıt vardır. Randomize kontrollü çalışmalar ışığında orta etkinlik gösterdiği söylenebilir.<sup>5</sup> PPP altmış hastada, tetrasikline yanıtı belirlemek amacıyla çift kör, çapraz çalışma yapılmış, her hastaya rastgele sırayla her biri 3 ay klomosiklin ve plasebo verilmiştir. Kırk hasta çalışmayı tamamlamış, yirmi ikisi tedaviye cevap vermemiş, on beşi klomosiklin ile, ikisi plasebo ile ve biri de her iki tedaviyle iyileşmiştir. Bulgular bazı hastalarda klomosiklinin püstülasyonu baskılayabileceğini düşündürmektedir.<sup>62</sup>

Özetle, sınırlı hastalıkta topikal kortikosteroidler oklüzyonla etkilidir. PUVA, asitretin, siklosporin ve metotreksat yaygın hastalıkta orta derecede etkilidir. PUVA ve asitretin kombinasyonu en yüksek fayda sağlar. Bu tedaviye dirençli olgularda metotreksat ve

siklosporin denenebilir. Kolşisin, tetrasiklin ve potasyum iyodür de denenebilecek diğer tedavi seçenekleridir. Bunlara yanıtız ve kontrendike durumlarda biyolojik ilaçlar kullanılabilir. TNF- $\alpha$  inhibitörü kullanımıyla paradoksal psoriasis ya da paradoksal PPP izlenebileceği akılda tutulmalıdır. TNF- $\alpha$  inhibitörü ve IL-12/23 inhibitörleri (ustekinumab) etkili bir tedavi seçeneği olabilir ancak literatürde sınırlı sayıda klinik çalışma ve çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Sekukinumab, iksekizumab, guselkumab ve apremilastla başarılı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>1</sup>

### Acrodermatitis Continua of Hallopeau Tedavisi

Acrodermatitis Continua of Hallopeau, genellikle tırnak tutulumu ile el ve ayak parmaklarında görülen nadir bir püstüler hastalıktır. PPP psoriasisın bir çeşidi olarak kabul edilse de, bazı otörler bunun bağımsız bir antite olduğunu kabul eder. Çeşitli topikal ve sistemik antipsoriyatik tedavilerin kullanıldığı yayınlar olgu raporlarıyla sınırlıdır ve sonuçlar belirsizdir. Topikal kortikosteroidler, katran, kalsipotriol, ditranol, kalsinörin inhibitörleri veya fototerapiyle yeterince yanıt alınamaz. Oral kortikosteroidler, metotreksat, siklosporin, retinoidler, tetrasiklinler, kolşisin ve dapson gibi sistemik tedavilerle elde edilen sonuçlar tutarsızdır, genellikle zamanla başarısız olur veya etkinliğini kaybeder. Apremilast da son yıllarda kullanılmış ve farklı sonuçlar bildirilmiştir. Biyolojiklerden en çok adalimumab kullanımı ile ilgili rapor vardır. Adalimumab ve infliksimab; tek başına metotreksat, asitretin veya prednizon kombinasyonu, etanersept ve ustekinumab tek başına ya da asitretin kombinasyonu ile kullanılarak başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Sekukinumab ve iksekizumabla da başarılı tedavi edilen olgu bildirimleri bulunmaktadır. Anakinra ile bir olumlu bir olumsuz yanıt elde edilen olgu bildirilmiştir.<sup>63</sup>

### Kaynaklar

1. Raposo I, Torres T. Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: Current Treatment and Future Prospects. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17:349-58.
2. Adışen E, Tekin O, Gülekon A, Güner MA. A retrospective analysis of treatment responses of palmoplantar psoriasis in 114 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:814-9.
3. Mrowietz U, van de Kerkhof PC. Management of palmoplantar pustulosis: do we need to change? *Br J Dermatol.* 2011;164:942-6.
4. Sevrain M, Richard MA, Barnette T, et al. Treatment for palmoplantar pustular psoriasis: systematic literature review, evidence-based recommendations and expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(Suppl 5):13-6.
5. Adışen E, Güner MA. Therapeutic options for palmoplantar pustulosis. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35:219-22.
6. Duweb GA, Abuzariba O, Rahim M, al-Taweel M, al-Alem S, Abdulla SA. Occlusive versus nonocclusive calcipotriol ointment treatment for palmoplantar psoriasis. *Int J Tissue React.* 2001;23:59-62.
7. Umezawa Y, Nakagawa H, Tamaki K. Phase III clinical study of maxacalcitol ointment in patients with palmoplantar pustulosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Dermatol.* 2016;43:288-93.

8. Muro M, Kawakami H, Matsumoto Y, Abe N, Tsuboi R, Okubo Y. Topical combination therapy with vitamin D3 and corticosteroid ointment for palmoplantar pustulosis: A prospective, randomized, left-right comparison study. *J Dermatolog Treat*. 2016;27:51-3.
9. Mehta BH, Amladi ST. Evaluation of topical 0.1% tazarotene cream in the treatment of palmoplantar psoriasis: An observer-blinded randomized controlled study. *Indian J Dermatol*. 2011;56:40-3.
10. Robbins AB, Gor A, Bui MR. Topical Crisaborole—A Potential Treatment for Recalcitrant Palmoplantar Psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2018;154:1096-7.
11. Spuls PI, Hadi S, Rivera L, Lebwohl M. Retrospective analysis of the treatment of psoriasis of the palms and soles. *J Dermatolog Treat* 2003;14(Suppl 2):21-5.
12. Janagond AB, Kanwar AJ, Handa S. Efficacy and safety of systemic methotrexate vs. acitretin in psoriasis patients with significant palmoplantar involvement: a prospective, randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:e384-9.
13. Gisondi P, Mattiucci A, Tonin B, Girolomoni G. Low dose acitretin versus methotrexate in the treatment of palmoplantar psoriasis: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:e246-e7.
14. Reitamo S, Erkkö P, Remitz A, Lauerma AI, Montonen O, Harjula K. Cyclosporine in the treatment of palmoplantar pustulosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol*. 1993;129:1273-9.
15. Erkkö P, Granlund H, Remitz A, et al. Double-blind placebo-controlled study of long-term low-dose cyclosporin in the treatment of palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol*. 1998;139:997-1004.
16. Maza A, Montaudié H, Sbidian E, et al. 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(Suppl 2):19-27.
17. Brunasso AMG, Massone C. Alitretinoin therapy for palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol*. 2017;177:578-9.
18. Marsland AM, Chalmers RJ, Hollis S, Leonardi-Bee J, Griffiths CE. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;25:CD001433.
19. Lassus A, Geiger JM. Acitretin and etretinate in the treatment of palmoplantar pustulosis: a double-blind comparative trial. *Br J Dermatol*. 1988;119:755-9.
20. Rosen K, Mobacken H, Swanbeck G. PUVA, etretinate, and PUVA-etretinate therapy for pustulosis palmoplantaris. *Arch Dermatol*. 1987;123:885-9.
21. Matsunami E, Takashima A, Mizuno N, Jinno T, Ito H. Topical PUVA, etretinate, and combined PUVA and etretinate for palmoplantar pustulosis: comparison of therapeutic efficacy and the influences of tonsillar and dental focal infections. *J Dermatol*. 1990;17:92-6.
22. Ettlér K, Richards B. Acitretin therapy for palmoplantar pustulosis combined with UVA and topical 8-MOP. *Int J Dermatol*. 2001;40:541-2.
23. Chen P, Li C, Xue R, et al. Efficacy and safety of acitretin monotherapy in children with pustular psoriasis: results from 15 cases and a literature review. *J Dermatolog Treat*. 2018;29:353-63.
24. Irla N, Navarini AA, Yawalkar N. Alitretinoin abrogates innate inflammation in palmoplantar pustular psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012;167:1170-4.
25. Reich K, Graff O, Mehta N. Oral alitretinoin treatment in patients with palmoplantar pustulosis inadequately responding to standard topical treatment: a randomized phase II study. *Br J Dermatol*. 2016;174:1277-81.
26. Carrascosa JM, Plana A, Ferrandiz C. Effectiveness and safety of psoralen-UVA (PUVA) topical therapy in palmoplantar psoriasis: a report on 48 patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:418-25.
27. Lozinski A, Barzilai A, Pavlotsky F. Broad-band UVB versus psoralen PUVA for palmoplantar psoriasis treatment. *J Dermatol Treat*. 2016;27:221-3.
28. Riad K, Felix P, Dorit S, Gregory K, Nadim K, Henri T. The use of topical PUVA for palmoplantar dermatoses. *J Dermatol Treat*. 2006;17:304-7.

29. Kawada A, Matsuda H, Oiso N. Efficacy and safety of targeted narrowband ultraviolet B therapy using a flat-type fluorescent lamp for the treatment of palmoplantar pustulosis. *J Dermatol* 2013;40:754-5.
30. Sezer E, Erbil AH, Kurumlu Z, Tastan HB, Etikan I. Comparison of the efficacy of local narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy versus psoralen plus ultraviolet A (PUVA) paint for palmoplantar psoriasis. *J Dermatol*. 2007;34:435-40.
31. Su LN, Ren J, Cheng SM, Liu JL, Ding YF, Zhu NW. UVA1 vs. narrowband UVB phototherapy in the treatment of palmoplantar pustulosis: a pilot randomized controlled study. *Lasers Med Sci*. 2017;32:1819-23.
32. Nisticò SP, Saraceno R, Chiricozzi A, Giunta A, Di Stefani A, Zerbinati N. UVA-1 Laser in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis. *Photomed Laser Surg*. 2013;31:434-8.
33. Su LN, Xu X, Tang L, Yu N, Ding YF. UVA1 phototherapy in the treatment of palmoplantar pustulosis: a pilot prospective study. *Lasers Med Sci*. 2016;31:1641-3.
34. Gianfaldoni S, Tchernev G, Wollina U, Lotti T. Pustular Palmoplantar Psoriasis Successfully Treated with Nb-UVB Monochromatic Excimer Light: A Case-Report. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5:462-6.
35. Bissonnette R, Poulin Y, Guenther L, Lynde CW, Bolduc C, Nigen S. Treatment of palmoplantar psoriasis with infliximab: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:1402-8.
36. Leonardi C, Langley RG, Papp K, et al. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Dermatol*. 2011;147:429-36.
37. Richetta AG, Mattozzi C, Giancristoforo S, et al. Safety and efficacy of Adalimumab in the treatment of moderate to severe palmo-plantar psoriasis: an open label study. *Clin Ter*. 2012;163:e61-6.
38. Foley P, Gordon K, Griffiths CEM, et al. Efficacy of Guselkumab Compared With Adalimumab and Placebo for Psoriasis in Specific Body Regions: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 2018;154:676-83.
39. Weinberg JM. Successful treatment of recalcitrant palmoplantar psoriasis with etanercept. *Cutis* 2003;72:396-8.
40. Au SC, Goldminz AM, Kim N, et al. Investigator-initiated, open-label trial of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe palmoplantar psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2013;24:179-87.
41. Sanchez IM, Sorenson E, Levin E, Liao W. The Efficacy of Biologic Therapy for the Management of Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7:425-46.
42. Gottlieb A, Sullivan J, van Doorn M, et al. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:70-80.
43. Menter A, Warren RB, Langley RG, et al. Efficacy of ixekizumab compared to etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and non-pustular palmoplantar involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2 and UNCOVER-3). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1686-92.
44. Bissonnette R, Poulin Y, Bolduc C, et al. Etanercept in the treatment of palmoplantar pustulosis. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:940-6.
45. Yawalkar N, Hunger RE. Successful treatment of recalcitrant palmoplantar pustular psoriasis with sequential use of infliximab and adalimumab. *Dermatology*. 2009;218:79-83.
46. Di Lernia V, Guareschi E. Successful treatment of hand and foot psoriasis with infliximab. *Dermatol Online J*. 2010;16:8.
47. Bissonnette R, Nigen S, Langley RG, et al. Increased expression of IL-17A and limited involvement of IL-23 in patients with palmo-plantar (PP) pustular psoriasis or PP pustulosis; results from a randomised controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1298-305.

48. Morales-Múnera C, Vilarrasa E, Puig L. Efficacy of ustekinumab in refractory palmoplantar pustularpsoriasis. *Br J Dermatol.* 2013;168:820-4.
49. Bertelsen T, Kragballe K, Johansen C, Iversen L. Efficacy of ustekinumab in palmoplantar pustulosis and palmoplantar pustular psoriasis. *Int J Dermatol.* 2014;53:e464-6.
50. Hegazy S, Konstantinou MP, Bulai Livideanu C, Tauber M, Uthuriague C, Paul C. Efficacy of ustekinumab in palmoplantar pustulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:e204-e6.
51. Bohdanowicz M, Sajic D. Refractory Palmoplantar Pustular Psoriasis Treated With High-Dose Ustekinumab After Initial Failure. *J Cutan Med Surg.* 2019;23:102-4.
52. Mrowietz U, Bachelez H, Burden AD, et al. Secukinumab for moderate-to-severe palmoplantar pustular psoriasis: Results of the 2PRECISE study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:1344-52.
53. Pinter A, Wilsman-Theis D, Peitsch WK, Mössner R. Interleukin-17 receptor A blockade with brodalumab in palmoplantar pustular psoriasis: Report on four cases. *J Dermatol.* 2019;46:426-30.
54. Nakao M, Asano Y, Kamata M, Yoshizaki A, Sato S. Successful treatment of palmoplantar pustular psoriasis with brodalumab. *Eur J Dermatol.* 2018;28:538-9.
55. Bissonnette R, Haydey R, Rosoph LA, et al. Apremilast for the treatment of moderate-to-severe palmoplantar psoriasis: results from a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:403-10.
56. Koga T, Sato T, Umeda M, et al. Successful treatment of palmoplantar pustulosis with rheumatoid arthritis, with tofacitinib: Impact of this JAK inhibitor on T-cell differentiation. *Clin Immunol.* 2016;173:147-8.
57. Cornelius V, Wilson R, Cro S, et al. A small population, randomised, placebo-controlled trial to determine the efficacy of anakinra in the treatment of pustular psoriasis: study protocol for the APRICOT trial. *Trials.* 2018;19:465.
58. Hayashi S, Shimaoka Y, Hamasaki Y, Hatamochi A. Palmoplantar pustulosis and pustulotic arthro-osteitis treatment with potassium iodide and tetracycline, a novel remedy with an old drug: a review of 25 patients. *Int J Dermatol.* 2017;56:889-93.
59. Thestrup-Pedersen K, Reyman F. Treatment of pustulosis palmaris et plantaris with colchicine. *Acta Derm Venereol.* 1984;64:76-8.
60. Takigawa M, Miyachi Y, Uehara M, Tagami H. Treatment of pustulosis palmaris et plantaris with oral doses of colchicine. *Arch Dermatol.* 1982;118:458-60.
61. Mann RJ. Failure of colchicine for palmo-plantar pustulosis. *Br J Dermatol.* 1982;106:373.
62. Ward JM, Corbett MF, Hanna MJ. A double-blind trial of clomocycline in the treatment of persistent palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol.* 1976;95:317-22.
63. Maliyar K, Crowley EL, Rodriguez-Bolanos F, O'Toole A, Gooderham MJ. The Use of Biologic Therapy in the Treatment of Acrodermatitis Continua of Hallopeau: A Review. *J Cutan Med Surg.* 2019;23:428-35.



## TEDAVİ

## F. İNVERS VE GENİTAL BÖLGE PSORİASİSİNDE TEDAVİ

## KAMER GÜNDÜZ

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Manisa, Türkiye

İnvers psoriasis aksiller, inframammar ve anogenital bölgeler gibi kıvrım yerlerinde keskin sınırlı eritemli plaklarla karakterizedir. Olguların çoğunda vücudun diğer bölgelerinde de psoriasis plakları görülürken, bir kısım olguda sadece intertrijnoz bölgeler tutulmuştur. İnvers psoriasisde etkilenen bölgelerde epidermal keratinizasyon daha az, deri daha incedir. Ter bezlerinin yoğun olduğu bu bölgeler daha nemlidir, sürtünme daha fazladır. Sekonder bakteriyel ve fungal infeksiyonların gelişme riski yüksektir. Genital psoriasis de invers psoriasis kapsamında değerlendirilir. Psoriasisli hastaların çoğunluğunda genital tutulum olduğu, ancak hastaların utanıp çekindiği için çoğu kez bu bölgedeki yakınmalarını dile getirmediği, genel yaşam kalitelerinde bozulmayla birlikte cinsel yaşamlarında da sıkıntı yaşadıkları gösterilmiştir.<sup>1-4</sup>

İnvers ve genital psoriasisde çeşitli tedavilerin etkinliği olgu, olgu serileri şeklinde, açık çalışmalarda ve az sayıda randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir.<sup>1,5-15</sup> Etkilenen deri alanlarının ince ve nemli olması nedeniyle uygulanan topikal ilaçların emilimi daha yüksek olurken, yan etki ve irritasyon riski de daha yüksek olur.<sup>1,5,16</sup>

İzole invers ve genital psoriasis tedavisinde birinci seçenek düşük-orta güçte topikal kortikosteroidlerdir. Düşük güçteki topikal kortikosteroidlerin etkinliğinin yetersiz kalacağı görüşüyle, orta-güçlü preparatların da kullanımı önerilir. Atrofi, stria, telenjektazi ve özellikle çocuklarda sistemik emilim riski nedeniyle topikal kortikosteroidlerin kısa süreli kullanılması (2-4 hafta), sonrasında haftada 1 veya 2 uygulama ile devam edilmesi önerilir.<sup>1,17,18</sup>

Topikal kalsinörin inhibitörleri (pimekrolimus ve takrolimus) ve D vitamin analogları (kalsipotriol) da invers psoriasis tedavisinde birinci basamak seçenekler arasında yer alır. Kalsinörin inhibitörleri T lenfosit aktivasyonunu ve sitokin salınımını inhibe ederken, D vitamin analogları keratinosit proliferasyonunu düzenleyerek etki gösterirler.<sup>1</sup>

Değişik çalışmalarda, takrolimus %0,1 merhem günde iki kez topikal kullanımı ile 2-8 hafta içinde tam ya da tama yakın iyileşme bildirilmiştir. Tedavi kesildikten sonra lezyonların tekrarlaması nedeniyle, tedavinin haftada 2-3 kez uygulama şeklinde

idame ettirilmesi önerilir.<sup>8-14</sup> Topikal takrolimusun etkinliği invers psoriasisli pediatrik hastalarda da gösterilmiş, 22 ay-16 yaş arası 13 hastanın 12'sinde takrolimus %0,1 merhem ile 2 hafta içinde tam iyileşme elde edilirken, takrolimus %0,03 merhem kullanan bir hastada etkisiz kaldığı bildirilmiştir.<sup>7</sup> İvers psoriasis tedavisinde topikal pimekrolimus %1 krem ile de benzer şekilde başarılı sonuçlar elde edilmiştir.<sup>15</sup> Günde 2 kez uygulanan topikal kalsipotriol ile 6 hafta içinde psoriasis şiddet skorlarında azalma sağlanmıştır.<sup>16</sup>

Topikal ilaçlarla yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, takrolimusun kalsitriolden daha etkili olduğu<sup>10</sup>, betametazonun da kalsipotriol ve pimekrolimustan daha etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>8</sup> Kaşıntı-yanma, eritem gibi yan etkiler görülebilse de kalsinörin inhibitörleri ve D vitamini analogları uzun süreli kullanıma uygun ilaçlardır. İvers psoriasis tedavisine önce topikal kortikosteroid ile başlayıp, sonrasında kalsinörin inhibitörü veya D vitamini analogu ile devam edilmesi önerilmiştir.<sup>8</sup>

İvers psoriasis alanlarında bakteriyel veya fungal infeksiyon gelişmesi durumunda tedaviye topikal antibakteriyel veya antifungal ilaçlar eklenmelidir. Medikal tedavilerin yanı sıra hijyenin sağlanması ve sürtünmenin azaltılması da son derece önemlidir. Bu bölgeler yumuşak temizleyicilerle yıkanmalı, tahrişten, sıkı giysilerden kaçınılmalıdır.<sup>2,3,5,6</sup>

Tedaviye dirençli invers psoriasisli hastalarda farklı tedavi seçenekleriyle iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.<sup>19-21</sup> Atopik dermatit tedavisinde kullanılan ve bir fosfodiesteraz-4 inhibitörü olan krizaborol %2 merhem 8 hafta süreyle günde iki kez kullanımı ile, yüz, anogenital ve intertriginöz tutulumu olan 21 psoriasisli hastada %81 oranda klinik düzelme sağlanmıştır.<sup>19</sup> Topikal ve sistemik tedavilere dirençli genital psoriasisli bir olguda 100 mg/gün dapson ile 4 hafta içinde iyileşme elde edilmiş, dapson 10 ay süreyle kullanılmış ve ilaç kesildikten sonraki 2 yıl içinde nüks gözlenmemiştir.<sup>20</sup> Parkinson hastalığı da olan invers psoriasisli bir hastada levodopa kullanımı ile 3 hafta içinde psoriasis lezyonlarının da iyileştiği gözlenmiş, ilacın cAMP düzeyini artırarak etki gösterdiği öne sürülmüştür.<sup>21</sup>

İvers psoriasis tedavisinde botulinum toksin de kullanılmıştır. Geleneksel tedavilere dirençli invers psoriasisli 15 hastada, lezyonların yaygınlığı ve şiddetine göre toplamda 50 ile 100 U arasında değişen dozlarda botulinum toksin A uygulanmış, 13 hastada 12 haftalık izlem sürecinde eritemin şiddetinde ve infiltrasyonunda azalma saptanmıştır. Botulinum toksinin terlemeyi engelleyici etkisi yanı sıra, nöropeptitler aracılığıyla oluşan nöroinflamasyonu inhibe ederek etkili olduğu öne sürülmüştür.<sup>22</sup>

Topikal kortikosteroid ve kalsinörin inhibitörlerine yanıtız bir olguda, haftada iki kez ekzimer lazer (308 nm) uygulaması ile 10 haftada iyileşme elde edilmiş, idame tedaviye takrolimus merhem ile devam edilmiştir.<sup>23</sup>

İzole invers psoriasisde sistemik tedavilerin kullanımına ait veri çok azdır. Yaygın plak psoriasisli olup aynı zamanda intertriginöz psoriasisli olan hastalarda sistemik ilaçların

etkinlik değerlendirmesi genellikle plak tipi psoriasis üzerinden yapıldığı için, invers tutulumun tedavi yanıtına ilişkin veriler de son derece sınırlıdır. Kronik plak tipi psoriasis tedavisinde kullanılan geleneksel ilaçlar ve biyolojik ilaçların, invers ve genital psoriasisde etkinliğine dair çok fazla araştırma bulunmamakla birlikte, klinik deneyimlere dayanarak orta-şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılan bu ilaçların invers psoriasisde de etkili olduğu söylenebilir.<sup>5,24,25</sup> Psoriyatik artrit nedeniyle adalimumab kullanan bir hastada invers psoriasisin iyileştiği gözlenmiş,<sup>26</sup> topikal tedavilere ve metotreksata dirençli bir invers psoriasis hastasında da ustekinumab ile hızlı etkinlik elde edilmiştir.<sup>27</sup> Çift-kör randomize çalışmalarda, iksekizumabın genital psoriasis tedavisinde hızlı etkinlik gösterdiği, yaşam kalitesi ve cinsel yaşam üzerinde olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir.<sup>28-30</sup> Genital bölge tutuluşunun da eşlik ettiği şiddetli plak psoriasis olan ve biyolojik ilaç kullanılan 24 kadın hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, genital psoriasis tedavisinde anti-IL17 (sekukinumab, iksekizumab) ve anti IL12-23 (ustekinumab) ile iyi yanıt alındığı ancak anti-TNF ilaçlarla aynı etkinliğin sağlanmadığı bildirilmiştir.<sup>31</sup>

## Kaynaklar

1. Reynolds KA, Pithadia DJ, Lee EB, Wu JJ. Treatments for inverse psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2019;31:1-8.
2. Omland SH, Gniadecki R. Psoriasis inversa: A separate identity or a variant of psoriasis vulgaris? *Clin Dermatol.* 2015;33:456-61.
3. Czuczwar P, Stępnia A, Goren A, et al. Genital psoriasis: a hidden multidisciplinary problem—a review of literature. *Ginekol Pol.* 2016;87:717-21.
4. Meeuwis KA, de Hullu JA, Int'Hout J, et al. Genital psoriasis awareness program: physical and psychological care for patients with genital psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:211-6.
5. Khosravi H, Siegel MP, Van Voorhees AS, Merola JF. Treatment of Inverse/Intertriginous Psoriasis: Updated Guidelines from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Drugs Dermatol.* 2017;16:760-6.
6. Dattola A, Silvestri M, Bennardo L, et al. Update of calcineurin inhibitors to treat inverse psoriasis: A systematic review. *Dermatol Ther.* 2018;31:e12728.
7. Steele JA, Choi C, Kwong PC. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:713-6.
8. Kreuter A, Sommer A, Hyun J, et al. 1% pimecrolimus, 0.005% calcipotriol, and 0.1% betamethasone in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized controlled study. *Arch Dermatol.* 2006;142:1138-43.
9. Bissonnette R, Nigen S, Bolduc C. Efficacy and tolerability of topical tacrolimus ointment for the treatment of male genital psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2008;12:230-4.
10. Liao YH, Chiu HC, Tseng YS, Tsai TF. Comparison of cutaneous tolerance and efficacy of calcitriol 3 microg g(-1) ointment and tacrolimus 0.3 mg g(-1) ointment in chronic plaque psoriasis involving facial or genitofemoral areas: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2007;157:1005-12.
11. Rallis E, Nasiopoulou A, Kouskoukis C, et al. Successful treatment of genital and facial psoriasis with tacrolimus ointment 0.1%. *Drugs Exp Clin Res.* 2005;31:141-5.

12. Freeman AK, Linowski GJ, Brady C, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of psoriasis on the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:564-8.
13. Martín Ezquerro G, Sánchez Regaña M, Herrera Acosta E, Umbert Millet P. Topical tacrolimus for the treatment of psoriasis on the face, genitalia, intertriginous areas and corporal plaques. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:334-6.
14. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, Feldman SR, Hartle JE, Henning A; Tacrolimus Ointment Study Group. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:723-30.
15. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:731-8.
16. Kienbaum S, Lehmann P, Ruzicka T. Topical calcipotriol in the treatment of intertriginous psoriasis. *Br J Dermatol.* 1996;135:647-50.
17. Beck KM, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W. Treatment of Genital Psoriasis: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2018;8:509-25.
18. Meeuwis KA, de Hullu JA, Massuger LF, van de Kerkhof PC, van Rossum MM. Genital psoriasis: A systematic literature review on this hidden skin disease. *Acta Derm Venereol.* 2011;91:5-11.
19. Hashim PW, Chima M, Kim HJ, et al. Crisaborole 2% ointment for the treatment of intertriginous, anogenital, and facial psoriasis: A double-blind, randomized, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:360-5.
20. Guglielmetti A, Conledo R, Bedoya J, Ianiszewski F, Correa J. Inverse psoriasis involving genital skin folds: successful therapy with dapson. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2012;2:15.
21. Rojo Suárez N, Jiménez Gallo D, Arjona Aguilera C, Espinosa Rosso R, Linares Barrios M. Resolution of inverse psoriasis after treatment with levodopa for Parkinson's disease. *Dermatol Ther.* 2017;30.
22. Zanchi M, Favot F, Bizzarini M, Piai M, Donini M, Sedona P. Botulinum toxin type-A for the treatment of inverse psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:431-6.
23. Mafong EA, Friedman PM, Kauvar AN, Bernstein LJ, Alexiades-Armenakas M, Geronemus RG. Treatment of inverse psoriasis with the 308 nm excimer laser. *Dermatol Surg.* 2002;28:530-2.
24. Syed ZU, Khachemoune A. Inverse psoriasis: case presentation and review. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12:143-6.
25. Merola JF, Qureshi A, Husni ME. Underdiagnosed and undertreated psoriasis: Nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails. *Dermatol Ther.* 2018;31:e12589.
26. Jese R, Perdan-Pirkmajer K, Dolenc-Voljc M, Tomsic M. A case of inverse psoriasis successfully treated with adalimumab. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2014;23:21-3.
27. Campos MA, Varela P, Baptista A, Moreira AI. Inverse psoriasis treated with ustekinumab. *BMJ Case Rep.* 2016;2016.
28. Ryan C, Menter A, Guenther L, et al; IXORA-Q Study Group. Efficacy and safety of ixekizumab in a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase IIIb study of patients with moderate-to-severe genital psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018;179:844-52.
29. Yosipovitch G, Foley P, Ryan C, et al. Ixekizumab Improved Patient-Reported Genital Psoriasis Symptoms and Impact of Symptoms on Sexual Activity vs Placebo in a Randomized, Double-Blind Study. *J Sex Med.* 2018;15:1645-52.
30. Guenther L, Potts Bleakman A, Weisman J, et al. Ixekizumab Results in Persistent Clinical Improvement in Moderate-to-Severe Genital Psoriasis During a 52 Week, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Trial. *Acta Derm Venereol.* 2020;100:adv00006.
31. Burlando M, Herzum A, Carmisciano L, Cozzani E, Parodi A. Biological therapy in genital psoriasis in women. *Dermatol Ther.* 2020;33:e13110.

## TEDAVİ

## G. PÜSTÜLER PSORİASİSDE TEDAVİ

PERİHAN ÖZTÜRK, HÜLYA NAZİK, KAMİL MÜLAYİM

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Püstüler psoriasis (PP), psoriasisin sık görülmeyen klinik tiplerindendir. Klinik olarak yaygın püstüler döküntü [yaygın PP (YPP)] ya da lokalize püstüler deri döküntüsü (Hallopeau'nun akrodermatitis kontinüası ve palmoplantar PP) şeklinde gözlenir. YPP tedavisinde amaç, deri bulgularını düzeltmek, ilişkili sistemik semptomları hafifletmek ve yaşamı tehdit eden sistemik komplikasyon riskini en aza indirmektir. Lokalize PP'nin tedavisinde ise amaç, semptomların düzeltilmesi ve fonksiyon kayıplarının önüne geçmektir.

## Yaygın Püstüler Psoriasis

Yaygın PP eritemli yamalar üzerinde, 2-3 mm çapında, steril püstüller ile ayırt edilir. Öncesinde psoriasis hikayesi olan ya da olmayan bu formun akut varyantı Von Zumbusch'un yaygın PP'si olarak bilinir. Ateş ve halsizliğin eşlik ettiği ani başlangıçlı püstüler döküntü tipiktir. Laboratuvarında lökositoz, artmış eritrosit sedimentasyon hızı, hipokalsemi, hipoalbuminemi, karaciğer enzimlerinde artış yaygındır. Ek olarak, sepsis, hepatik, renal ve respiratuvar disfonksiyon gibi ciddi komplikasyonlar gözlenebilir.<sup>1-4</sup>

YPP etrafı püstüler ve skuamlı, annüler, figüre eritemli plaklar şeklinde de gözlenebilir. Daha çok çocuklarda gözlenen bu tabloya generalize annuler PP adı verilir.<sup>4,5</sup>

YPP'nin patogenezinde sorumlu olduğu düşünülen *interlökin (İL)-36RN* gen mutasyonu hakkında bilginin artırılması, yeni tedavi seçeneklerini de gündeme getirecektir.

Tedavi yaklaşımı aşağıdaki adımlara göre yapılabilir.

**Hastanın yoğun bakım ve hastaneye yatma ihtiyacı:** Akut YPP'li hastalar genellikle sistemik olarak hasta görünür ve sıklıkla yeterli destekleyici bakımın sağlanması için hastaneye yatırmak gereklidir. Bir hastayı hastaneye yatırma kararı verirken, hastalığın şiddeti, hastanın genel durumunu, sıvı-elektrolit dengesi ve sistemik infeksiyon varlığı gibi değişkenleri göz önünde bulundurmak gerekir. Nemlendirici kullanımı, ıslak pansumanlar ve yulafli banyolar semptomların düzeltilmesinde faydalı olabilir.<sup>1</sup>

**Sebeplere ilişkin ilacın saptanması ve kesilmesi (ilaç ilişkili olgularda):** Bazı ilaçların kullanılması ya da aniden çekilmesi YPP'ye sebep olabilir. Bu durumda sebeplere ilişkin ilaç saptanarak, kullanımına son verilmesi gerekir.

Sistemik glukokortikoidlerin aniden kesilmesi en sık karşılaşılan sebeplerdendir. Tedavi sırasında ilacın aniden kesilmesi yerine, YPP tedavisine başlanıp glukokortikoidin yavaşça azaltılarak kesilmesi daha uygundur.<sup>4</sup>

**Hastalığı kontrol altına alan başlangıç tedavileri:** Topikal tedavi, sistemik tedavi ve fototerapiden oluşur.

Hastanın ciddiyeti ve eşlik eden sistemik bulgulara göre tedavi tercihi yapılmalıdır. Genellikle topikal tedavi yetersiz geldiği ve fototerapide de etkinlik geç başladığı için öncelik sistemik tedavi şeklinde olmalıdır. Topikal tedavilerde sistemik tedaviye adjuvan olarak eklenir.

### Yetişkinlerde 1. Basamak Tedavi (Tablo 1)

Gebe olmayan yetişkin hastada verilecek kabul gören tedaviler asitretin, metotreksat, siklosporin, infliksimab iken, yeni tedavi seçenekleri sekukinumab, iksekuzimab, brodalimab ve guselkumabdır.

Tedavi seçimi hastaya göre değişir;

**Hayatı tehlikesi olmayan, stabil hastalar:** Asitretin ve metotreksat başlangıç tedavisi olarak tercih edilir. Bu ilaçların, iyi tolere edilmeleri, oral formda kullanılmaları ve uzun süreli kullanım için uygun olmaları gibi avantajları bulunmaktadır. Bununla birlikte, etkinin yavaş başlaması en önemli dezavantajlarıdır. Asitretin ve metotreksatın etkinliklerini gösteren literatür bilgileri yetersizdir. Bu sebeple ilaçlar arasındaki tercih; ilacın kontrendikasyonlarına, yan etkileri ve tolere edilebilirliğine bağlıdır.

**Oral retinoidler:** YPP tedavisinde kullanılan retinoidler etretinat, asitretin ve isotretinoindir. İsoetretinoinin bu endikasyonda kullanımı kısıtlı olduğu ve etretinatında piyasadan çekilmesi sebebi ile tercih edilen retinoid formu asitretindir. Başlangıç dozu 0,75-1 mg/kg/gün'dür.<sup>6</sup> Düzelme (yeni püstül oluşumunun durması ve diğer klinik bulguların düzelmesi) genellikle 7-10 gün içinde başlar. Tamamen düzelme ise 2-3 ay sürer. Hastalık kontrol altına alındıktan sonra, ilacın dozu etkinlik için gerekli en düşük doza indirilerek tedaviye devam edilir.<sup>1</sup>

Kseroz, keilit, mukoz membranlarda kuruluk, kemik değişiklikleri, hipertrigliseridemi, saç dökülmesi, karaciğer test anormallikleri ve görme bozukluğu yan etkileridir. Oral retinoidler teratojenik olduğu için gebelerde verilmemeli ve ilaç kesildikten sonraki 3 yıl daha kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda relatif kontrendikedir.<sup>1</sup>

Tablo 1. Yaygın püstüleri psoriasis tedavisi			
İlaç	Doz	Veriliş yolu	Not
<b>Ciddi akut hastalıkta ilk basamak tedavi</b>			
Siklosporin	2,5-5 mg/kg/g, yeterli cevap alınır 2 haftada bir 0,5 mg/kg azaltılır	Oral	Hızlı etki başlangıcı
İnfliksımab	5 mg/kg; 0., 2., 6. hafta ve daha sonra 2 ayda 1 kez	İV	Hızlı etki başlangıcı
<b>Akut olmayan hastalarda ilk basamak tedavi</b>			
Asitretin	0,75-1 mg/kg/gün; birkaç ay sonra 0,125-0,25 mg/kg/gün doza indirilir	Oral	Uygun hastalarda kısa yarılanma zamanından dolayı isotretinoin alternatif olarak kullanılabilir
Metotreksat	5-15 mg/hf, cevap alınıncaya kadar doz haftalık 2,5 mg artırılabilir	Oral, İM veya SK	Yavaş etki başlangıcı
<b>İkinci basamak tedavi</b>			
Adalimumab	Başlangıç 80 mg, 1. hafta 40 mg, daha sonra 40 mg/2 hafta	SK	-
Etanersept	12 hafta boyunca haftada iki kez 50 mg, ardından haftada 50 mg	SK	Özellikle İBH ve RA ile komorbid hastalarda püstüleri psoriasis kötüleşmesi
Kortikosteroid	Prednizon 30-60 mg/g; semptomlar kontrol altına alındıktan sonra doz azaltılır	Topikal	-
Kalsipotrien (+ sistemik tedavi)	5 µg/g günde 2 kere	Topikal	-
Takrolimus (+ sistemik tedavi)	%0,01-0,1 günde 2 kere	Topikal	-
PUVA	Topikal 8-MOP kullandıktan 2 saat sonra UVA uygulanır. Lezyonlar temizlenene kadar haftada 4 kere, sonrasında doz azaltılır	Topikal	Psoriasis akut inflamatuvar formlarında kullanılmaz

Tablo 1. Yaygın püstüler psoriasisin tedavisi			
İlaç	Doz	Veriliş yolu	Not
<b>Dirençli akut YPP (farklı gruplardan kombine tedavi)</b>			
Etanersept + siklosporin	Standart doz	SK/oral	-
İnfliksimab + metotreksat	Standart doz	İV/oral	-
<b>Semptomatik tedaviler</b>			
TA pomad + total vücut ıslak pansuman	Standart doz	Topikal	-
<b>Diğer tedaviler</b>			
Anakinra	100 mg/g	SK	-
Gevokizumab	60 mg, her 4 haftada 1 kere, 12 hafta (3 enjeksiyon)	SK	-
Ustekinumab	45 mg 1. hafta; 45 mg 4. Hafta; 45 mg 16 hafta; sonra her 12 haftada 1 kere	SK	-
Sekukinumab	300 mg 0., 1., 2., 3. ve 4. haftada uygulanır, bunu 4 haftada 1 kez 300 mg idame dozları izler	SK	-
Granülosit ve monosit adsorbsiyon aferez	Haftada 2 kere 60 dk (7-8 kere)	Ekstrakorporeal	-
YPP: Yaygın püstüler psoriasis, İM: İntramüsküler, İV: İntravenöz, PUVA: Psoralen + UVA, SK: Subkütan, RA: Romatoid artrit, İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı			

Üç yüz seksen beş YPP'li hastanın 188'ine etretinat verilerek yapılan bir çalışmada; retinoidin etkinliği %84 olarak bulunmuştur.<sup>7</sup> İsoetretinoinin kullanıldığı YPP'li 11 hastanın 10'unda tedavi ile püstül gelişimi ve sistemik semptomlar baskılsa da tam iyileşme için ek bir ilacın kullanımına ihtiyaç duyulmuştur.<sup>8</sup> Yine başka bir çalışmada asitretinin tolere edilemediği iki hastada isotretinoinin etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>9</sup>

**Metotreksat:** YPP tedavisinde subkütan ve oral yolla uygulanabilir. Yetişkinler için tercih edilen haftalık doz 15 mg, en yüksek doz ise 25 mg'dir. Metotreksat günlük verilmez. Oral yolla yüksek dozlarda verildiğinde emilim azalır, subkütan uygulamalarda



biyoyararlanım daha fazladır.<sup>10-12</sup> Belirgin klinik düzelme 8-12 haftada gözlenir. Miyelosüpresyon metotreksatın laboratuvar takibi gerektiren ciddi bir yan etkisidir. Bu sebeple, bazı klinisyenler başlangıçta küçük dozlarda (5 mg/hafta) ilaca başlayıp, laboratuvar kontrolü sonrası doz artırımını yapmaktadır.<sup>13</sup>

Gastrointestinal yan etkiler, hepatotoksisite, pulmoner toksisite ve teratojenite yan etkilerindedir. Folik asit ile kombine (1 mg/gün) kullanıldığında hematolojik ve gastrointestinal yan etkiler azalır.<sup>14</sup>

Hastalarda tedavi öncesi ve tercihen 1 hafta sonra tam kan sayımı takibi yapılmalı, ardından da tedavinin 2-3 ayı boyunca 2-4 haftalık aralar ile testler tekrar edilmelidir. Periyodik olarak karaciğer ve böbrek fonksiyon testleride yapılmalıdır.

Metotreksatın etkinlik verileri kısıtlıdır. Tek başına ya da kombine tedavide %76 etkin olduğunu bildiren bir çalışma bulunmaktadır.<sup>7</sup>

**Ciddi ve akut hastalarda:** Hızlı düzelme ve stabilizasyon gereken hastalarda geleneksel 1. basamak tedavi infliksimab ve siklosporindir. IL-17 ve IL-23 inhibitörleri de etkilidir; ancak bu tedavi seçenekleriyle deneyim sınırlıdır.<sup>15-20</sup>

Hastalık kontrol altına alınır alınmaz ya mevcut tedavi ile devam edilir ya da etkisi daha geç başlayan tedavilerden birine geçilir.

**Siklosporin:** YPP tedavisinde hızlı düzelme sağlar. Etkili doz yetişkinlerde günlük 2,5-5 mg/kg'dır.<sup>1</sup> Duruma göre doz günlük 4-5 mg/kg'ye çıkartılabilir. Yanıt tedaviden sonraki ilk birkaç günde başlar.<sup>1</sup> Siklosporinin yan etkilerinden korunmak için, hastalık kontrol altına alınır alınmaz 2-3 ay içinde doz azaltılarak kesilir ya da diğer tedavilere geçilir. Hipertansiyon, renal toksisite ve artmış enfeksiyon ve malignite riski en önemli yan etkileridir. Tedavi sırasında kan basıncı ve laboratuvar testleri takibi yapılmalıdır.

Siklosporinin ciddi ve akut YPP'de yaygın kullanılmasına rağmen etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Retrospektif bir çalışmada siklosporinin tek başına ya da kombine kullanımda etkinliği %60-70 olarak bildirilmiştir.<sup>21</sup>

**İnfliksimab:** İntravenöz infüzyonla verilen ve akut YPP'de hızlı düzelme sağlayan bir TNF- $\alpha$  inhibitörüdür. Standart doz psoriasis için 0., 2., 6. ve her sekiz haftada bir 5 mg/kg'dır. Tedaviye yanıt birkaç gün içinde başlar. Akut hastalık kontrol altına alındıktan sonra da uzun dönem tedavide infliksimab ile devam edilebilir. Potansiyel yan etkiler, infüzyon reaksiyonları, artmış enfeksiyon riski, malignite, kalp yetmezliği ve demiyelinizan hastalıklardır. Hastalar tedavi öncesi latent tüberküloz ve hepatit B açısından değerlendirilmelidir.<sup>22,23</sup>

Etkinliğini bildiren olgu raporları ve retrospektif çalışmalar bulunmaktadır.<sup>16,24-34</sup> Bazı olgu sunumlarında metotreksat kullanımı sonrası verilen infliksimabın tek dozunun

püstüllerin temizlenmesi için yeterli olduğu bildirilmiştir.<sup>24</sup> Yine, asitretin ile de başarılı bir şekilde kombine edilebilir.<sup>35</sup>

## Alternatif 1. Basamak Tedaviler

Psoriasis patogeneğinde önemli bir rolü olan ve IL-17 yolağını baskılayarak etkinliğini gösteren tedavi seçenekleri siklosporin veya tedavisine alternatif olarak düşünülebilir. Sekukinumab, iksekizumab, brodalumab ve guselkumab YPP'de etkili olabilir.

**Sekukinumab:** IL-17A reseptör antikoru. On iki hastanın değerlendirildiği bir çalışmada sekiz hasta sekukinumab ile birlikte non-biyolojik tedavi almış, dört hasta sadece sekukinumab tedavisi almıştı. Primer sonlanım noktası olan 16. haftanın sonunda 12 hastanın 10 tanesinde klinik cevap çok iyi olarak değerlendirilmiş, bir hastada düzelme olmamış ve bir hasta ise primer sonlanım noktasına gelmeden tedavisini sonlandırmıştır. Düzelmenin oldukça hızlı olduğu ve maksimum cevabın 3 hafta içinde gözlemlendiği bildirilmiştir.<sup>36</sup> Yine yapılan olgu sunumlarında akut YPP'li hastalarda tedaviye başladıktan sonraki 1 hafta için klinik düzelmenin olduğu bildirilmiştir.<sup>37-40</sup>

**İksekuzimab:** IL-17A reseptör antikoru. Plak psoriasis, eritrodermik psoriasis ve YPP'li 78 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 12. haftada YPP'li beş hastanın dördünde global hekim değerlendirme ölçeceğine göre çok iyi sonuç alındığı bildirilmiştir.<sup>41</sup>

**Brodalumab:** IL-17A reseptör antikoru olan brodalumab ile 12 YPP'li ve eritrodermik psoriasisli hastanın 11'inde 52 haftalık takipte hızlı bir düzelme gözlenmiştir. Tedavi boyunca eş zamanlı metotreksat, vitamin A preparatları ve glukokortikoidler verilmiştir.<sup>17</sup>

**Guselkumab:** IL-23'ün p19 alt ünitesine karşı geliştirilmiş monoklonal antikor olan guselkumab 52 haftalık eritrodermik ve YPP'li hastanın değerlendirildiği bir çalışmada etkili bulunmuştur.<sup>20</sup>

**Yetişkinde ikinci basamak tedavi:** Birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen ya da tolere edemeyen hastalarda psoralen + ultraviyole A (PUVA), adalimumab, etanersept, ustekinumab veya kombinasyon tedavileri düşünülebilir.

**Psoralen + ultraviyole A (PUVA) fotokemoterapi:** Genellikle YPP'de akut tedavisi yapılan hastalarda idame tedavisi olarak tercih edilir. Akut YPP'li sekiz hastanın katıldığı, kontrolsüz prospektif bir çalışmada, haftada 4 defa tedavi alan hastalarda ortalama 13 seans sonrası tam remisyon bildirilmiştir.<sup>42</sup> PUVA etkisi geç başladığı ve sık klinik ziyareti gerektirdiği için ilk basamakta tercih edilmez.

**Adalimumab-etanersept:** Sadece az sayıda hasta grubunda adalimumab ve etanerseptin YPP'li hastaları başarı ile kontrol altına alındığı bildirilmiştir.<sup>16,43-48</sup>

**Ustekinumab:** Olgu sunumları ve olgu serilerinde ustekinumabın etkinliği bildirilmiştir.<sup>49-51</sup> Bir raporda dört hastanın hepsinde tedaviye iyi cevap alınmış, bu

hastalardan üç tanesinin eş zamanlı düşük doz asitretin kullandığı bildirilmiştir.<sup>50</sup> Bununla birlikte ustekinumab tedavisi altındayken PP geliştiren veya PP'si kötüleşen olgular da bildirilmiştir.<sup>52-55</sup>

## Kombinasyon Tedavileri

Birkaç olgu raporunda dirençli hastalarda kombinasyon tedavilerinin etkili olduğu bildirilmiştir. Literatürde etanersept ile siklosporin<sup>56</sup>, infliksimab ile metotreksat<sup>31,57</sup>, adalimumab ile asitretin<sup>58</sup>, adalimumab ile metotreksat<sup>59</sup> ve infliksimab ile asitretin<sup>35</sup> kombinasyon tedavileri ile başarılı sonuçlar bulunmaktadır.

## Adjuvan Tedavi

Primer adjuvan tedavi topikal tedavidir. Topikal kortikosteroidler en yaygın kullanılan adjuvan tedavidir. Topikal kortikosteroid ile topikal vitamin D kombinasyonu<sup>60</sup>, topikal steroid ile topikal takrolimus<sup>61</sup> kombinasyonlarının olgu raporlarında adjuvan tedavide etkili oldukları bildirilmiştir.

Bununla birlikte topikal kortikosteroid<sup>62-64</sup> ve topikal vitamin D analogları<sup>65,66</sup> kullanımı ile ilişkili YPP olguları da bulunmaktadır. Bu sebeple mümkün olduğunca dirençli hastalarda topikal tedavi tercih edilmelidir.

## Diğer Tedaviler

Her ne kadar sistemik kortikosteroid tedavisi YPP'de hızlı düzelleme sağlasa da YPP'nin sebebi olduğundan dikkatli kullanılmalıdır.<sup>15</sup> Sistemik kortikosteroidler diğer seçenekleri kullanamayan, akut ve şiddetli ataklarda tercih edilebilir. Bu durumda ilaç dozu azaltılırken gelececek nöksleri engellemek için beraberinde başka bir tedavi seçeneğinin de verilmesi gerekmektedir.

*IL-36RN* gen mutasyonu bulunan bazı olgularda dirençli YPP tedavisi için granülosit ve monosit aferezinin başarılı bir şekilde kullanıldığı bildirilmiştir.<sup>67-74</sup> Ayrıca anakinra<sup>75,76</sup>, kanakizumab<sup>77</sup>, mikofenolat mofetil<sup>78</sup>, oral çinko<sup>79</sup> ve dapsonun da<sup>80</sup> YPP'de etkili olduğu bildirilmiştir.

## Özel Durumlar

### Çocuklar (Tablo 2)

Çocukluk çağında YPP oldukça nadirdir.

Akut generalize PP'de çocuklar için başlangıç tedavi;

**Yavaş seyirli ve hayati tehlikesi olmayan hastalarda;**

Asitretin (1 mg/kg/gün'den az),

Tablo 2. Çocukluk çağı yaygın püstüler psoriasis tedavisi

İlaç	Doz	Veriliş yolu	Not
<b>1. Basamak</b>			
Asitretin	<1 mg/kg/gün	Oral	Ciddi veya dirençli hastalarda; iskelet toksisitesi; doğurganlık çağındaki kızlarda relatif kondrendike
Asitretin + prednizolon	Standart doz	Oral	Akut hastalık için
Siklosporin	1-3 mg/kg/gün, 2-4 hafta	Oral	Uzun süreli kullanımda retinoid, kortikosteroid veya metotreksattan yan etkileri daha az
Metotreksat	0,2-0,4 mg/kg/hf	Oral	2 yaş üstü çocuklarda
Etanersept	0,4 mg/kg haftada 2 kere, 2 ay	SK	Sınırlı veri bulunmakta fakat plak psoriasis olgularında güvenli
<b>2. Basamak tedaviler</b>			
Adalimumab	Haftada 40 mg	SK	-
İnfliksımab	Standart doz	İV	-
UVB	Standart doz	Topikal	Adjuvan tedavi olarak (12 yaş üzerinde)
İV: İntravenöz, SK: Subkütan, UVB: Ultraviyole B			

Metotreksat (0,2-0,4 mg/kg/hafta),

Etanersept (0,4 mg/kg/gün).

#### **Akut ve ciddi hastalıkta;**

Siklosporin (1-3 mg/kg/gün),

İnfliksımab (5 mg/kg 0., 2., 6. hafta ve eğer ihtiyaç olursa sonraki her 6-8 haftada bir kere).

Yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da siklosporin veya infliksımab ile ciddi hastalık kontrol altına alındıktan sonra diğer tedavilere geçilebilir.<sup>81</sup>

Siklosporin ile uzun süreli tedavi yan etkilerinden dolayı tavsiye edilmez. Asitretinin tedavisinin 3 yıl kontrasepsiyon gerektirmesi sebebiyle yerine seçilmiş olgularda isotretinoin verilebilir.<sup>9</sup>

Ayrıca mevcut tedavilere ilaveten adalimumab<sup>43</sup>, infliksimab ve metotreksat kombinasyonu<sup>31</sup> verilebilir.

### Yaygın Annüler Püstüler Psoriasis

Topikal kortikosteroid annüler PP'li çocuklar için etkili bir tedavi seçeneği olabilir.<sup>5</sup> Ek olarak, ıslak pansumanlar, yulafli banyolar deri lezyonlarının düzelmesinde faydalı olabilirler.

Vücut yüzey alanının yaygın olarak etkilendiği olgularda topikal tedavi yeterli olmayacağı için sistemik tedavi seçenekleri (oral retinoidler, dapson, metotreksat) tercih edilmelidir.<sup>5</sup>

### Gebe Kadınlar

Gebelerdeki PP (impetigo herpetiformis) tedavisinde ilk ve en etkili tedavi seçeneği, kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ile iletişim halinde gebeliğin sonlandırılmasıdır. En yaygın kabul gören birinci basamak tedavi seçeneği sistemik kortikosteroidlerdir. Diğer birinci basamak tedavi seçenekleri ise siklosporin, infliksimab, topikal kortikosteroid ve topikal kalsipotriendir. İkinci basamak tedaviler ise doğumu takiben ultraviyole B (UVB), PUVA tedavisidir. Tedaviye dirençli gebelerde ustekunimab alternatif tedavi seçeneği olabilir. Genel olarak biyolojik tedavilerin gebelik kategorisi B'dir.<sup>82</sup>

### Lokalize Püstüler Psoriasis

Tedavi yaklaşımı YPP'li hastalardan farklıdır. Genellikle topikal tedaviler 1. basamak tedavide kullanılır. Lokal tedavilere cevap vermeyen hastalarda sistemik tedaviler kullanılır.

### Hallopeau'nun Akrodermatitis Kontinüası (Tablo 3)

PP'nin nadir rastlanan, kronik ve lokalize formudur. Tedaviye cevabı genellikle kötüdür. Topikal kortikosteroid, topikal takrolimus, topikal kalsipotriol (tek ya da kombine), topikal meklorektamin hidroklorid, topikal florourasil, PUVA fotokemoterapisi, darbant UVB ve brakiterapi literatürde bildirilen lokal tedavilerdir.<sup>83-85</sup> Oral retinoidler, metotreksat, siklosporin, sistemik glukokortikoidler, metotreksat ve propiltiourasil, infliksimab, etanersept, ustekunimab, tosilizumab, sekukinumab ve anakinra sistemik tedavi seçenekleri arasında bildirilmiştir.<sup>82,86-92</sup>

### Birinci Basamak Tedavi Seçeneği

Güçlü topikal kortikosteroidlerdir. Günde 1-2 kere, 2-4 haftalık süreyle ve özellikle ilk haftalarda geceleri oklüzyon ile uygulama önerilir. Tedaviye cevap alınırsa uygulama sıklığı tolere edilebilen en az sayıya indirilir ve genellikle haftada 1-2 uygulama yeterli olur. Alternatif olarak bu tedavi topikal vitamin D analogları ve topikal potent

Tablo 3. Hallopeau'nun akrodermatitis kontinüası tedavi

İlaç	Doz	Yol	Not
<b>1. Basamak topikal</b>			
Oklüzyon altında kortikosteroid	Standart doz	Topikal	-
<b>2. Basamak topikal</b>			
Kalsipotriol	50 µg/gün yağ bazlı, günde 2 kere	Topikal	-
Fluorourasil	%5 krem	Topikal	Kestikten sonra rekürrens
Takrolimus	%0,03-0,1 krem/pomad; günde 2 kere, ilk 2 hafta gece dozu oklüzyon	Topikal	Minör rekürrens
<b>1. Basamak sistemik tedavi</b>			
Siklosporin	2,5-5 mg/kg/gün	Oral	-
Asitretin	45 mg/g, 35-40 mg/gün, 35 mg/gün	Oral	Olguya bağlı doz
Adalimumab	Standart doz	SK	-
Etanersept	Standart doz	SK	-
İnfliksımab	Standart doz	İV	-
Ustekinumab	Standart doz	SK	-
<b>2. Basamak sistemik tedavi</b>			
Kortikosteroid	Prednizolon 75 mg/gün-tek doz triamsinolon asetonid 60 mg, 1-2 hafta sonra doz tekrarı	İM	
Metotreksat	15-25 mg/hf	Oral	
Etretinat	20 mg/gün, doz yeterli gelmezse artır	Oral	
Banyo PUVA	24 tedavi	Topikal	
8-MOP + dar bant UVB	8-MOP uygulandıktan sonra dar bant UVB, haftada 2 kere	Topikal	
Dar bant UVB	Haftada 2 kere	Topikal	
<b>Diğer kombine tedaviler</b>			
İM: İntramüsküler, İV: İntravenöz, SK: Subkütan, UVB: Ultraviyole B, PUVA: Psoralen + UVA			

kortikosteroidlerle kombine olarak da yapılabilir ve etki elde edildikten sonra sadece vitamin D analogları ile tedaviye devam edilebilir.

Topikal tedaviye yetersizlik olduğunda adjuvan topikal kortikosteroidle birlikte, lokal fototerapi ya da sistemik tedavi tercih edilmelidir.

PUVA fotokemoterapisi, dar bant UVB, UVA1 Hallopeau'nun akrodermatitis kontinüası için etkili görünmektedir.<sup>82,85,86</sup> İlk basamak tedavide asitretin (0,5-1 mg/kg/gün) siklosporin ve metotreksat düşünülebilir. Bu geleneksel tedavilere cevap alınmadığında adalimumab, infliksimab, ustekinumab ve sekukinumab gibi biyolojik tedavilere geçiş düşünülebilir.<sup>93-96</sup>

## Palmoplantar Püstüler Psoriasis

Avuç içi-ayak tabanında sarı-kahverengi püstül ve skuamların gözlendiği PP'nin lokalize bir formu olabileceği gibi ayrı bir antite de olabilir. Tedavisi ayrı bir bölümde anlatılmaktadır.

## Özetle

YPP'nin tedavisinde temel hedef, hastalığın yaşamı tehdit edebilen ciddi komplikasyonlarını engellemek, sistemik belirtilerini ve deri bulgularını düzeltmektir. Tedavileri topikal, sistemik tedaviler ve fototerapilerdir. Çoğunlukla sistemik tedaviler tercih edilir. Topikal tedaviler sistemik tedavilere yardımcı olarak kullanılabilir.

YPP'li hastalar hastanede yatırılarak izleme ihtiyaç duyabilirler. Bu hastalarda hikaye (hastalığı tetikleyen ilaçların saptanması vb.) önemlidir. YPP'li hastalarda tedavi seçimi hastanın genel durumu ile yakından ilişkilidir. Görece stabil yetişkin hastalarda ilk tercih asitretin veya metotreksat iken; acil ve stabil olmayan hastalarda hızlı etkili siklosporin, infliksimab veya IL-17/23 inhibitörleri olabilir.

Yetişkin YPP'de PUVA, adalimumab, etanersept ve ustekinumab diğer tedavi seçenekleri olarak düşünülebilir.

Sistemik kortikosteroidler hızlı düzelmeye sağlasa da aynı zamanda hastalığın tetikleyicilerinden olduğundan özel durumlarda (gebe hastalar) tercih edilmelidir.

Çocuklarda YPP tedavisinde ilk basamakta asitretin, siklosporin, metotreksat, etanersept ve infliksimab düşünülebilir.

Hallopeau'nun akrodermatitis kontinüası lokalize PP'nin nadir bir formudur ve tedaviye oldukça dirençlidir. Güçlü potent kortikosteroidler ilk basamakta tercih edilebilir.

## Kaynaklar

1. Varman KM, Namias N, Schulman CI, Pizano LR. Acute generalized pustular psoriasis, von Zumbusch type, treated in the burn unit. A review of clinical features and new therapeutics. Burns. 2014;40:e35-9.

2. Allez M, Roux ME, Bertheau P, et al. Recurrent cholestatic jaundice associated with generalized pustular psoriasis: evidence for a neutrophilic cholangitis. *J Hepatol.* 2000;33:160-1.
3. Li SP, Tang WY, Lam WY, Wong SN. Renal failure and cholestatic jaundice as unusual complications of childhood pustular psoriasis. *Br J Dermatol.* 2000;143:1292-6.
4. Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, Nanu NM, Tey KE, Chew SF. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol.* 2014;53:676-84.
5. Liao PB, Rubinson R, Howard R, Sanchez G, Frieden IJ. Annular pustular psoriasis--most common form of pustular psoriasis in children: report of three cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:19-25.
6. Fujita H, Terui T, Hayama K, et al; Japanese Dermatological Association Guidelines Development Committee for the Guidelines for the Management and Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol.* 2018;45:1235-70.
7. Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, et al. Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. *J Dermatol.* 1999;26:141-9.
8. Moy RL, Kingston TP, Lowe NJ. Isotretinoin vs etretinate therapy in generalized pustular and chronic psoriasis. *Arch Dermatol.* 1985;121:1297-301.
9. Al-Shobaili H, Al-Khenaizan S. Childhood generalized pustular psoriasis: successful treatment with isotretinoin. *Pediatr Dermatol.* 2007;24:563-4.
10. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de Laar M. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:645-8.
11. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Liakouli V, Giacomelli R. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. *Clin Ther.* 2014;36:427-35.
12. Vena GA, Cassano N, Iannone F. Update on subcutaneous methotrexate for inflammatory arthritis and psoriasis. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;9:105-16.
13. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:824-37.
14. Al-Dabagh A, Davis SA, Kinney MA, Huang K, Feldman SR. The effect of folate supplementation on methotrexate efficacy and toxicity in psoriasis patients and folic acid use by dermatologists in the USA. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14:155-61.
15. Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:279-88.
16. Viguier M, Aubin F, Delaporte E, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor inhibitors in acute generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;148:1423-5.
17. Yamasaki K, Nakagawa H, Kubo Y, Ootaki K; Japanese Brodalumab Study Group. Efficacy and safety of brodalumab in patients with generalized pustular psoriasis and psoriatic erythroderma: results from a 52-week, open-label study. *Br J Dermatol.* 2017;176:741-51.
18. Imafuku S, Honma M, Okubo Y, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: A 52-week analysis from phase III open-label multicenter Japanese study. *J Dermatol.* 2016;43:1011-7.
19. Boehner A, Navarini AA, Eyerich K. Generalized pustular psoriasis - a model disease for specific targeted immunotherapy, systematic review. *Exp Dermatol.* 2018;27:1067-77.
20. Sano S, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H. Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic



- psoriasis: Efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study. *J Dermatol.* 2018;45:529-39.
21. Umezawa Y, Ozawa A, Kawasima T, et al. 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.
  22. Schmidt E, Wetter DA, Ferguson SB, Pittelkow MR. Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: the Mayo Clinic experience, 1998 to 2010. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:179-85.
  23. Almutairi D, Sheasgreen C, Weizman A, Alavi A. Generalized Pustular Psoriasis Induced by İnfliksımab in a Patient With Inflammatory Bowel Disease. *J Cutan Med Surg.* 2018;22:507-10.
  24. Smith N, Harms KL, Hines AC, et al. Acute treatment of generalized pustular psoriasis of von Zumbusch with single-dose infliximab. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:187-9.
  25. Vieira Serrão V, Martins A, Lopes MJ. İnfliksımab in recalcitrant generalized pustular arthropatic psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2008;18:71-3.
  26. Lewis TG, Tuchinda C, Lim HW, Wong HK. Life-threatening pustular and erythrodermic psoriasis responding to infliximab. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:546-8.
  27. Trent JT, Kerdel FA. Successful treatment of Von Zumbusch pustular psoriasis with infliximab. *J Cutan Med Surg.* 2004;8:224-8.
  28. Yawalkar N, Hunger RE. Successful treatment of recalcitrant palmoplantar pustular psoriasis with sequential use of infliksımab and adalimumab. *Dermatology.* 2009;218:79-83.
  29. Benoit S, Toksoy A, Bröcker EB, Gillitzer R, Goebeler M. Treatment of recalcitrant pustular psoriasis with infliximab: effective reduction of chemokine expression. *Br J Dermatol.* 2004;150:1009-12.
  30. Schmick K, Grabbe J. Recalcitrant, generalized pustular psoriasis: rapid and lasting therapeutic response to antitumour necrosis factor-alpha antibody (infliximab). *Br J Dermatol.* 2004;150:367.
  31. Barland C, Kerdel FA. Addition of low-dose methotrexate to infliksımab in the treatment of a patient with severe, recalcitrant pustular psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003;139:949-50.
  32. Sugiura K, Endo K, Akasaka T, Akiyama M. Successful treatment with infliksımab of sibling cases with generalized pustular psoriasis caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:2054-6.
  33. Torii H, Terui T, Matsukawa M, et al. Safety profiles and efficacy of infliksımab therapy in Japanese patients with plaque psoriasis with or without psoriatic arthritis, pustular psoriasis or psoriatic erythroderma: Results from the prospective post-marketing surveillance. *J Dermatol.* 2016;43:767-78.
  34. Kim HS, You HS, Cho HH, et al. Two cases of generalized pustular psoriasis: successful treatment with infliximab. *Ann Dermatol.* 2014;26:787-8.
  35. Tang MM, Spanou Z, Tang H, Schibler F, Pelivani N, Yawalkar N. Rapid downregulation of innate immune cells, interleukin-12 and interleukin-23 in generalized pustular psoriasis with infliksımab in combination with acitretin. *Dermatology.* 2012; 225:338-43.
  36. İmafuku S, Honma M, Okubo Y, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: A 52-week analysis from phase III open-label multicenter Japanese study. *J Dermatol.* 2016;43:1011-7.
  37. Polesie S, Lidholm AG. Secukinumab in the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis: A Case report. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:124-5.
  38. Cordoro KM, Ucmak D, Hitraya-Low M, Rosenblum MD, Liao W. Response to Interleukin (IL)-17 Inhibition in an Adolescent With Severe Manifestations of IL-36 Receptor Antagonist Deficiency (DITRA). *JAMA Dermatol.* 2017;153:106-8.
  39. Mugheddu C, Atzori L, Lappi A, Pau M, Murgia S, Rongioletti F. Successful Secukinumab treatment of generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:420-1.

40. Yeung J, Valbuena V. Successful use of secukinumab in pustular psoriasis. *JAAD Case Rep.* 2016;2:470-2.
41. Saeki H, Nakagawa H, Ishii T, et al. Efficacy and safety of open-label ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1148-55.
42. Hönigsmann H, Gschnait F, Konrad K, Wolff K. Photochemotherapy for pustular psoriasis (von Zumbusch). *Br J Dermatol.* 1977;97:119-26.
43. Callen JP, Jackson JH. Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent. *J Dermatolog Treat.* 2005;16:350-2.
44. Zangrilli A, Papoutsaki M, Talamonti M, Chimenti S. Long-term efficacy of adalimumab in generalized pustular psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2008;19:185-7.
45. Kimura U, Kinoshita A, Sekigawa I, Takamori K, Suga Y. Successful treatment with adalimumab in a patient with psoriatic arthritis and generalized pustular psoriasis. *J Dermatol.* 2012;39:1071-2.
46. Lo Schiavo A, Brancaccio G, Puca RV, Caccavale S. Etanercept in the treatment of generalized annular pustular psoriasis. *Ann Dermatol.* 2012;24:233-4.
47. Esposito M, Mazzotta A, Casciello C, Chimenti S. Etanercept at different dosages in the treatment of generalized pustular psoriasis: a case series. *Dermatology.* 2008;216:355-60.
48. Gkalpakiotis S, Arenberger P, Gkalpakioti P, et al. A case of acute generalized pustular psoriasis of von Zumbusch treated with adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:2063-4.
49. Daudén E, Santiago-et-Sánchez-Mateos D, Sotomayor-López E, García-Diez A. Ustekinumab: effective in a patient with severe recalcitrant generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol.* 2010;163:1346-7.
50. Arakawa A, Ruzicka T, Prinz JC. Therapeutic Efficacy of Interleukin 12/Interleukin 23 Blockade in Generalized Pustular Psoriasis Regardless of IL36RN Mutation Status. *JAMA Dermatol.* 2016;152:825-8.
51. Schnabel V, Broekaert SMC, Schön MP, Mössner R. Clearance of annular pustular psoriasis with ustekinumab. *Eur J Dermatol.* 2017;27:296-7.
52. Wenk KS, Claros JM, Ehrlich A. Flare of pustular psoriasis after initiating ustekinumab therapy. *J Dermatolog Treat.* 2012;23:212-4.
53. Gregoriou S, Kazakos C, Christofidou E, Kontochristopoulos G, Vakis G, Rigopoulos D. Pustular psoriasis development after initial ustekinumab administration in chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2011;21:104-5.
54. Benzaquen M, Flachaire B, Rouby F, Berbis P, Guis S. Paradoxical pustular psoriasis induced by ustekinumab in a patient with Crohn's disease-associated spondyloarthropathy. *Rheumatol Int.* 2018;38:1297-9.
55. Hay RA, Pan JY. Paradoxical flare of pustular psoriasis triggered by ustekinumab, which responded to adalimumab therapy. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39:751-2.
56. Vine K, Votava HJ, Smith BL. Generalized pustular psoriasis of Zambusch: case report of successful disease control with cyclosporine and etanercept. *Cutis.* 2012;90:132-6.
57. Skrabl-Baumgartner A, Weger W, Salmhofer W, Jahnel J. Childhood generalized pustular psoriasis: longtime remission with combined infliximab and methotrexate treatment. *Pediatr Dermatol.* 2015;32:e13-4.
58. Gallo E, Llamas-Velasco M, Daudén E, García-Diez A. Refractory generalized pustular psoriasis responsive to a combination of adalimumab and acitretin. *Int J Dermatol.* 2013;52:1610-1.
59. Kawakami H, Maeda T, Abe N, et al. Efficacy of adalimumab and methotrexate combination therapy on generalized pustular psoriasis patients unresponsive to infliximab monotherapy due to anti-infliximab antibody development. *J Dermatol.* 2015;42:94-5.
60. Kim BS, Jang HS, Jwa SW, et al. Generalized pustular psoriasis and hepatic dysfunction associated with oral terbinafine therapy. *J Korean Med Sci.* 2007;22:167-8.

61. Rodríguez García F, Fagundo González E, Cabrera-Paz R, et al. Generalized pustular psoriasis successfully treated with topical tacrolimus. *Br J Dermatol.* 2005;152:587-8.
62. Tobin AM, Langan SM, Collins P, Kirby B. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) following the use of calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment: a report of two cases. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:629-30.
63. Ricotti C, Kerdel FA. Subacute annular generalized pustular psoriasis treated with etanercept and cyclosporine combination. *J Drugs Dermatol.* 2007;6:738-40.
64. Augey F, Dissard C, Normand I, Daumont M. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) following iatrogenic hypocortisolism. *Eur J Dermatol.* 2004;14:415-7.
65. Georgala S, Rigopoulos D, Aroni K, Stratigos JT. Generalized pustular psoriasis precipitated by topical calcipotriol cream. *Int J Dermatol.* 1994;33:515-6.
66. Tamiya H, Fukai K, Moriwaki K, Ishii M. Generalized pustular psoriasis precipitated by topical calcipotriol ointment. *Int J Dermatol.* 2005;44:791-2.
67. Suzuki A, Haruna K, Mizuno Y, et al. Successful treatment of three cases of generalized pustular psoriasis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Ther Apher Dial.* 2012;16:445-8.
68. Fujisawa T, Moriya C, Shibuya Y, et al. Combination therapy of infliximab and granulocyte/monocyte adsorption apheresis for refractory pustular psoriasis with psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol.* 2013;93:364-5.
69. Furusawa K, Hasegawa T, Ikeda S. Immunosuppressant and infliximab-resistant generalized pustular psoriasis successfully treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Ther Apher Dial.* 2012;16:379-80.
70. Ikeda S, Takahashi H, Suga Y, et al. Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes in patients with generalized pustular psoriasis indicates a major role for neutrophils in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:609-17.
71. Fujisawa T, Murase K, Okumura Y, et al. Generalized pustular psoriasis successfully treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Ther Apher Dial.* 2011;15:374-8.
72. Fujisawa T, Suzuki S, Mizutani Y, et al. Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis for Generalized Pustular Psoriasis: Therapeutic Outcomes in Three Refractory Patients. *Ther Apher Dial.* 2015;19:336-41.
73. Sugiura K, Haruna K, Suga Y, Akiyama M. Generalized pustular psoriasis caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist successfully treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:1835-6.
74. Tominaga C, Yamamoto M, Imai Y, Yamanishi K. A Case of Old Age-Onset Generalized Pustular Psoriasis with a Deficiency of IL-36RN (DITRA) Treated by Granulocyte and Monocyte Apheresis. *Case Rep Dermatol.* 2015;7:29-35.
75. Viguier M, Guigue P, Pagès C, Smahi A, Bachelez H. Successful treatment of generalized pustular psoriasis with the interleukin-1-receptor antagonist Anakinra: lack of correlation with IL1RN mutations. *Ann Intern Med.* 2010;153:66-7.
76. Hüffmeier U, Wätzold M, Mohr J, Schön MP, Mössner R. Successful therapy with anakinra in a patient with generalized pustular psoriasis carrying IL36RN mutations. *Br J Dermatol.* 2014;170:202-4.
77. Skendros P, Papagoras C, Lefaki I, et al. Successful response in a case of severe pustular psoriasis after interleukin-1 $\beta$  inhibition. *Br J Dermatol.* 2017;176:212-5.
78. Ji YZ, Geng L, Ma XH, et al. Severe generalized pustular psoriasis treated with mycophenolate mofetil. *J Dermatol.* 2011;38:603-5.
79. Verma S, Thakur BK. Dramatic response to oral zinc in a case of subacute form of generalized pustular psoriasis. *Indian J Dermatol.* 2012;57:323-4.
80. Sheu JS, Divito SJ, Enamandram M, Merola JF. Dapsone Therapy for Pustular Psoriasis: Case Series and Review of the Literature. *Dermatology.* 2016;232:97-101.

81. Georgesen C, Wildman H, Wang X, Magro C. Pediatric pustular psoriasis responsive to cyclosporine bridged to etanercept: A treatment approach. *Dermatol Online J.* 2017;23:14-8.
82. Benjegerdes KE, Hyde K, Kivelevitch D, Mansouri B. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2016;12:131-44.
83. Pinard J, Vleugels RA, Kurtzman DJ, Devlin PM, Patel M. Novel Application of High-Dose-Rate Brachytherapy for Severe, Recalcitrant Acrodermatitis Continua of Hallopeau. *JAMA Dermatol.* 2017;153:331-2.
84. Sevrain M, Richard MA, Barnetche T, et al. Treatment for palmoplantar pustular psoriasis: systematic literature review, evidence-based recommendations and expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:13-6.
85. Su LN, Ren J, Cheng SM, Liu JL, Ding YF, Zhu NW. UVA1 vs. narrowband UVB phototherapy in the treatment of palmoplantar pustulosis: a pilot randomized controlled study. *Lasers Med Sci.* 2017;32:1819-23.
86. Di Costanzo L, Napolitano M, Patrino C, Cantelli M, Balato N. Acrodermatitis continua of Hallopeau (ACH): two cases successfully treated with adalimumab. *J Dermatolog Treat.* 2014;25:489-94.
87. Dini V, Barbanera S, Romanelli M. Efficacy of adalimumab for the treatment of refractory paediatric acrodermatitis continua of hallopeau. *Acta Derm Venereol.* 2013;93:588-9.
88. Lutz V, Lipsker D. Acitretin- and tumor necrosis factor inhibitor-resistant acrodermatitis continua of hallopeau responsive to the interleukin 1 receptor antagonist anakinra. *Arch Dermatol.* 2012;148:297-9.
89. Silpa-archa N, Wongpraparut C. A recalcitrant acrodermatitis continua of Hallopeau successfully treated with etanercept. *J Med Assoc Thai.* 2011;94:1154-7.
90. Bertelsen T, Kragballe K, Johansen C, Iversen L. Efficacy of ustekinumab in palmoplantar pustulosis and palmoplantar pustular psoriasis. *Int J Dermatol.* 2014;53:e464-6.
91. Jayasekera P, Parslew R, Al-Sharqi A. A case of tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitor- and rituximab-induced plantar pustular psoriasis that completely resolved with tocilizumab. *Br J Dermatol.* 2014;171:1546-9.
92. Muggli D, Maul JT, Anzengruber F, Fopp MW, Navarini AA. Secukinumab for Acrodermatitis Continua of Hallopeau. *JAMA Dermatol.* 2017;153:336-7.
93. Baron JA. Acrodermatitis of Hallopeau and erosive oral mucositis successfully treated with secukinumab. *JAAD Case Rep.* 2017;3:215-8.
94. Morales-Múnica C, Vilarrasa E, Puig L. Efficacy of ustekinumab in refractory palmoplantar pustular psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013;168:820-4.
95. Buder V, Herberger K, Jacobi A, Augustin M, Radtke MA. Ustekinumab in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis - a case series of nine patients. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14:1108-13.
96. AdıŖen E, Özer İ, Temel B, Güner MA. Ustekinumab for the treatment of acrodermatitis continua of Hallopeau refractory to anti-TNF agents. *Dermatol Ther.* 2017;30:1-4.

## TEDAVİ

## H. TIRNAK PSORİASİSİNDE TEDAVİ

## PELİN DOĞA ÜSTÜNER

Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Florence Nightingale Hastanesi,  
Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tırnak tutulum şiddetini belirlemek tırnak psoriasisinin tedavisinde son derece önemlidir. Klinik pratikte tutulum olan tırnak sayısının belirlenmesi, ilişkili diğer semptomların varlığı (artrit ya da atralji), fonksiyonel kayıp derecesi psoriyatik tırnak şiddetini değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır.<sup>1</sup> Her ne kadar pratikte nadir olarak kullanılsa da tırnak psoriasisinde tedavi alternatiflerini inceleyen klinik çalışmalarda psoriyatik tırnak şiddetini ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için Tırnak Şiddet İndeksi (NAPŞİ) skorlaması kullanılmaktadır.<sup>2</sup> Buna göre tırnak matriks bulguları; 1-Çukurcuklanma, 2-Beyazlık, 3-Lunulada kırmızı leke, 4-Tırnak plağında ufalanma, tırnak yatak bulguları ise 1-Onikoliz, 2-Kıymık benzeri kanama, 3-Yağ lekesi, 4-Tırnak yatağı hiperkeratozu olarak tanımlanmaktadır. Her 1 tırnak dörde ayrılmakta ve her bir kadranda tırnak yatak tutulumu varlığında +1 puan, tırnak matriks tutulum varlığında +1 puan almakta ve dört ayrı tırnak kadrantındaki skorlar toplanarak tırnak NAPŞİ skoru belirlenmektedir. Şiddet düzeyine bakılmada her bir bulgu, var olduğu kadrant sayısına göre 0-4 arasında skorlanır. Tüm tırnaklardaki bulguların skorları toplamı NAPŞİ skorunu vermektedir.<sup>2</sup> Böylelikle her bir tırnak için maksimum NAPŞİ skoru 8'dir. Buna göre tüm el ve ayak tırnakları için 20 tırnaktaki toplam maksimum NAPŞİ skoru ise 160 olmaktadır.<sup>2</sup> Tırnak psoriasisinde tırnaktaki klinik iyileşmeyi daha hassas ve doğru şekilde değerlendirebilmek amacıyla NAPŞİ'den geliştirilen Modifiye NAPŞİ'de, NAPŞİ'den farklı olarak pitting bulgusu sayısına göre skorlanırken (1-10 arası=1, 11-49=2, 50 ve üzeri=2), ufalanma, onikoliz ve yağ damlası bulguları tutulum alanı yüzdesine göre skorlanmaktadır.<sup>3</sup> Modifiye hedef NAPŞİ olarak adlandırılan diğer yöntemde yalnızca tek bir hedef tırnaktaki değişimler hesaplanmaktadır.<sup>3</sup> Buna göre hedef tırnağın her bir kadrantında skorlama 0-3 arasında yapılmaktadır ve toplam skor 12'dir.<sup>3</sup>

## Genel Yaklaşımlar

Psoriyatik tırnak tedavisinde tırnak plağının yavaş uzaması nedeniyle uzun süreli tedavi gereksinimi ve klinik iyileşmede bazen gecikmeler olabileceğinden her şeyden önce hasta eğitimi ve tedavi uyumu çok önemlidir. Tedavi sonucunda klinik iyileşmenin tam olmayabileceği hastaya açıklanarak hastalarda mümkün olan gerçekçi tedavi beklentileri belirlenmelidir. El ve ayak bakımı, manikür ve tırnak yeme gibi travmalardan kaçınma, suyla maruziyet sırasında koruyucu eldiven kullanımı, periungal bölge ve tırnakların yıkama sonrası kurulanması, düzenli olarak tırnak kesimi ve nemlendirici kullanımı hastalara tedavi öncesinde mutlaka önerilmelidir.<sup>4</sup> Onikoliz varlığında, uygun tırnak kesimi travmatik nedenlerle tırnağın daha fazla tırnak yatağından ayrılma riskini azaltacağından ve topikal tedavi ajanlarının hiponüsiyundan penetrasyonunu kolaylaştıracağından çok önemlidir.<sup>4</sup> Tedavi yanıtını değerlendirmede tedavi öncesinde ve her vizitte alınan klinik fotoğraflama unutulmamalıdır.

Tırnak psoriasis olan hastalarda kutan psoriasis varlığı araştırılmalı ve anogenital bölgeyi de içeren tüm vücut deri muayenesi yapılmalıdır.<sup>4</sup> Onikoliz, subungal hiperkeratoz, splinter hemoraji, somon lekeleri gibi tırnak yatak bulguları ve lökonishi, pitting, kırmızı lunula ve onikoreksiz gibi tırnak matriks bulguları tedavi öncesinde mutlaka araştırılmalıdır.<sup>1,5</sup> Psoriyatik artriti olan hastalarda %80 oranında psoriyatik tırnak varlığı nedeniyle, tırnak psoriasis olan hastalar mutlaka psoriyatik artriti varlığı açısından da sorgulanmalıdır.<sup>1,4</sup> Distal interfalangeal eklem yerlerinde şişlik, ödem, hassasiyet, daktilit (distal parmak kısmında diffüz şişlik ya da ödem) gibi bulgular psoriyatik artriti açısından ip ucu vermektedir.<sup>6</sup> Psoriyatik tırnak onikomikoz ile sıklıkla karışabileceğinden ve bazı durumlarda beraber görülebildiğinden tedavi öncesi mutlaka KOH ile tırnaktan nativ inceleme ya da tırnak mantar kültürü yapılmalıdır.<sup>7</sup> Çünkü psoriyatik tırnaklarda sekonder fungal infeksiyonlar için predispozisyon söz konusudur.<sup>7</sup>

## Tedavi

### Hafif Tırnak Psoriasisinde Tedavi

Bir ya da iki tırnak tutulumu olan, hafif şiddetli tırnak psoriasis olan ve eşlik eden semptomları ya da fonksiyonel kaybı olmayan hastalarda topikal tedavi ilk tedavi tercihidir.<sup>1,4,8</sup> Topikal tedavi bazı hastalarda etkili olarak, sistemik antipsoriyatik ilaçların yan etkilerinden hastayı korusa da bazen yetersiz kalmaktadır ve bu konuda literatürde sınırlı sayıda randomize klinik çalışma bulunmaktadır. Sistemik tedavi, topikal tedaviye yanıtız olgularda ya da daha yaygın tırnak tutulumu olan olgularda endikedir.<sup>8</sup> Birçok sistemik antipsoriyatik tedavi tırnak psoriasisinde de etkili olabileceğinden, hafif şiddette tırnak ve deri tutulumu gibi diğer nedenlerle sistemik tedavi alan olgularda eş zamanlı olarak tırnak bulgularında da gerileme olabileceği unutulmamalıdır.

Hafif şiddetli tırnak psoriasisli olan olgularda ilk tercih topikal kortikosteroid ile monoterapi, topikal vitamin D analogu ile monoterapi ve topikal kortikosteroid ve vitamin D analogu ile kombinasyon tedavileridir.<sup>8,9</sup>

### Topikal Kortikosteroid ve Topikal Vitamin D Analogları

Topikal kortikosteroidler, topikal vitamin D analogları (örneğin; kalsipotrien) ve bu iki tedavinin kombinasyonu hafif şiddetli psoriyatik tırnaklarda ilk seçeneklerdir.<sup>9</sup> Bu tedavinin temel avantajları vitamin D'nin immünomodülatuar ve antiproliferatif etkileri, kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkileridir.<sup>10</sup> Topikal kombinasyon tedavisinin monoterapiye oranla daha başarılı sonuçlar verdiği düşünülmektedir.<sup>11</sup> Topikal kalsipotriol veya topikal kortikosteroid monoterapi veya topikal kalsipotriol/topikal kortikosteroid kombinasyon tedavilerinin etkinliklerini araştıran plasebo kontrollü randomize çalışmalar yetersizdir. El tırnaklarında tırnak psoriasisli olan 40 yetişkin hastada randomize olarak %0,005 kalsipotriol/%0,05 betametazon dipropiyonat merhem günde 1 kez ya da %0,005 kalsipotriol merhemi günde iki kez olmak üzere 12 hafta süresince uygulanmıştır.<sup>11</sup> On iki haftalık tedavi süresi sonunda, araştırmacının global değerlendirmesine göre en az orta dereceli klinik iyileşme; kalsipotriol/betametazon dipropiyonat kullanan grupta %53 oranında (15 hastanın sekizinde) görülürken, kalsipotriol grubunda %53 (17 hastanın dokuzunda) oranında bulunmuştur. Her iki grupta da NAPŞİ skorları benzer oranda azalmıştır.<sup>11</sup>

Yirmi dokuz el tırnağı ve 44 ayak tırnağı üzerinde her iki tedavinin de subungal hiperkeratozu azalttığı gösterilmiştir. Tedavinin üçüncü ayında el tırnaklarında subungal hiperkeratoz bulgusundaki azalma kalsipotriol ve betametazon/salisilik asit tedavileri alan hastalarda sırasıyla %26 ve %30 olarak rapor edilmiştir.<sup>12</sup> Ayak tırnaklarındaki subungal hiperkeratozdaki azalma ise sırasıyla her iki grupta %20 ve %23 olarak bildirilmiştir.<sup>12</sup> Ancak her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna ek olarak bazı kontrolsüz çalışmalar ve olgu serilerinde günde 1 kez kalsipotriol/betametazon merhem, hafta içi kalsipotriol ile haftasonu klobetazol tedavi kombinasyonu ve günde iki kez topikal kalsipotriol monoterapilerinin etkinlikleri rapor edilmiştir.<sup>11,13</sup>

Günde iki kez %0,005 topikal kalsipotriol merhem veya yüksek potensli (grup 1) topikal kortikosteroid ve topikal kalsipotriol ve yüksek potensli kortikosteroid (betametazon dipropiyonat) içeren kombinasyon merheminin günde 1 kez uygulaması hafif şiddetli tırnak psoriasisinde uygun tedavi rejimleridir.<sup>4,8,11</sup> Kombinasyon ürününün bir diğer alternatifi ise günde bir kez topikal kalsipotriol ve ek olarak güçlü (grup 1 veya 2) kortikosteroid uygulamalarıdır.<sup>8,11</sup>

Hastalar topikal tedaviyi tırnak plağına, hiponışyum ve proksimal ile lateral tırnak kıvrımlarına ince tabaka halinde uygulamalıdır.<sup>4,14</sup> El tırnak psoriasisli bulunan ve

günde bir kez topikal tedavi verilen hastalar topikal ürünün tırnakta kalması açısından tedaviyi hemen yatma zamanı öncesi uygulamalıdır.<sup>4,14</sup> Oklüziv tedavi ise topikal ürünün absorpsiyonunu artıracığından özellikle önerilmektedir.<sup>14</sup> İlk tedavi kürü 3 aylık tedaviyi takiben klinik incelemeden ibarettir. Eğer 3–6 ay içerisinde klinik yanıt alınmaz ise ikinci basamak tedavi seçeneklerine geçilmelidir.<sup>8</sup>

Topikal kalsipotriol ve kortikosteroidler genellikle çok iyi tolere edilmektedir.<sup>10–13</sup> Kutanöz atrofi özellikle oklüzyon sonrası topikal kortikosteroidlerin iyi bilinen bir yan etkisidir.<sup>15</sup> Tırnak psoriasisinde topikal tedaviye bağlı sistemik yan etkiler sınırlı bir uygulama alanı dolayısıyla beklenmemektedir.

## İkinci Basamak Tedavi

Kutan psoriasis tedavisinde kullanılan topikal takrolimus ve topikal tazoretenin tırnak psoriasisinde etkili olduğunu gösterir sınırlı sayıda veri bulunmaktadır.<sup>16,17</sup> Her iki tedavide de iyileşme bulguları tedavinin ilk üçüncü ile altıncı aylarında beklenmektedir.<sup>16,17</sup>

## Topikal Takrolimus

Takrolimus antijen spesifik T-hücre aktivitesi ve proinflamatuvar sitokin üretimini azaltarak etki eden steroid olmayan bir topikal kalsinörin inhibitörüdür.<sup>16</sup> Topikal takrolimusun kullanımını destekleyen küçük bir açık uçlu çalışmada 21 el tırnak psoriasis olan hastanın randomize olarak bir elinin tırnak kıvrımlarına günde bir kez %0,1 takrolimus uygulanırken, diğer eline ise tedavi verilmemiştir.<sup>16</sup> On iki hafta sonrasında ortalama tek el NAPŞİ skorlarındaki başlangıcına oranla takrolimus grubunda (23'den 10'a gerilemiş) tedavisiz gruba oranla (19'dan 16'ya gerilemiş) anlamlı oranda daha fazla olarak bulunmuştur. Bu çalışmada yalnızca bir hasta tedaviyi akut paronişi gelişimi nedeniyle dokuz hafta sonra kesmiştir.<sup>16</sup>

## Topikal Tazaroten

Tazaroten tırnak psoriasisinde klinik iyileşme sağlayabilen üçüncü kuşak bir topikal retinoiddir.<sup>17</sup> El tırnak psoriasis bulunan 31 hastayı içeren taşıyıcı kontrollü, randomize bir çalışmada %0,1 tazoreten jelin geceleri günde bir kez oklüzyonlu ya da oklüzionsuz 24 hafta süresince kullanımı onikoliz bulgusunda plaseboya oranla orta derecede ancak daha fazla oranda azalma sağlamıştır.<sup>18</sup> Tazoreten ayrıca oklüzyon altında kullanıldığında tırnak pittinginde de azalma sağlamıştır.<sup>18</sup> Buna ek olarak diğer bir çalışmada 46 hasta randomize olarak %0,1 tazoreten krem ile geceleri kapama veya %0,05 klobetazol propionat kremi aynı rejim halinde kullanmışlardır.<sup>19</sup> Sonuç olarak her iki tedavide de pitting, onikoliz, hiperkeratoz ve salmon lekelerinde ve NAPŞİ skorlarında azalma bildirilmiştir.<sup>19</sup> Ancak, 14 hasta çalışmayı tamamlamadan



tedaviyi bırakmışlardır. Çalışma dışı kalan bu hastaların 10'unda acil bir sistemik tedavi gereksinimi olmuştur.<sup>19</sup>

Tazaroten %0,1 jel ya da krem genellikle günde bir kez tırnak plağı ve periungal deriye uygulanmaktadır.<sup>17</sup> Oklüziv bir örtü genellikle kullanılmaktadır. Tedavi her ne kadar genelde iyi tolere edilse de uzun süreli oklüzyon altında kullanımında deride kızarıklık ve irritasyon görülebilmektedir.<sup>18</sup> Periungal piyojenik granülom ise nadir bir komplikasyonu olabilir.<sup>20</sup>

## Dirençli Olgular

Hafif şiddetli tırnak tutulumu olan ve topikal tedavilere yanıtız hastalar orta ve şiddetli tırnak psoriasis olan hastalarda kullanılan sistemik tedavilerden fayda görebilmektedir.<sup>1,8</sup> Ancak, daha agresif bir tedavinin riskleri ve faydaları çok dikkatli ele alınmalıdır.

## Orta ve Şiddetli Tırnak Psoriasis

İki tırnaktan daha fazla tutulum gösteren belirgin tırnak distrofisi ya da anlamlı klinik semptomlar veya fonksiyon kayıpları olan tırnak psoriasis olarak tanımlanmaktadır.<sup>4</sup>

## Birinci Basamak Tedavi

Biyolojik ile sistemik tedavi orta-şiddetli tırnak psoriasisinde ilk basamak tercih edilen tedavidir.<sup>8,21</sup> Yüksek kalitede kanıtlar tırnak psoriasis tedavisinde biyolojik tedaviyi araştıran çalışmalara aittir.

## Biyolojik Tümör Nekroz Edici Faktör- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) İnhibitörleri

Kutan psoriasis ve psoriyatik artrit tedavisinde kullanılan TNF- $\alpha$  inhibitörleri psoriyatik tırnak için de etkilidir.<sup>21</sup> Adalimumab,<sup>22-25</sup> etanersept,<sup>26,27</sup> infliksimab,<sup>28-30</sup> sertolizumab pegol<sup>31</sup> ve golimumab<sup>32,33</sup> gibi biyolojiklerin hepsi psoriyatik tırnak hastalığında orta ya da ileri derecede etkili olarak bulunmuştur.

TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin tırnak psoriasisinde etkinliklerini karşılaştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.<sup>33-35</sup> Bu tedavilerin birbirlerine göreceli etkinliğini kanıtlamak için ek çalışmalar gerekmektedir. Farklı TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin karşılaştırmalı etkinlikleri net olmadığından spesifik bir TNF- $\alpha$  inhibitörünün seçimi tedavi ulaşılabilirliği, tedavi maliyeti, klinisyenin bu seçeneklerle olan deneyimi, hasta tercihi ve kontrendikasyonlara dayanmaktadır.<sup>1,8,21</sup> Psoriasisın diğer bulgularının varlığı da tedavi seçimini etkilemektedir.<sup>1,21</sup>

TNF- $\alpha$  inhibitörleri intravenöz infüzyon ile uygulanan infliksimab haricinde subkutanöz enjeksiyon halinde verilmektedir.<sup>21,28</sup> Tırnak psoriasis için optimal dozun

belirlenmesinde ek çalışmalar gerekmektedir, ancak tırnak psoriasisinde kullanılan biyolojik ilaçların dozları genel olarak kutan psoriasis veya psoriyatik artrit tedavisinde kullanılan biyolojik dozları ile benzerdir.<sup>21,33,34</sup> TNF- $\alpha$  inhibitör tedavisine ilk yanıt sıklıkla tedavinin ilk birkaç ayı içinde belirlemektedir.<sup>33</sup> Ancak tırnak hastalığının remisyonu için uzun dönem tedavi gerekli olabilmektedir.<sup>33</sup> İyileşme göstermeyen olgularda en iyi tedavi yaklaşımını belirleyen veriler halen yetersizdir. Belirli bir tedavi ajanı ile tedaviye yanısızlık durumunda alternatif bir diğer TNF- $\alpha$  inhibitörü ile tedavi tedavisi başlanabilir.<sup>36</sup>

**Adalimumab:** On altı haftalık randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada (n=72) orta ve şiddetli el ayak plak psoriasisinde 80 mg adalimumab yükleme dozunu takiben, 40 mg her iki haftada bir adalimumab tedavisi subkutanöz olarak 1-15 hafta süresince kullanılmıştır.<sup>23</sup> Tırnak psoriasisindeki etkileri ek olarak araştırılmıştır. On altı hafta sonunda, hedef el tırnaklarındaki NAPŞİ skorundaki ortalama iyileşme yüzdesi adalimumab tedavisi alan hastalarda plasebo grubundaki hastalara oranla anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %50 ve %8).<sup>22</sup> Diğer bir 217 orta-şiddetli plak psoriasis ve orta-şiddetli tırnak psoriasis olan hastanın dahil olduğu faz 3 randomize çalışmada hastalar 26 hafta süresince 80 mg adalimumab yüklemeyi takiben iki haftada bir 40 mg adalimumab ya da plasebo tedavisi almışlardır.<sup>34</sup> Modifiye NAPŞİ skorunda tedavi öncesine oranla  $\geq$ %75 klinik iyileşme adalimumab tedavisi alan grupta plaseboya oranla anlamlı oranda daha fazla bulunmuştur (sırasıyla %47 ve %3).<sup>34</sup>

**Etanersept:** Açık uçlu, doz karşılaştırmalı 24 haftalık randomize bir çalışmada (n=72) orta ve şiddetli plak tip psoriasis olan ve daha önce en az bir sistemik tedaviye yanıt vermemiş tırnak psoriasis olan hastalarda etanersept tedavisinin farklı dozlarda etkinliği araştırılmıştır. On iki hafta süresince 50 mg haftada iki kez etanersepti takiben 12 haftalık haftada bir 50 mg etanersept tedavisi ile 24 hafta süresince haftada 1 50 mg etanersept rejimlerinin ikisi de etkin olarak saptanmıştır.<sup>26</sup> Ortalama hedef tırnak NAPŞİ skorları haftada 2/haftada 1 grubunda ve haftada 1 grubunda benzer oranda azalmıştır.

**İnfliksımab:** Orta-şiddetli plak psoriasis olan hastalarda infliksımabın tırnak psoriasisindeki etkisi 50 haftalık randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada araştırılmıştır.<sup>28</sup> Hastalar randomize olarak infliksımab (5 mg/kg 0., 2., ve 6. haftalarda ve takiben her 8 haftada bir) ya da plasebo tedavi 22 hafta süresince ve takiben 24. haftaya kadar yalnızca plasebo olarak karşılaştırılmışlardır. Tırnak psoriasis olan 305 hastanın analizinde 24. haftada ortalama NAPŞİ skorlarında infliksımab grubunda %57 oranında azalma görülürken, plasebo grubunda NAPŞİ skorunda %4 oranında artış kaydedilmiştir.<sup>28</sup>

**Sertolizumab pegol:** Sertolizumab pegolün tırnak psoriasisindeki yararı psoriyatik artritli hastalardaki bulgu ve semptomlarda sertolizumab pegolün etkinliğini inceleyen

plasebo kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir.<sup>31</sup> Hastalar randomize olarak 0., 2., ve 4. haftalarda 400 mg sertolizumab pegol yükleme dozunu takiben her 2 haftada bir, 400 mg, her 4 haftada 1 verilen 400 mg veya plasebo olmak üzere üç farklı tedavi grubuna ayrılmıştır.<sup>31</sup> Tırnak psoriasisindeki etkileri karşılaştırıldığında 24. haftada 400 mg/4 hf ve 200 mg/2 hf alan gruptaki hedef tırnak modifiye NAPŞİ skorundaki düzelme plaseboya oranla daha yüksek bulunmuştur.

**Golimumab:** Randomize olarak her 4 haftada 1, 100 mg golimumab, 50 mg golimumab veya plasebo tedavi alan psoriyatik artritli hastaların bulunduğu bir çalışmada 24. haftada ortalama hedef tırnak NAPŞİ skorundaki iyileşme yüzdesi 100 mg grubunda; %54, 50 mg grubunda %33 ve plasebo grubunda ise %0 olarak bildirilmiştir.<sup>32</sup>

**Ustekinumab:** Ustekinumab kutan psoriasis, psoriyatik artrit ve tırnak psoriasisinde etkilidir.<sup>35,36</sup> Tırnak psoriasisini bulanan 545 hastalık randomize bir çalışmada 45 mg, 90 mg ve plasebo tedavi başlangıcından 12 hafta sonra NAPŞİ skorları anlamlı oranda azalma ve klinik iyileşme görülmüştür.<sup>36</sup> NAPŞİ skorlarındaki iyileşme yüzdeleri 45 mg, 90 mg ve plasebo için sırasıyla %26,7, %24,9 ve %11,8 olarak bulunmuştur.<sup>36</sup> On iki haftadan sonra ustekinimab tedavisine devam eden hastalarda tırnak psoriasisinde klinik iyileşme artarak devam etmiştir ve 24. haftada NAPŞİ skorlarında %50 oranında azalma olduğu görülmüştür.<sup>36</sup>

Subkütan enjeksiyon olarak hastalarca kendi kendine uygulanmaktadır.<sup>35,36</sup> Klinik iyileşme sıklıkla 3 ay içinde belirgin olmaktadır.<sup>36</sup> Tırnak psoriasisini için önerilen doz yetişkinlerde psoriasis tedavisinde kullanılan doz ile aynıdır.<sup>36</sup> 100 kg'nin altındaki hastalarda başlangıçta uygulanan 45 mg ve 4 hafta sonra uygulanan 45 mg dozları takiben daha sonra her 12 haftada (3 ayda) bir 45 mg olmak üzere kullanılmaktadır.<sup>36</sup> 100 kg üzerindeki hastalarda verilen başlangıç ve 4 hafta sonraki 90 mg'lik dozları takiben daha sonra 12 haftada 1 90 mg olacak şekildedir.<sup>36</sup> TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile tırnak hastalığının remisyonunun idamesi için devamlı tedavi rejimi gerekli olabilmektedir.<sup>21</sup> Potansiyel yan etkisi artmış enfeksiyon riskidir.<sup>35</sup>

## İkinci Basamak Tedavi

Biyolojik tedavi orta-şiddetli tırnak psoriasisinde en etkili tedavi olarak bilinmektedir.<sup>21,33</sup> Ancak, birçok faktör (örneğin; maliyeti, hasta tercihi, kontrendikasyonlar) diğer alternatif tedavilerin kullanım ihtiyacına yol açabilmektedir.<sup>8,21,33</sup> Biyolojik tedavileri almayacak olan hastalarda alternatif tedaviler, metotresat, apremilast ve topikal ilaçlar, intralezyonel kortikosteroidler ve atımlı boya lazeri gibi lokal tedavileri içermektedir.<sup>37-40</sup> Ancak, deneyimlerimize göre lokal tedaviler sistemik biyolojik tedavilere adjuvan olarak kullanılan en etkili tedavilerdir.<sup>33</sup>

**Metotreksat:** Maliyet, ulaşılabilirlik, kontrendikasyon gibi nedenlerle biyolojik tedavi alamayacak olan hastalar için oral tedavi seçeneklerinden biridir.<sup>37</sup> Randomize çalışmalarda metotreksat tedavisi sonrası tırnak psoriasisinde orta dereceli iyileşme olduğu gösterilmiştir.<sup>37</sup> Metotreksat sıklıkla oral, intramuskular ya da subkütan olarak uygulanmaktadır.<sup>41</sup> Yetişkinlerde önerilen dozu haftalık bir kerede 7,5 mg-25 mg dozları arasındadır.<sup>41</sup> Metotreksatın yan etkileri gastrointestinal toksite, hepatotoksite, hematolojik toksite ve pulmoner toksitedir.<sup>41</sup> Tedavi süresince hematolojik ve karaciğer enzim anormalliklerinin monitörizasyonu gereklidir. Metotreksat teratojeniktir ve gebelik sırasında kesinlikle alınmamalıdır.<sup>41</sup>

**Apremilast:** Plak psoriasis tedavisinde kullanılan bir oral fosfodiesteraz-4 inhibitörüdür.<sup>38</sup> Orta-şiddetli plak psoriasisde apremilastın etkinliğini inceleyen iki benzer faz 3, randomize, plasebo-kontrollü çalışma (ESTEEM 1 ve ESTEEM 2) apremilastın tırnak psoriasisini iyileştirdiğini göstermiştir.<sup>42,43</sup> Orta-şiddetli plak psoriasisli toplamda 1.255 hastayı kapsayan çalışmalarda hastalar apremilast (30 mg günde 2 kez) veya plasebo 2:1 oranlarında olmak üzere iki gruba randomize olarak ayrılmıştır.<sup>42</sup> Yaklaşık olarak çalışma hastalarının üçte ikisinde eşlik eden tırnak tutulumu bulunmaktadır. On altıncı haftada ESTEEM 1 çalışmasında apremilast grubunda %23 oranında ortalama hedef tırnak NAPŞİ skorunda azalma görülürken, buna karşılık plasebo grubunda %7 oranında artış saptanmıştır.<sup>42</sup> Buna ek olarak, ESTEEM 2 çalışmasında 16. haftada hedef tırnak NAPŞİ skorlarında apremilast ve plasebo gruplarında sırasıyla %29 ve %7 oranlarında azalmalar kaydedilmiştir.<sup>42</sup> Tırnak psoriasis bakımından hastaların başlangıçta randomize edilmemiş olması çalışmaların sınırlılıkları arasındadır.<sup>42</sup>

Apremilast ilaca bağlı diyare riskini azaltmak amacıyla doz titrasyon tarifesine göre uygulanmaktadır.<sup>38</sup> Diğer yan etkileri; bulantı, üst solunum yolu infeksiyonu, baş ağrısı ve kilo kaybıdır. Depresyon riskinde hafif bir artış bulunmaktadır.<sup>38</sup>

**Topikal tedavi:** Topikal tazoretan, kalsipotriol, güçlü topikal kortikosteroidler gibi tedaviler hafif şiddetli psoriyatik tırnak tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır.<sup>16,17,39</sup> Topikal takrolimus orta ve şiddetli psoriyatik tırnak tedavisinde sınırlı etkiye sahiptir.<sup>16</sup> Klinik deneyimlere göre bu topikal ajanlar sistemik tedaviye adjuvan olarak kullanıldıklarında daha etkin ve faydalı olmaktadır.<sup>8</sup> Tedavi rejimleri hafif şiddetli psoriyatik tırnak tedavisinde kullanılan rejimlere benzerdir.

**İntralezyonel kortikosteroidler:** Açık uçlu çalışmalarda intralezyonel kortikosteroid tedavisinin psoriyatik tırnak distrofilerinin, özellikle tırnak matriks anormalliklerinin tedavisinde orta derecede etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>43</sup> Her ne kadar intralezyonel kortikosteroidler bu endikasyonda uzun zamandır kullanılıyor olsa da etkinlik verileri oldukça sınırlıdır. Randomize klinik çalışmalar yoktur. İntralezyonel kortikosteroid enjeksiyonlarının etkinliği doz miktarı ve uygulama sıklığına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.<sup>43</sup> Tipik olarak 0,05-0,3 mL triamsinolon asetonid (2,5-10 mg/mL)

30-gauge iğne ile proksimal tırnak kıvrımındaki birden fazla noktaya aylık aralıklarla 5 ay süresince enjekte edilmektedir.<sup>43</sup> Daha önce, de Berker<sup>14</sup>, tırnak yatak ve matriks bulguları varlığında önerilen tırnak matriksine intralezyonel kortikosteroid uygulanmasını kendi modifiye tekniği ile yayınlamıştır. İlk klinik iyileşme bulguları sıklıkla ilk 3 ay süresince belirgin olmaktadır.<sup>43</sup> İntralezyonel kortikosteroid enjeksiyonunun ana dezavantajı; ağırlı olması ve uygulamanın genellikle iyi tolere edilememesidir.<sup>44</sup> Ancak iğnesiz enjektör kullanımı intralezyonel enjeksiyondaki ağrıyı azaltabilmektedir. İğnesiz enjektörlerle kortikosteroid tedavisi ile tırnak psoriasisinde iyileşme bazı açık çalışmalarda daha önce rapor edilmiştir.<sup>44</sup>

### Atımlı Boya Lazeri

595 nm atımlı boya lazeri psoriyatik tırnak tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>40</sup> Randomize sağ-sol el karşılaştırmalı bir çalışmada bilateral el tırnak psoriasisli olan 20 hastada iki farklı atımlı boya lazer ayarları (6 ve 0,45 ms atım süreleri) karşılaştırılmıştır ve her iki rejimde de NAPŞİ skorlarında benzer ve istatistiksel olarak anlamlı azalmalar kaydedilmiştir.<sup>45</sup> Atımlı boya lazeri 6 ay süresince ayda bir kez uygulanmaktadır.<sup>40,45</sup> İyileşme bulguları ilk birkaç tedavide görülmektedir.<sup>40,45</sup>

Atımlı boya lazerinin yan etkileri; peteşi, geçici hiperpigmentasyon, orta-şiddetli ağrı ve yanma hissidir.<sup>45</sup> Uzun atım süreleri daha fazla etkinlik göstermemektedir ve hatta daha fazla yan etkilere yol açabilmektedir.<sup>45</sup> Tedavinin tamamlanmasından sonra hastalarda relaps görülebilmekte veya 15 ay ya da daha fazla süreyle klinik remisyon izlenebilmektedir.<sup>45</sup>

### Ek Tedaviler

Birçok diğer tedavi alternatifi tırnak psoriasisini iyileştirebilmektedir. Ancak bu seçeneklerin ilk ya da ikinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanımını önermeden önce ek veriler gerekmektedir.

**Oral tofasitinib:** Oral Janus kinaz inhibitörü olarak tırnak psoriasisinde etkindir.<sup>46</sup> İki farklı faz 3 çalışmada, orta-şiddetli plak psoriasisli hastalar randomize olarak 2:2:1 oranlarında günde 2 kez olmak üzere 5 mg, 10 mg ya da plasebo olarak üç gruba ayrılmıştır.<sup>46</sup> Bin yüz on altı tırnak tutulumu olan hastanın analizinde NAPŞİ skorunda en az  $\geq$ %50 iyileşme plasebo grubuna oranla 5 mg ve 10 mg alan gruplarda daha yüksek oranda görülmüştür (%34, %44 ve %12, sırasıyla).<sup>46</sup> Tam iyileşme (NAPŞİ skorunda %100 iyileşme) hastaların sırasıyla %10, %18 ve %5'inde kaydedilmiştir.<sup>46</sup>

**Topikal siklosporin:** On altı erişkin psoriyatik tırnak tutulumu olan hastanın randomize olarak %70 mısır yağı içerisinde topikal siklosporin ya da yalnızca mısır yağı ile tedavi edildiği bir çalışmada, topikal siklosporin verilen hastalarda daha yüksek oranda iyileşme olduğu bulunmuştur.<sup>47</sup> Siklosporinin keratinosit proliferasyonunu inhibisyonu, T-hücre

lenfokin salınımını azaltması keratinizasyonu azaltarak psoriyatik tırnakda görülmesi beklenen tipik değişiklikleri önlediği düşünülmektedir.<sup>47</sup>

**Topikal indigo naturalis:** Çin bitkisel tıbbında kullanılan bu ajan tırnak psoriasisinde ümit vaat edebilmektedir.<sup>48</sup> Yirmi dört haftalık yarım vücut karşılaştırmalı, randomize bir çalışmada günde 2 kez yağ içerisinde indigo naturalis ekstresi uygulaması ile günde 2 kez topikal kalsipotriol solüsyonu (50 mcg/mL) bilateral el tırnak psoriasis olan toplamda 33 hastada karşılaştırılmıştır.<sup>49</sup> Sonucunda kalsipotriole oranla indigo naturalis ekstresi ile tedavi alan tırnaklarda tırnak psoriasis şiddet skorlarında daha fazla oranda klinik iyileşme olduğu saptanmıştır. En fazla klinik iyileşme onkoliz ve subungal hiperkeratoz bulgularında gösterilmiştir.<sup>49</sup>

**Oral asitretin ve siklosporin:** Sınırlı sayıda veride psoriasis tedavisinde uzun süredir kullanımda olan tedavilerden asitretin ve siklosporinin ek olarak tırnak psoriasisinde de bir miktar etkili olduğu öne sürülmüştür.<sup>1,35,41,50,51</sup> Ancak, asitretinin psoriyatik tırnak tedavisinde etkinliği orta dereceli, ancak en fazladır.<sup>50</sup> Buna karşın, nefrotoksisite nedeniyle tırnak psoriasisinde siklosporinin uzun süreli kullanımı uygun değildir.<sup>35,51</sup> Otuz yedi psoriyatik tırnak hastasında 24 hafta süresince oral 15 mg/hafta metotreksat ve 5 mg/kg/gün dozda siklosporinin etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada etkinlik benzer olarak bulunmuştur. Ancak metotreksat grubunda tırnak matriks bulgularında, siklosporin grubunda ise tırnak yatak bulgularında anlamlı gerileme olduğu saptanmıştır.<sup>52</sup>

**Intralezyonel metotreksat ve siklosporin:** Sistemik tedavi toksisitesini azaltmak ve hedefe yönelik tedaviler ile etkinliği artırmak için son yıllarda literatürde intralezyonel metotreksat ve siklosporin başta olmak üzere bazı immünoşüpresif antipsoriyatik ilaçların enjeksiyonlarını bildiren olgu serileri ve karşılaştırmalı pilot çalışmalar yer almaktadır.<sup>53,54</sup> Toplamda 30 tırnak tutulumu olan dört psoriasis hastasında metotreksat 0,1 mL 25 mg/mL solüsyon içerisinde 3 hafta aralıklar ile tırnak yatağına uygulanmıştır.<sup>53</sup> Ortalama NAPŞİ skorlarındaki azalma (4,87'den 2,17'ye) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Metotreksat enjeksiyonu sonrası ağrı, hiperpigmentasyon ve tırnak yatağında hemoraji dışında anlamlı bir yan etki saptanmamıştır.<sup>53</sup> Spesifik direkt hedefe yönelik tırnak yatağına uygulanan enjeksiyonun psoriyatik tırnak tedavisinde anlamlı oranda etkin olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>53</sup> Bir diğer çalışmada toplamda 90 tırnağın matriksi içine 6 hafta ara ile toplam 2 kez triamsinolon asetonid (10 mg/mL), metotreksat (25 mg/mL), ya da siklosporin (50 mg/mL) enjekte edilmiştir.<sup>54</sup> Sonucunda triamsinolon asetonid ve metotreksat gruplarında %50 oranında (15 hasta)  $\geq$ %75 klinik iyileşme görülürken, siklosporin grubunda bu oran %33 (10 hasta) olarak saptanmıştır.<sup>54</sup> Siklosporin enjekte edilen tırnaklarda anlamlı oranda daha fazla yan etki görüldüğü halde, metotreksat enjekte edilen tırnaklarda en iyi sonuçlar ve en düşük oranda yan etkiler gözlenmiştir. Bu çalışmaya göre tırnak matriks enjeksiyonunun psoriyatik tırnak tedavisinde güvenilir, basit ve etkin bir tedavi yöntemi olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>54</sup> **Resim 1**'de Daulatabad

ve ark.<sup>53</sup> çalışmalarında kullandıkları medial ve lateral tırnak matriksine tanjansiyal düzlemde proksimal tırnak kıvrımından uygulanan iki adet enjeksiyon yerleri ve distal tırnak yatağına distal medial ve lateral tırnak kıvrımlarından uygulanan iki adet enjeksiyon noktaları görülmektedir. Sol el 2. tırnağında hem tırnak yatak hem de matriks bulguları olan kadın hastamızın tedavi öncesi ve 10 mg/dL konsantrasyonda 3 hafta ara ile uygulanan 4. seans metotreksat enjeksiyonundan sonraki klinik görünümü



**Resim 1.** İnsülin enjektörü ile tırnak enjeksiyon tekniği. a) Medial ve lateral tırnak matriksine tanjansiyal düzlemde proksimal tırnak kıvrımından iki enjeksiyon ↑ (yukarı oklar). b) Distal tırnak yatağına distal medial ve lateral tırnak kıvrımlarından iki enjeksiyon ↓ (aşağı oklar)

Resim 2'de verilmiştir. Tırnak matriksine tedavi amaçlı enjeksiyon uygulanmış olan hastadan sözlü onam alınmıştır.

**Fototerapi:** Birinci ya da ikinci basamak tedavi alternatifi olarak tırnak psoriasisinde sınırlı etkinliği nedeniyle fototerapi önerilmemektedir.

**Çocuklarda psoriyatik tırnak tedavisi:** Psoriyatik tırnak hem yetişkinlerde hem de çocuklarda görülebilmektedir.<sup>4</sup> Çocuklarda sistemik tedavinin güvenilir olmaması nedeniyle psoriyatik tırnak tedavisi topikal kortikosteroidler, kalsipotriol (vitamin



**Resim 2.** Sol el 2. tırnağındaki psoriyatik değişiklikleri olan kadın hastamızın; a) metotreksat tedavisi öncesi, b) 10 mg/dL konsantrasyonda 3 hafta ara ile uygulanan 4. seans metotreksat enjeksiyonundan sonraki klinik görünümü

D analogları), kalsinörin inhibitörleri ve topikal tazoreten gibi bazı topikal tedavi seçenekleri ile sınırlıdır.<sup>9-19</sup> Oral tedaviler çocuklarda tırnak psoriasisini tedavi amaçlı önerilmemektedir. Ancak, şiddetli tırnak tutulumunda, pediyatriktrik popülasyonda etanersept kullanılabilir.<sup>55</sup>

## Sonuç

Tırnak psoriasis psoriasisli hastalarda deri bulguları ve psoriyatik artrit kontrol altına alındıktan sonra bile sebat edebileceğinden, tedaviye daha geç yanıt vereceğinden hastalarda ciddi bir yük oluşturmaktadır.<sup>4</sup> Tırnak psoriasisinde klinik veriler daha sınırlı ve sonuçlar standardize olmadığından halen tedavide güçlükler yaşanmaktadır. Bu nedenle, güncel literatür eşliğinde farklı tedavi seçeneklerini birbirleri ile karşılaştırmak neredeyse imkansızdır. Tırnaklarda sınırlı psoriyatik tutulumu olan hafif şiddetli olgularda kortikosteroidlerin kalsipotriol ile beraber ya da tek başına verilmesi ilk tercih iken, intralezyonel kortikosteroidler de iyi alternatiflerdir.<sup>1</sup> Ciddi tırnak tutulumu olan ve topikal tedavilerin başarısız olduğu olgularda ise adalimumab, etanersept, intralezyonel kortikosteroidler, metotreksat ve asitretin önerilmektedir.<sup>8</sup>

Ciddi deri ve tırnak hastalığının varlığında adalimumab, etanersept kuvvetle önerilmekte iken, metotreksat, asitretin, infliksimab ve apremilast da iyi alternatiflerdir. Son olarak şiddetli tırnak, deri ve eklem bulgularının varlığında ise sırasıyla önerilenler: Adalimumab, etanersept, infliksimab, metotreksat, apremilast ve golimumabdır.<sup>8</sup>

## Kaynaklar

1. Rigopoulos D, Baran R, Chiheb S, et al. Recommendations for the definition, evaluation, and treatment of nail psoriasis in adult patients with no or mild skin psoriasis: a dermatologist and nail expert group consensus. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:228-40.
2. Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Bastiaens MT, Plusjé LG, Baran RL, Pasch MC. Scoring nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:1061-6.
3. Parrish CA, Sobera JO, Elewski BE. Modification of the Nail Psoriasis Severity Index. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:745-6.
4. Tan ES, Chong WS, Tey HL. Nail psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13:375-88.
5. van der Velden HM, Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Pasch MC. Fingernail psoriasis reconsidered: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:245-52.
6. Raposo I, Torres T. Nail psoriasis as a predictor of the development of psoriatic arthritis. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106:452-7.
7. Tabassum S, Rahman A, Awan S, Jabeen K, Farooqi J, Ahmed B, Masood S, Memon M, Rashid A, Soomro MR, Samdani AJ, Naveed S, Kapadia N. Factors associated with onychomycosis in nail psoriasis: a multicenter study in Pakistan. *Int J Dermatol.* 2019;58:672-8.
8. Crowley JJ, Weinberg JM, Wu JJ, Robertson AD, Van Voorhees AS; National Psoriasis Foundation. Treatment of nail psoriasis: best practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol.* 2015;151:87-94.
9. Tzung TY, Chen CY, Yang CY, Lo PY, Chen YH. Calcipotriol used as monotherapy or combination therapy with betamethasone dipropionate in the treatment of nail psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:279-80.



10. Rigopoulos D, Ioannides D, Prastitis N, Katsambas A. Nail psoriasis: a combined treatment using calcipotriol cream and clobetasol propionate cream. *Acta Derm Venereol.* 2002;82:140.
11. Tzung TY, Chen CY, Yang CY, Lo PY, Chen YH. Calcipotriol used as monotherapy or combination therapy with betamethasone dipropionate in the treatment of nail psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:279-80.
12. Tosti A, Piraccini BM, Cameli N, et al. Calcipotriol ointment in nail psoriasis: a controlled double-blind comparison with betamethasone dipropionate and salicylic acid. *Br J Dermatol.* 1998;139:655-9.
13. Zakeri M, Valikhani M, Mortazavi H, Barzegari M. Topical calcipotriol therapy in nail psoriasis: a study of 24 cases. *Dermatol Online J.* 2005;11:5.
14. de Berker D. Management of nail psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:357-62.
15. van de Kerkhof PC, Kragballe K, Segaeert S, Lebwohl M; International Psoriasis Council. Factors impacting the combination of topical corticosteroid therapies for psoriasis: perspectives from the International Psoriasis Council. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1130-9.
16. De Simone C, Maiorino A, Tassone F, D'Agostino M, Caldarola G. Tacrolimus 0.1% ointment in nail psoriasis: a randomized controlled open-label study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:1003-6.
17. Fischer-Levancini C, Sánchez-Regaña M, Llambi F, Collgros H, Expósito-Serrano V, Umbert-Millet P. Nail psoriasis: treatment with tazarotene 0.1% hydrophilic ointment. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:725-8.
18. Scher RK, Stiller M, Zhu YI. Tazarotene 0.1% gel in the treatment of fingernail psoriasis: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *Cutis.* 2001;68:355-8.
19. Rigopoulos D, Gregoriou S, Katsambas A. Treatment of psoriatic nails with tazarotene cream 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% cream: a double-blind study. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:167-8.
20. Piraccini BM, Venturi M, Patrizi A. Periungual pyogenic granulomas due to topical tazarotene for nail psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014;149:363-6.
21. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D. Biologic agents in nail psoriasis: efficacy data and considerations. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13:1707-14.
22. Sola-Ortigosa J, Sánchez-Regaña M, Umbert-Millet P. Efficacy of adalimumab in the treatment of psoriasis: a retrospective study of 15 patients in daily practice. *J Dermatolog Treat.* 2012;23:203-7.
23. Leonardi C1, Langley RG, Papp K, et al. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Dermatol.* 2011;147:429-36.
24. Rigopoulos D, Gregoriou S, Lazaridou E, et al. Treatment of nail psoriasis with adalimumab: an open label unblinded study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:530-4.
25. Elewski BE, Okun MM, Papp K, et al. Adalimumab for nail psoriasis: Efficacy and safety from the first 26 weeks of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:90-9.
26. Ortonne JP, Paul C, Berardesca E, et al. A 24-week randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of two doses of etanercept in nail psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013;168:1080-7.
27. Luger TA, Barker J, Lambert J, et al. Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:896-904.
28. Reich K, Ortonne JP, Kerkmann U, et al. Skin and nail responses after 1 year of infliximab therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a retrospective analysis of the EXPRESS Trial. *Dermatology.* 2010;221:172-8.
29. Rich P, Griffiths CE, Reich K, et al. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:224-31.
30. Rigopoulos D, Gregoriou S, Stratigos A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of infliximab on psoriatic nails: an unblinded, nonrandomized, open-label study. *Br J Dermatol.* 2008;159:453-6.

31. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:48-55.
32. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;60:976-86.
33. Bardazzi F, Starace M, Bruni F, Magnano M, Piraccini BM, Alessandrini A. Nail Psoriasis: An Updated Review and Expert Opinion on Available Treatments, Including Biologics. *Acta Derm Venereol.* 2019;99:516-523.
34. Ozmen I, Erbil AH, Koc E, Tunca M. Treatment of nail psoriasis with tumor necrosis factor-alpha blocker agents: an open-label, unblinded, comparative study. *J Dermatol.* 2013;40:755-6.
35. Sánchez-Regaña M, Sola-Ortigosa J, Alsina-Gibert M, Vidal-Fernández M, Umbert-Millet P. Nail psoriasis: a retrospective study on the effectiveness of systemic treatments (classical and biological therapy). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:579-86.
36. Rich P, Bourcier M, Sofen H, et al; PHOENIX 1 investigators. Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol.* 2014;170:398-407.
37. Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W, Wojtkiewicz M, Wojtkiewicz J. Effect of Methotrexate in the Treatment of Distal Interphalangeal Joint Extensor Tendon Enthesopathy in Patients with Nail Psoriasis. *J Clin Med.* 2018;7. pii: E546.
38. Magdaleno-Tapia J, Valenzuela-Oñate C, Ortiz-Salvador JM, Subiabre-Ferrer D, Hernández-Bel P. Effective treatment of nail psoriasis with apremilast: report of two cases and review of the literature. *Dermatol Online J.* 2018;24.pii: 13030/qt27x34947.
39. Nakamura RC, Abreu Ld, Duque-Estrada B, Tamler C, Leverone AP. Comparison of nail lacquer clobetasol efficacy at 0.05%, 1% and 8% in nail psoriasis treatment: prospective, controlled and randomized pilot study. *An Bras Dermatol.* 2012;87:203-11.
40. Goldust M, Raghifar R. Clinical Trial Study in the Treatment of Nail Psoriasis with Pulsed Dye Laser. *J Cosmet Laser Ther.* 2013. [Epub ahead of print]
41. Pasch MC. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. *Drugs.* 2016;76:675-705.
42. Rich P, Gooderham M, Bachelez H, Goncalves J, Day RM, Chen R, Crowley J. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:134-42.
43. Saleem K, Azim W. Treatment of nail psoriasis with a modified regimen of steroid injections. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008;18:78-81.
44. Nantel-Battista M, Richer V, Marcil I, Benohanian A. Treatment of nail psoriasis with intralesional triamcinolone acetonide using a needle-free jet injector: a prospective trial. *J Cutan Med Surg.* 2014;18:38-42.
45. Treewittayapoom C, Singvahanont P, Chanprapaph K, Haneke E. The effect of different pulse durations in the treatment of nail psoriasis with 595-nm pulsed dye laser: a randomized, double-blind, inpatient left-to-right study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:807-12.
46. Merola JF, Elewski B, Tatulych S, Lan S, Tallman A, Kaur M. Efficacy of tofacitinib for the treatment of nail psoriasis: Two 52-week, randomized, controlled phase 3 studies in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:79-87.
47. Cannavò SP, Guarneri F, Vaccaro M, Borgia F, Guarneri B. Treatment of psoriatic nails with topical cyclosporin: a prospective, randomized placebo-controlled study. *Dermatology.* 2003;206:153-6.
48. Lin YK, See LC, Huang YH, et al. Efficacy and safety of Indigo naturalis extract in oil (Lindioil) in treating nail psoriasis: a randomized, observer-blind, vehicle-controlled trial. *Phytomedicine.* 2014;21:1015-20.

49. Lin YK, Chang YC, Hui RC, et al. A Chinese Herb, Indigo Naturalis, Extracted in Oil (Lindioil) Used Topically to Treat Psoriatic Nails: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2015;151:672-4.
50. Tosti A, Ricotti C, Romanelli P, Cameli N, Piraccini BM. Evaluation of the efficacy of acitretin therapy for nail psoriasis. *Arch Dermatol.* 2009;145:269-71.
51. Syuto T, Abe M, Ishibuchi H, Ishikawa O. Successful treatment of psoriatic nails with low-dose cyclosporine administration. *Eur J Dermatol.* 2007;17:248-9.
52. Gümüsel M, Özdemir M, Mevlitoğlu I, Bodur S. Evaluation of the efficacy of methotrexate and cyclosporine therapies on psoriatic nails: a one-blind, randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1080-4.
53. Daulatabad D, Grover C, Singal A. Role of nail bed methotrexate injections in isolated nail psoriasis: conventional drug via an unconventional route. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42:420-3.
54. Mittal J, Mahajan BB. Intramatricial injections for nail psoriasis: An open-label comparative study of triamcinolone, methotrexate, and cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84:419-23.
55. Silverberg NB. Pediatric psoriasis: an update. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:849-56.





## ÇOCUKLUK DÖNEMİ PSORİASİSİ VE TEDAVİSİ



## ÇOCUKLUK DÖNEMİ PSORİASİSİ VE TEDAVİSİ

ZEYNEP TOPKARCI<sup>1</sup>, NESLİHAN ŞENDUR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

### Tanım

Psoriasis çocukların olduğu kadar ailelerinin de yaşam kalitesini kötü yönde etkileyen, sistemik immün aracılı bir hastalıktır. Çocukluk çağında görülen dermatozlar arasında sıklığı giderek artmaktadır. Erişkinlerdeki psoriasis'e göre hem klinik hem de tedavi açısından farklılıklar görülür.

### Epidemiyoloji

Çocukluk çağında psoriasis görülme sıklığı ile ilgili farklı ülkelerden %0,5-2 oranında bildirimler mevcuttur ancak literatürde veri sınırlı olduğundan sıklık bildirilenden daha yüksek olabilir.<sup>1,2</sup>

Görülme sıklığındaki farklılıklar genetik faktörler, tetikleyiciler ve güneş maruziyeti ile ilişkili olabilir. Erişkine benzer şekilde çocuklarda da psoriasis sıklığı giderek artmaktadır. On altı yaşın altındaki tüm hastalarda görülen dermatozların %4'ünü oluşturur.<sup>3</sup>

Psoriasisli hastaların üçte birinde semptomlar 20 yaşından önce, ortalama 7-10 yaş arasında başlamaktadır. Psoriyatik çocukların %2'si yenidoğan, %8'i çocuk, %25'i ergendir.<sup>4</sup> Ancak bu çocuk hastaların çoğunda tanı ve tedavi gecikir. Ülkemizde Seyhan ve ark.<sup>5</sup> yaptığı çalışmada ortalama başlangıç yaşı 6,81 bulunmuştur.

Hastalık kızlarda erkeklerden daha erken ortaya çıkar ve biraz daha sık görülmektedir.<sup>6</sup> Ülkemizde Seyhan ve ark.<sup>5</sup> yaptığı çalışmada %62,3 kız çocuk baskınlığı, aksine Karadağ ve ark.<sup>6</sup> yaptığı çalışmada %57,8, Kumar ve ark.<sup>7</sup> yaptığı çalışmada ise %52,2 erkek baskınlığı görülmüştür.<sup>5-7</sup> Hastalığın kız çocuklarda daha sık saptanması, belki de bu çocukların kozmetik nedenlerden dolayı daha erken ve daha sık hastaneye başvurularıyla ilişkili olabilir.

Pediyatrik psoriasis hastalarında obezite, diyabet, hipertansiyon, juvenil artrit, Crohn hastalığı ve psikiyatrik hastalıklar daha sık görülmektedir.<sup>8</sup>

## Etiyoloji ve Patogenez

**Genetik faktörler:** Psoriasis genetik yatkınlığı olan kişilerde endojen ve/veya ekzojen faktörlerin tetikleme ile ortaya çıkmakta; bu faktörler hastalığın şiddetini de artırabilmektedir. Ayrıca psoriasisde genetik yapı klinik belirtileri, başlangıç yaşını, hastalığın tipini ve şiddetini etkilemektedir.<sup>1</sup>

Pediyatrik psoriasisli hastalarda pozitif aile öyküsü %4,5-88 arasında değişmektedir.<sup>9</sup> Avrupa ve Asya'yı kıyaslayan bir çalışmada pozitif aile öyküsü Singapurlu çocuklarda %13,6, Hollandalı çocuklarda %73,3 olarak bulunmuş, bu farkın nedeni olarak da etnik kökenden kaynaklanan genetik farklılıklar olabileceği yorumu yapılmıştır.<sup>10</sup> Ülkemizde Özden ve ark.<sup>11</sup> yaptığı bir çalışmada ailede psoriasis öyküsü hastaların %28'inde, Kundakçı ve ark.<sup>12</sup> yaptığı başka bir çalışmada ise %30'unda pozitif bulunmuştur. Aile öyküsü olmayan bir çocukta psoriasis gelişme riski %1-4 iken, bir ebeveyninde psoriasis varsa risk %20'ye, her iki ebeveyninde varsa %75'e kadar yükselmektedir.<sup>9</sup> İkiçiz çalışmalarında ise monozigotik ikizlerde yaklaşık %70, dizigotik ikizlerde %20'ye varan psoriasis birlikteliği saptanmıştır.<sup>9,13</sup> Aile öyküsü olan pediyatrik psoriasis hastalarında psoriasisin daha şiddetli seyrettiği bilinmektedir.

Erken başlangıçlı psoriasis (40 yaşın altında başlayan) için en yaygın predispozan genetik risk faktörü, insan lökosit antijeni (HLA) tip Cw6'dır (PSOR1). Etnik gruptan bağımsız olarak psoriasis ile en kuvvetli ilişki HLA-Cw6 arasında saptanmıştır. HLA-Cw6 pozitifliği ile daha şiddetli ve erken başlangıçlı psoriasis arasında güçlü bir ilişki vardır.<sup>14</sup> Daha nadiren de CARD14 (Caspase reitruiment domain family 14; PSORS2) mutasyonu görülebilir; otozomal dominant aktarılır ve pitriasis rubra pilaris (PRP), eritrodermik psoriasis, püstüler psoriasis veya plak psoriasis de etken olabilir.<sup>15</sup>

**Tetikleyici faktörler:** Çocukluk çağında psoriasis gelişmesinde bilinen en önemli tetikleyici infeksiyonlardır ve hastalık şiddetini artırabileceği gibi hastalık nüksüne de sebep olabilirler.<sup>16</sup> İngiltere'de yapılan bir çalışmada, 845 psoriasisli çocuk hastada, kontrol grubuna göre psoriasis lezyonları öncesinde deri ve diğer organ infeksiyon hikayesi anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ).<sup>17</sup>

Klinik gözlemler streptokokal üst solunum yolu infeksiyonları ile guttat psoriasis arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir, ancak bu etkilenen kişilerin tamamında doğrulanmamıştır.<sup>16</sup> Psoriasis hastalarının tonsillerinde immün yanıtın bozulduğu, CLA ve IL-23 reseptör ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.<sup>18</sup>

Tekrarlayan streptokokal üst solunum yolu infeksiyonu nedeniyle tonsillektomi yapılan hastalarda psoriasis ataklarının azaldığı gösterilmiştir. Benzer şekilde dirençli psoriasisli olan hastaların bir kısmı, tonsillektomiden fayda görmüştür.<sup>19</sup>

Ayrıca streptokokal sinüzit, perianal streptokoksik dermatit, diş apseleri, gastrointestinal, genitoüriner infeksiyonlar da psoriasisde neden olabilmektedir.



Bazı virüsler (HIV, varicella, CMV gibi) psoriasis gelişimi ve şiddetlenmesiyle ilişkili bulunmuştur.<sup>20-22</sup>

Psoriyatik lezyonlardaki mikrobiyotanın streptokok ve stafilokok ağırlıklı olup, sağlıklı deri ile farklı olduğu tespit edilmiştir; bunların önemi kesinleşmemekle birlikte, derinin bu bakteriyel durumuna anormal immün yanıtının psoriasis gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir.<sup>23</sup> İnfeksiyonlar sonrasında psoriasis gelişimi genetik farklılıklara da dayandırılmaktadır. Çin Hun ırkında yapılan bir çalışmada, IL-20-1723C-G polimorfizminin psoriasis genetik yatkınlık oluşturduğu ve bu hastalarda, psoriasis üst solunum yolu infeksiyonu ile tetiklendiği ya da alevlendiği gösterilmiştir.<sup>24</sup>

İnfeksiyonlarla pediyatrik psoriasis arasındaki ilişkinin alternatif bir açıklaması da, psoriasisli çocuklarda değişmiş olan bağışıklığın, yaşamın önceki dönemlerinde infeksiyonlara karşı psoriasisli çocukları daha duyarlı hale getirmesidir.

**İlaçlar:** Lityum, beta-blokerler, antimalaryal ilaçlar, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri psoriasis başlatabilir veya şiddetlendirebilir.<sup>25</sup> Psoriasis tedavisinde kullanılan tümör nekroz edici faktör (TNF)- $\alpha$  inhibitörleri paradoksal olarak psoriasis alevlendirebilmektedir.<sup>26</sup> Çocukluk çağında antibiyotik kullanımı ile ilişkilendirilen iki pediyatrik otoimmün hastalık inflamatuvar barsak hastalığı ve juvenil idiyopatik artrittir. Mikrobiyotanın antibiyotiklerce bozulması patogeneizde sorumlu tutulmaktadır.<sup>27,28</sup> Ancak pediyatrik popülasyonda antibiyotik kullanımı ve psoriasis ilişkisini değerlendiren geniş olgu deneyimli bir çalışma henüz yapılmamıştır.

**Endokrin faktörler:** Hipokalsemi ve generalize püstüler psoriasis arasındaki ilişki bilinmektedir. Ancak yeni yapılan retrospektif kohort çalışmada, kalsiyum düzeyi ile plak psoriasis ve püstüler psoriasis alevlenmesi arasında ilişkinin çok düşük oranda olduğu gösterilmiştir.<sup>29</sup>

**Obezite:** Obezite çocuklarda psoriasis gelişimine yatkınlığı artırabilse de bu ilişkinin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Pediyatrik psoriasis şiddeti ile obezite arasında pozitif yönlü ilişki mevcuttur.<sup>30</sup> Kardiyovasküler risk ve erken metabolik sendrom belirteçleri (bel çevresi artışı ve hipertansiyon) psoriyatik grupta daha yüksek oranda saptanmıştır.<sup>31,32</sup>

Bu nedenle, psoriasis olan obez çocuklar kardiyovasküler risk açısından iyi takip edilmelidir. Çocuklarda düşük kalorili diyet ve obezite cerrahisi ile ilgili randomize klinik çalışma olmamakla birlikte, erken dönem hayat tarzındaki değişiklikler (egzersiz, düzenli ve dengeli beslenme gibi) olumlu etki sağlayabilir.

**Fiziksel travma:** Psoriasis hastalarının derisine uygulanan fiziksel travma, topikal tedaviler veya deride gelişen herhangi bir dermatoz sonucunda sağlam deride psoriasis

gelişmesine "Koebner fenomeni" ya da "izomorfik yanıt" denir. Travmadan ortalama 10-20 gün sonra psoriasis lezyonları gelişir.<sup>33</sup>

**Psikolojik stres:** Psikolojik stresin kortizol cevabını artırarak psoriasis başlattığı veya alevlendirdiği iyi bilinmektedir. Kronik deri hastalığı olan kişilerde başta anksiyete, depresyon, cinsel bozukluklar, madde kullanımı olmak üzere psikiyatrik hastalıkların görülme sıklığı artmıştır.<sup>34</sup>

**Sigara, alkol:** Özden ve ark.<sup>11</sup> yaptığı çalışmada sigaraya maruz kalan çocuklarda psoriasis tanısının daha yüksek oranda olduğu, ancak intrauterin sigara maruziyeti açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığı bildirilmiştir.

**Diyet:** Anne sütünün bebekler üzerindeki genel faydaları iyi bilinmektedir; ancak immün aracılı hastalıkları önleme konusundaki bilgiler tartışmalıdır. Anne sütü, bebeğin immün sisteminin gelişmesini sağlayan birçok immünomodülatör faktörleri (IgA, sitokinler, yağ asitleri) içermektedir. Anne sütünün, insülin direnci, obezite, diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı insidansları üzerinde olumlu etkileri vardır.<sup>35</sup> Anne sütünün atopik dermatit üzerinde koruyucu veya risk faktörü olduğu konusunda yapılan yayınlarda sonuçlar çelişkilidir. Yapılan kontrollü bir çalışmada emzirme ile psoriasis gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır.<sup>11</sup>

Psoriasisde araşidonik asit inflamatuvar yolakları aktiftir ve omega-3 yağ asitleri yanıtı hafifletebilir. Ancak çocuklarda psoriasisde balık yağı kullanımına ait çalışma bulunmamaktadır.

Son yıllarda gluten, Çölyak hastalığı ve psoriasis arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Çocukluk çağında Çölyak hastalığı olanlarda psoriasis gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. Anti-gliadin antikoru pozitif olan psoriasis hastalarında glutensiz diyet yanıtı iyiye, anti-ör negatif psoriasis hastalarında glutensiz diyetin faydası gösterilememiştir. Gluten enteropatisi-psoriasis arasında genetik birliktelik-overlap olasılığı yüksektir; bu nedenle rutin tarama veya tedavide glutensiz diyet kullanımına ilişkin veriler çelişkilidir.<sup>36-37</sup>

### Klinik

Pediyatrik yaş grubunda en sık görülen form klasik plak psoriasis olup bunu guttat psoriasis, saçlı deri psoriasis, püstüler psoriasis takip eder. Çocuk hastalarda yüz, saçlı deri, intertrijinöz alanlar ve bez bölgesi tutulumu gibi bazı alanların tutulumu erişkinden daha fazla görülmektedir.<sup>38-41</sup>

Ayrırcı tanıda çocukluk çağının diğer papüloskuamoz hastalıkları vardır. Bunların başında liken planopilaris, psoriasiform id reaksiyonu, numuler dermatit, pitriyazis rozea ve PRP gelir. Deri biyopsisi pediyatrik çağda daha az kullanılan bir tanı yöntemi

olduğu için tanı koymak daha zor olabilmektedir.<sup>38</sup> Hastalığın ilk başlangıç yeri incelendiğinde, Burden-Teh ve ark.<sup>13</sup> tarafından yapılan yaklaşık 3.000 çocuk hastanın değerlendirildiği sistematik derlemede; saçlı deri, ekstremiteler, gövde tutulumları sırasıyla %17,9-64,8, %9,5-90, %7,8-93,3 olarak görülmüştür. Ülkemizden Özden ve ark.<sup>11</sup> yaptığı çalışmada ise saçlı deri, ekstremiteler ve gövde tutulumları %23,8, %54, %44,3 olarak bulunmuştur.

Klinik tipleri tanımlarken kullanılan hasta resimleri ile hasta ailelerinden sözlü onam alınmıştır.

**Plak psoriasis:** Erişkin çağa olduğu gibi pediatrik yaşta da en sık görülen psoriasis tipidir; ancak eritemli, skuamli, keskin sınırlı plaklar daha incedir ve sınırları daha az belirgindir. Erişkindeki gibi en sık diz ve dirseklerde plaklar görülür; saçlı deri, bel ve anogenital bölge diğer sık görülen alanlardır. Genellikle az sayıda plak olup, generalize ise simetrik yerleşme eğilimindedir. Yüz, intertrijinöz, bez bölgesi tutulumu da çocuklarda siktir ve bu bölgelerde nadiren/hiç skuam görülmeyebilir. Plaklardan skuamın kaldırılmasıyla noktasal kanama alanları görülür (Auspitz belirtisi). Travma alanlarında psoriasis plaklarının oluşumu "Koebner fenomeni" karakteristiktir.<sup>39</sup>

Deri tip 5 ve 6 olan koyu deri rengine sahip çocuklarda, eritem baskın olmayabilir ve plaklar daha viyolase veya hiperpigmente görülebilir (Resim 1, 2a, 2b).<sup>39</sup>

**Guttat psoriasis:** Çocuklarda ikinci en sık görülen klinik tip olup, "akut form psoriasis" olarak tanımlanmaktadır. Çok sayıda, küçük, damla şeklinde, eritematöz papüller ve plaklar, özellikle gövde ve proksimal ekstremiteler tutulumu yapar. Grup A streptokokal infeksiyon ve viral infeksiyonlarla ilişkisi siktir; genellikle iki hafta sonrasında gövdede gelişen eritemli, skuamli papüller döküntü olarak görülür. Guttat psoriasis kendini sınırlar ve ortalama 3-4 hafta içerisinde geriler. Guttat psoriasis olan hastalarda ileriki zamanlarda plak psoriasis gelişme riski vardır; ayrıca lezyonları guttat psoriasis olarak başlayan kişilerde şiddetli psoriasis gelişme riski de artmıştır.<sup>38-41</sup> Sık tonsilit ataklarıyla giden dirençli guttat psoriasis hastalarında tonsillektomi planlanması düşünülebilir (Resim 3, 4, 5).



Resim 1. Gövdede psoriasis vulgaris plağı



Resim 2. a, b). Palmoplantar tutulum-plak psoriasis



Resim 3. Altı aylık bebekte, üst solunum yolu infeksiyonu sonrası başlayan guttat psoriasis, yer yer plak oluşturan lezyonlar

**Püstüler psoriasis:** Püstüler psoriasis lokalize veya generalize formlarda ortaya çıkabilir. Generalize püstüler psoriasis şiddetli form olup, çocuklarda %1-5,4 arasında görülür; erişkinlere göre daha nadirdir ve daha iyi seyirlidir. Püstüller daha önceden var olan psoriasis plakları üzerinde, sıklıkla da daha önce normal olan deri üzerinde gelişir, genellikle sterildir ancak sekonder infekte olabilirler (Resim 6, 7, 8, 9). Püstüller krutlara döndükten sonra generalize eritrodermi ve ekfoliyasyon gelişir (Resim 8). Tırnak ve mukoza tutulumu nadirdir. Generalize püstüler psoriasis generalize akut veya subakut anuler eritemli döküntü ile karakterize olup, eritematöz-ince plaklar ve çok sayıda püstül içerir; ateş, halsizlik, artralji eşlik edebilir. Sıvı elektrolit dengesizliği, ateş ve kardiyak stabilite açısından genellikle hastaneye yatış gerekir.<sup>38-41</sup>

Püstüler psoriasis el avuç içi ve ayak tabanlarında tutulum şeklinde veya infantil dönemde intertrijnoz alanda olmak üzere lokal de seyredebilir. Pediyatrik psoriasis hastalarında mukoza tutulumu nadir olup, sıklıkla generalize püstüler psoriasisde görülür.<sup>38-41</sup>

Püstüler psoriasis nadir genetik sendromların belirtici de olabilir. İnfantil dönemde püstüler psoriasis eşlik eden steril osteomyelit veya periostit olması IL-1(deficiency of IL-1 receptor antagonist [DIRA]) veya IL-36 (deficiency of IL-36 reseptör antagonistteki



**Resim 4.** Sık tekrarlayan tonsillit atakları olan çocuk hastada yaygın guttat psoriasis



**Resim 5.** Guttat psoriasis lezyonlarının iyileşme döneminde görülebilen postlezyonel hipopigmentasyon



**Resim 6.** Püstüler psoriasis



**Resim 7.** Püstüler psoriasis, yüz tutulumu; burun uç kısmında eritem ve püstül olmaması "nose sign" olarak adlandırılmaktadır

[DITRA]) anormallikle ilişkili olabilir.<sup>42</sup> Püstüler psoriasis nadiren CARD14 mutasyonunda da görülebilir.<sup>43</sup>

**Eritrodermik psoriasis:** Vücut yüzey alanının %90'ından fazlasının eritem ve skuamla kaplı olmasıdır. Çocuklarda çok nadir olmakla birlikte hipotermi, hipoalbüminemi,



**Resim 8.** Püstüler psoriasis, püstüller birleşerek gölcük oluşturmaktadır



**Resim 9.** Püstüler psoriasis sonrası generalize eritrodermi ve ekzfoliyasyon

inguinal bölge gibi fleksural kıvrımları ve periumbilikal bölgeyi tutar. Lezyonlar iyi sınırlı, parlak, eritemli plaklar olarak görülürken skuam genellikle yoktur. Bu bölgelerde görülen maserasyon, bakteriyel ve fungal infeksiyonlar psoriasis alevlendirebilir (**Resim 12, 13, 14**).<sup>38-41</sup>

elektrolit dengesizliği, kardiyak yetmezlik gibi riskleri olduğu için hayatı tehdit eden bir durumdur (**Resim 10a, 10b**).<sup>38-41</sup>

**Özel alanlar:** Yüz, saçlı deri, intertrijnoz ve bez bölgesi çocuklarda özellikle sık tutulan bölgelerdir.

**Yüz tutulumu:** Yüzde psoriasis görülme sıklığı çocuklarda erişkinlere göre daha yüksektir ve çocukların %4-5'inde psoriasis tek bulgusudur. Lezyonlar eritemli, skuamli yama veya plaklardan oluşur ve sıklıkla kaşlarda, nazolabial kıvrımlarda ve perioral deride görülür (**Resim 11**).<sup>39-44</sup>

**Psoriyatik bez döküntüsü:** İnfantil dönemde bez bölgesinde görülen keskin sınırlı, eritemli lezyonlar olup masere olabilen bu plaklarda nemli bölgeler olması nedeni ile skuam genellikle görülmez. Lezyonlar inguinal kıvrımları tutar ve satellit papüller olmaz. Diğer vücut bölgelerinde de psoriasis görülebilir. Genellikle tuvalet alışkanlığının başlaması ile düzelmesi Koebner fenomenine bağlanmıştır ancak yine de infantal dönem sonrası anogenital psoriasis lezyonları devam edebilir. İnfantil psoriasis olan çocuklarda ilerleyen yaşlarda psoriasis vulgaris görülme sıklığı artmaktadır (**Resim 12**).<sup>38-41</sup>

**İnvers psoriasis:** İnvers psoriasis erişkinlere oranla pediatrik popülasyonda daha sık görülür. Genital, perianal, aksillar,



Resim 10. a, b) Eritrodermik psoriasis



Resim 11. Psoriasis yüz ve saçlı deri tutulumu

**Saçlı deri psoriasis:** Saçlı deri psoriasis çocuklarda siktir, %79'a varan oranlarda görülür. Kızlarda daha sık görülmesi Koebner fenomenine bağlanabilir (sık tarama, fırçalama, şampuanlama). İyi sınırlı, eritematöz, skuamli plaklar tipiktir, yağlı görünüm seboreik dermatite benzer. Seboreik dermatit saçlı deri sınırını aşmazken, psoriasis alın, pre-postauriküler deri ve ensede saçlı deri sınırını aşma eğilimindedir. Saçlı deriyi tutan psoriasis hastalarında psoriyatik artrit görülme sıklığı artmıştır (Resim 15, 16, 17).<sup>45</sup>

**Tırnak psoriasis:** Psoriasisli çocukların yaklaşık %25-50'sinde tırnak tutulumu olup, %5-10'unda izole olarak sadece tırnak bulguları görülebilmektedir.<sup>46</sup> Erkek çocuklarda tırnak tutulumu daha sık görülür. En sık görülen bulgu çukurcuktur (pitting). Bunun dışında yağ damlası, onikoliz, subungual hiperkeratoz, onikodistrofi, trakionişi ve splinter hemoraji görülebilir. Tırnak bulguları deri lezyonlarının ortaya çıkışından önce, aynı zamanda veya sonra ortaya çıkabilir. Tırnak tutulumu olan erişkin ve çocuk hastalarda psoriyatik artrit görülme sıklığı artmıştır.<sup>46</sup> Yeni yapılan bir çalışmada tırnak tutulumunun çocuk hastalarda şiddetli hastalık göstergesi olabileceği tespit edilmiştir (Resim 18).<sup>47</sup>



**Resim 12.** Bez bölgesinde keskin sınırlı psoriasis lezyonları, gövdede eritemli plaklar



**Resim 13.** İnvers psoriasis-aksilla eritemli skuamli psoriasis plağı ve gövdede eritemli guttat ve plak lezyonlar

**Psoriyatik artrit:** Erişkin popülasyonda %30 oranında görülen psoriyatik artrit, pediatrik popülasyonda %1-10 arasında görülmektedir. Daktilit, entezit, aksiyel tutulum, sakroileit görülebilir. Psoriyatik artrit başlangıcı 2-3 yaş ve adölesan dönem olmak üzere iki dönemde siktir. Erken başlangıçlı juvenil psoriyatik artritte kız cinsiyet baskındır; geç başlangıçlı olanda da yine kızlarda sakroileit daha sık görülür. Erkeklerde ise erken başlangıçlı psoriyatik artritte entezit ve aksiyel tutulum daha siktir; ileri dönemde ise periferik artrit ağırlık kazanır. Erişkinine göre psoriyatik artritli çocuklarda deri lezyonu görülme oranı daha azdır. Bu da juvenil psoriasisin genellikle deri tutulumu öncesi başlaması, bu süreçte kullanılan tedavilerin de deri tutulumunu engellemiş olmasına bağlanmaktadır. Psoriyatik artritli çocuklarda tırnak tutulumu %37-57 arasında bildirilmiştir. Pediatrik psoriasisde erişkin gibi asemptomatik aksiyel tutulum olabilir ancak radyografik bulgu görülebilir; HLA-B27 pozitifliği ile ilişki gösterilmemiştir. ANA ve RF pozitifliği görülebilir (**Resim 18**).<sup>48</sup>

### Komorbiditeler

Pediatrik psoriasis hastalarında obezite, kardiyovasküler risk faktörleri, artrit, psikiyatrik hastalıklar gibi komorbiditelerde artmış risk vardır.

### Obezite ve kardiyovasküler risk:

Obezite pediatrik psoriasis hastalarında en sık görülen komorbiditedir. Psoriasisli 550 çocukta eşlik eden komorbiditelerin sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığı bir çalışmada, psoriasis olan çocukların kontrol grubuna göre daha şişman (vücut kitle indeksi  $\geq 95$ . persantil) olduğu görülmüştür. Ek olarak, şiddetli psoriasisli olan çocuklarda obezite





**Resim 14.** İnvers psoriasis-göbek deliği tutulumu ve gövdede guttat psoriasis lezyonları



**Resim 15.** Saçlı deri psoriasis-saçlı deri sınırını aşan eritemli plaklar

riski daha hafif psoriasisli olanlara göre artmıştır.<sup>30</sup>

Psoriasisli çocuklarda metabolik sendromun diğer bileşenlerine karşı da artmış risk vardır. Hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabet riski artmıştır.<sup>30-32</sup> Retrospektif bir çalışmada, 10 yıl süre ile 30.000 psoriasisli çocuk, yaş ve cinsiyet eşdeğer sağlıklı çocuklarla karşılaştırılmış; obez olmayan psoriasisli çocuklarda, obez olmayan sağlıklı çocuklara göre yaklaşık %40-75 oranında artmış hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, metabolik sendrom riski görülmüştür. Buna karşılık, bu riskler, aynı zamanda obez olan ve psoriasisli olmayan obez çocuklarda 6 ila 20 kat daha yüksektir.<sup>49</sup>

Vücut kitle indeks persantili 2 yaşından itibaren, hipertansiyon 3 yaşından itibaren takip edilmelidir. Tip 2 diyabet ve hiperlipidemi için obez çocuklarda yıllık takip yapılmalıdır.

**Psoriyatik artrit:** Psoriasisli çocukların bir kısmında psoriyatik artrit gelişebileceği gibi, önce psoriyatik artrit sonrasında deri bulguları ortaya çıkabilir. Psoriasisli çocuklar ilk muayeneden itibaren psoriyatik artrit semptom ve bulguları için periyodik olarak değerlendirilmelidir. Eklemde kızarıklık ve şişme, hareketsizlik sonrası eklem ağrısı ve eklem sertliği olup olmadığı tanıda yardımcı olabilecek sorulardır. Destruktif bir artropati olan psoriyatik artrit, hastalarda kalıcı eklem hasarına neden olmaktadır.<sup>48</sup>

**Psikososyal etkiler:** Psoriasis hem çocukların hem de ailelerinin yaşam



**Resim 16.** Saçlı deri psoriasis



**Resim 17.** Saçlı deri psoriasis-saçlı deriyi aşmakta ve sırta doğru plaklar devam etmekte



**Resim 18.** Her iki ayak ikinci parmaklarda daktilit ve psoriyatik tırnak tutulumu (hiperkeratoz)

kalitesini olumsuz etkiler.<sup>50</sup> Yaşam kalitesindeki etkilenme artrit ve astımla benzerlik gösterirken, diyabetten daha fazladır.<sup>51</sup> Bu çocuklarda anksiyete ve depresyon artmıştır ve hastalık öncesinde de anksiyete ve depresyon sık görülür.<sup>52</sup> Yıllık olarak depresyon ve anksiyete açısından tüm psoriasisli çocuklar değerlendirilmelidir. On bir yaşından itibaren de madde kullanımı açısından yıllık değerlendirme yapılmalıdır.

**Diğerleri:** Daha nadiren artmış sıklıkta Crohn hastalığı, romatoid artrit ve üveit bildirilmiştir.<sup>8</sup>

**Laboratuvar:** Klasik, komplike olmayan psoriasis her hangi bir laboratuvar bulgusu yoktur. Streptokok infeksiyonuna sekonder görülen guttat psoriasisde anti-streptolizin antikor titresi ve A grubu  $\beta$  hemolitik streptokok infeksiyonu açısından boğaz kültürü bakılabilir.<sup>25</sup>

Eritrodermik psoriasis tanısında spesifik bir test yoktur; ancak hayati risk taşıyan eritrodermi komplikasyonlarının takibi önemlidir. Sıvı-elektrolit dengesi, vital bulgular, vücut sıcaklığı takip edilmeli, deri florasından olası süperinfeksiyon riski nedeniyle kan kültürü istenmelidir.<sup>25</sup>

Generalize püstüler psoriasisde lökositoz, lenfopeni, akut faz reaktanları ve sedimentasyon artışı, negatif azot dengesi, albümin düşüklüğü görülebilir. Psoriasis hastasında hipokalsemi akut generalize püstüler psoriasis atağına sebep olabilir. Püstüler psoriasisde püstüller sterildir, ancak ayırıcı tanı ve sekonder infeksiyonlar için püstül kültürü bakılabilir.<sup>25</sup>

Tırnak tutulumu olan psoriasis hastasında onikomikozu dışlamak için potasyum hidrosit ile direkt mantar incelemesi yapılabilir.<sup>25</sup>

**Tanı:** Çocuklarda psoriasis tanısı sıklıkla klinik bulgularla konulur. Deri biyopsisi çocuk psoriasis hastalarında neredeyse hiç yapılmamaktadır. Eğer tanıda soru işaretleri varsa, kesinleştirmek için biyopsi yapılabilir; özellikle püstüler psoriasisde gerekli olabilir. Histolojik bulgular epidermal kalınlaşma, parakeratoz, hipogranüloz, suprapapiller alanlarda spinöz tabakada incelme, dermal papillalarda uzama ve ödem olup, papiller damarlar dilate ve büklümlü görülür. Nötrofillerin yer yer epidermis içine sızarak oluşturduğu Kogoj'un spongiform püstülleri ve parakeratotik tabaka içinde kümeleşmeleri ile oluşan Munro mikroabseleri psoriasisin tanı koydurucu histolojik bulgularını oluşturur.<sup>25</sup>

Tüm deri muayenesi tanı ve hastalık derecesinin değerlendirilmesinde yardımcıdır.

Klasik klinik bulgular iyi sınırlı, eritemli plaklardır ancak koyu deri tipinde olan (deri tip 4 veya 5) hastalarda eritem daha az belirgindir ve plaklar viyolase veya hiperpigmentedir.<sup>25</sup>

**Psoriasis tanısını destekleyen ek bulgular (kesin tanı için gerekli değildir):**

- Aile hikayesi,
- Tırnak distrofisi (tırnak psoriasisini düşündüren),
- Hastalığı tetiklediği bilinen tetikleyici ile başlamış olması (örneğin; streptokok infeksiyonu),
- Koebner fenomeni hikayesi (derideki travma alanlarında lezyonların oluşması),
- Psoriyatik artrit düşündüren eklem veya aksiyel semptomlar veya belirtiler.

**Ayırıcı tanı:** Psoriasis ayırıcı tanısı lezyonların türüne ve lokalizasyonuna göre yapılmaktadır. Genellikle, hikaye ve fizik muayene psoriasisini ayırt etmek için yeterlidir, ancak belirsiz olan durumlarda deri biyopsisi faydalı olabilir.

Plak psoriasis; numuler dermatit, tinea korporis, liken planus, PRP, seboreik dermatit, pitriyazis rozea ve mikozis fungoides ile ayırıcı tanıya girer.<sup>25</sup>

PRP lezyonları 6-12 ayda gerileyebildiği gibi, psoriasis benzer şekilde remisyon ve alevlenmelerle de seyredebilir. Klinik açıdan psoriasis ve PRP ayırdedilemiyorsa patoloji yardımcı olabilir. Bazı hastalarda lezyonlar bazen PRP bazen psoriasis şeklinde seyredebilir; bu hastalarda CARD14 heterozigot mutasyonu olma olasılığı yüksektir; bu mutasyonda PRP, psoriasis veya püstüllerin eşlik ettiği eritrodermik psoriasis lezyonları görülebilir.<sup>15</sup>

Guttat psoriasis ayırıcı tanısında liken planus, pitriyazis likenoides kronika, pitriyazis rozea, sifilis 2. dönem lezyonları ve tinea korporis bulunur. Pitriyazis rozea ile guttat

psoriasis ayırımında histopatolojik özellikleri tanı koydurucu değildir ama karakteristik dağılım ve hikaye yardımcı olur. Pitriyazis likenoides kronika ise, psoriasisden farklı olarak, topikal kortikosteroidler ile gerilemez ama sistemik anti-biyoterapi ile gerileyebilir. Klinik bulgular yeterli değilse, histopatolojik olarak biyopsilerin değerlendirilmesi ile ayırdedilebilir.<sup>25</sup>

İnvers psoriasis düşünülen hastalarda intertrigo, eritrazma, kandidiyazis ve kontakt dermatit dışlanmalıdır.<sup>25</sup>

Bazen, atopik dermatit ve psoriasis birlikteliği-overlap olabilir, klinik bulgular birbiri ile örtüşebilir.<sup>53</sup> İnfantil dönemde atopik dermatit yüzde, ekstansör bölgelerde ve/veya saçlı deride eritemli, skuamli yamalarla seyrederek. Bez bölgesi genellikle tutulmaz. Psoriasis plakları atopik dermatite göre daha iyi sınırlı ve daha az kaşıntılıdır, bez bölgesi tutulumu belirgindir.<sup>25</sup>

Lokalize ve generalize püstüeller psoriasis ayırıcı tanısı diğer püstüeller hastalıkları içerir; infeksiyöz püstüloz, infantil eozinofilik püstüeller folikülit ve infantil akropüstüloz. Kültür, infeksiyöz püstülozları püstüeller psoriasisden steril püstülünden ayırır. İnfantil eozinofilik püstüeller folikülit hayatın ilk haftalarında başlar ve saçlı deri ve yüzde tekrarlayan püstül kümeleri ile karakterizedir. Nadiren, diğer vücut alanları da tutulur. İnfantil akropüstüloz, hayatın ilk aylarında başlar ve akral deriye tutma eğilimindedir. Deri biyopsisi eozinofilik püstüeller foliküliti ve infantil akropüstülozu püstüeller psoriasisden ayırmada yardımcıdır.<sup>25</sup>

Eğer subungual hiperkeratoz, çukurcuk, trakionişi gibi tırnak tutulumu varsa onikomikoz, liken planus, PRP, alopesi areata ve kontakt dermatit ayırıcı tanısı yapılmalıdır.<sup>25</sup>

Pediyatrik çağda saçlı deri psoriasis düşünülüğünde tinea kapitis ve seboreik dermatit mutlaka dışlanmalıdır.<sup>25</sup>

Eritrodermik psoriasisde çocuklarda eritrodermiye sebep olan konjenital nonbüllöz iktiyoziform eritroderma, atopik dermatit, liken planus, PRP, eritrokeratoderma variabilis, seboreik dermatit, langerhans hücreli histiositoz ve stafilokoksik haşlanmış deri sendromu ayırıcı tanıya girer.<sup>25</sup>

## Tedavi

Çocukluk çağı psoriasis tedavisinde uluslararası standardize edilmiş kılavuzlar mevcut değildir. Bunun yerine olgu sunumları, olgu serileri ve erişkin psoriasis hastaları için hazırlanan kılavuzlar kullanılmaktadır. Yetersiz literatür bilgisi ve yan etki profilinden dolayı orta ve şiddetli çocuk psoriasis hastalarına sistemik tedavi başlamak klinisyenler için çoğu zaman kaçınılan ve korkutucu bir durumdur.

Psoriasis şiddeti tedavi yaklaşımını belirler. Birçok çocukta, psoriasisde topikal tedaviler yeterli olmakta iken, orta-şiddetli psoriasis olan çocuklarda çoğunlukla fototerapi ve/veya sistemik tedavi gerekir. Psoriasis tedavisinde her hastanın kendi parametreleri göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalığın tutulum yerleri ve şiddeti, komorbiditeler, daha önce kullanılan tedaviler, hastalığın yaşam kalitesine etkisi, sosyoekonomik düzey tedavi seçiminde değerlendirilmelidir. Ayrıca hastalığın kronik doğası akılda tutulup, hastalık hakkında eğitim verilmeli, kısa süreli dramatik düzeltici tedavilerden kaçınılmalı, tetikleyici faktörlerden uzak durulmasının önemi vurgulanmalıdır.<sup>54-57</sup>

Streptokokal veya diğer infeksiyon odaklarının tedavi edilmesi önemlidir. Guttat psoriasisli ve streptokokal infeksiyonu olan çocuklarda anti-biyoterapi ile iyi sonuçlar alınmaktadır. Öncelikle infeksiyon odağı araştırılmalı, tespit edilen bir odak varsa (üst solunum yolu, idrar yolu infeksiyonu gibi) kültür sonrası uygun anti-biyoterapi verilmelidir. Streptokoksik infeksiyon kaynağı olarak perianal streptokoksik dermatitin de önemli bir yer tuttuğu unutulmamalıdır.<sup>54-57</sup>

Psoriasisde tedavi seçenekleri topikal tedaviler, fototerapi, konvansiyonel sistemik tedaviler, biyolojik tedaviler olarak sınıflandırılır. Bu tedavi seçenekleri tek başlarına kullanılabilecekleri gibi, kombinasyon tedavisi, ardışık veya rotasyonel tedavi şeklinde de uygulanabilir.<sup>54-57</sup> Ülkemizde Karadağ ve ark.<sup>6</sup> yaptığı bir çalışmada pediatrik psoriasis hastalarının %21,6'sının sistemik tedavi aldığı tespit edilmiştir. Erişkinlerden farklı olarak çocuk hastalarda erken müdahale, hastalığın tedavisinin yanında psikolojik etkilenmeyi ve komorbiditeleri de önlemek açısından önemlidir.

## Topikal Tedaviler

Çocukluk çağı psoriasis hastalarının büyük çoğunluğunda hastalık topikal tedavilerle kontrol altına alınabilmektedir.

**Nemlendiriciler:** Deskuamasyon ve kaşıntıyı azaltır. Hafif psoriasis tedavisinde tek başına kullanılabilir. Nemlendiriciler aynı zamanda deride irritasyonu azaltarak Koebner fenomenini (travma alanlarında yeni psoriasis plaklarının ortaya çıkması) en aza indirmeye yardımcı olur.<sup>54-57</sup>

**Topikal kortikosteroidler:** Antiinflamatuvar, antipruritik, antiproliferatif özellikleri nedeniyle ilk sırada tercih edilen topikal tedavilerdir. Atrofi, stria, telenjiektazi gibi yan etkileri nedeniyle yüz ve genital bölge kullanımlarında düşük potensli topikal kortikosteroidler tercih edilmelidir. Akneiform döküntü, taşıflaksi, lokalize hipertrikozis, perioral dermatit, oküler toksisite, hipotalamo-pituiter-adrenal aks baskılanması gibi yan etkiler görülebileceği için aralıklı veya non-steroidal topikal ajanlarla (topikal kalsinörin inhibitörleri, vitamin D analogları) kombine edilerek kullanılmalıdır.<sup>54-57</sup>

Gövde ve ekstremitelerde plaklarına yüksek-orta potent topikal steroidle (grup 2-4), günde 2 kez uygulama sonrası iyileşme belirtileri (eritem ve plak kalınlığında azalma) ilk 1-2 haftada görülmeye başlar. Günlük tedavi 4 haftaya kadar devam edebilir. Yeterli yanıt oluştuğunda, topikal steroidler kesilebilir veya yanıtı devam ettirmek için gerekirse aralıklı kullanıma geçilebilir (haftada 2 ardışık gün; hafta sonu gibi).

Gövdede ve ekstremitelerde 4 hafta içinde günlük uygulamaya yeterli yanıt alınamazsa, kısa süreli (<2 hafta) süper yüksek potent (grup 1) topikal steroid iyileşemeye yardımcı



**Resim 19.** Psoriasis nedeni ile uzun süreli topikal kortikosteroid kullanımıyla oluşan yaygın strialar



**Resim 20.** Altı aylık erkek bebek, psoriasis lezyonları nedeniyle 1 ay boyunca annesi tarafından topikal kortikosteroid kullanımıyla tedavi edilmiştir

hipotalamik pitüitüer aks süpresyonu ortaya çıkabilir. Bu yan etkiyi en aza indirmek için, topikal kortikosteroidler geniş vücut alanlarında uzun süreli kullanılmamalıdır (Resim 20).<sup>54-57</sup>

olur, 2 hafta sonrasında, güneş ışığına kullanıma veya daha düşük potent kortikosteroidlere geçilebilir. Tedavi rejimine sıklıkla D vitamini analogları dahil edilir; akut alevlenmeler sırasında D vitamini analogları topikal steroidle birlikte kullanılabilir. Hafta içi D vitamini analogu, haftasonu topikal steroid uygulaması şeklinde devam edilebilir.

Topikal kortikosteroidler farklı formlarda bulunur (pomad, krem, losyon, solüsyon, sprej, köpük). Genel olarak, psoriyatik plaktan emilimi artırmak için pomadlar tercih edilir. Belirgin hiperkeratotik plaklarda, yetersiz penetrasyon nedeni ile topikal kortikosteroidlere yanıt kötüdür. Keratolitiklerle kombinasyon (%6 salisilik asit ve/veya topikal katran) yanıtı artırabilir.

Deride atrofi ve stria topikal kortikosteroid tedavisinin potansiyel yan etkileridir. Bu nedenle uygulama süresi sınırlı olmalı, yoğun kullanımdan kaçınılmalı (ince tabaka yeterlidir), yüz ve intertrijinal alanlarda potent kortikosteroid kullanımından kaçınılmalıdır (Resim 19).

Özellikle çocuklarda topikal kortikosteroidlerin sistemik emilimi ile

**Kalsinörin inhibitörleri:** Topikal kalsinörin inhibitörleri çocuk psoriasis olgularında diğer birinci basamak tedavidir. Atrofi ve stria riski olan yüz, genital bölge, intertrijinöz alanlarda tercih edilir (takrolimus %0,03 pomad veya pimekrolimus %1 krem).<sup>58,59</sup> Takrolimusun %0,1 pomad formu çocuklarda deride fazla irritasyon yaptığından, %0,03'lük formu tercih edilir. Yüz ve intertrijinöz bölge tutulumlarında günde 2 kez, yanıt alınana kadar devam edilir. Genellikle ilk 1 ayda yanıt elde edilir. İyileşme olduktan sonra tedavi sonlandırılabilir, hastalık tekrar ederse uygulamaya tekrar başlanılır. Topikal steroidlere yanıt alınmadığında kombine tedavi olarak ya da uzun dönemde devam tedavisi (haftada 2 gün uygulama) olarak kullanılabilir. Genellikle iyi tolere edilir. Geçici yanma hissi, eritem ve kaşıntı en sık görülen yan etkilerdir. Uzun dönem güvenlikle ilgili özellikle kanser riski ile ilgili şüpheler olsa da malinite ile nedensel ilişki tespit edilememiştir.<sup>58,59</sup> Pimekrolimus kremle de başarılı sonuçlar elde edilen olgu sunumları mevcuttur.<sup>59</sup>

**D vitamini analogları:** Topikal D vitamin analogları; kalsipotriol, kalsitriol ve takalsitoldur. Keratinosit proliferasyonu ve DNA sentezini inhibe ederler. Topikal kortikosteroid ile kombine kullanımı uzun süreli remisyon sağlar ve topikal kortikosteroidin kesilmesi nedeniyle oluşabilecek atrofi gibi yan etkilerden korur.<sup>54</sup> Topikal D vitamini analoglarının etkisinin başlaması nispeten yavaştır (6-8 hafta). Bu nedenle, bu ajanlar genellikle topikal steroidlerle birlikte veya topikal steroid sonrası kullanılırlar. Günde iki kez potent topikal steroid ile birlikte uygulanır; iki ajan karıştırılabilir ya da ikisini bir arada bulunduran ürünler kullanılabilir (örneğin; kalsipotriol %0,005 ve betametazon dipropionat %0,064). Topikal steroidlerin kesilme aşamasında hafta içi topikal D vitamin analogu günde iki kez, haftasonu topikal steroid uygulaması şeklinde kullanılabilir. Topikal D vitamin analogları ile çocuk psoriasis hastalarında yapılan 8 haftalık randomize çalışmada, 77 pediyatrik psoriasis hastasında (vücut yüzey alanı tutulumu %30'un altında, 2-14 yaş arası), kalsipotriol pomadın günde 2 kez uygulanması ile kızarıklık ve skuamlanmada plaseboya göre belirgin azalma olurken, plak kalınlığı ve PAŞİ'de iki grup arasında fark gözlenmemiştir.<sup>60</sup>

Topikal D vitamini analogları genellikle iyi tolere edilir. Deride irritasyon potansiyel yan etki olup, bazı çocuklarda kullanımı kısıtlıdır. Geniş alanlarda kullanımda geri dönüşümlü hiperkalsemi görülebilir.

**Salisilik asit:** Lokalize plak lezyonlarda keratolitik etkisi nedeniyle kullanılmaktadır. Ancak sistemik absorpsiyon ve toksisite riski nedeniyle 6 yaşından küçük çocuklarda kullanımı önerilmez.<sup>54-57</sup>

**Katran:** Antipruritik, antiproliferatif, antiinflamatuvar etkisi vardır; ancak koku, renk, fototoksikite folikülit riski gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır.<sup>57</sup> Topikal steroidlerle ve/veya salisilik asitle kombine kullanılabilir. Çoğunlukla şampuan içinde kullanılır.

**Antralin:** Antiinflamatuvar ve antiproliferatiftir. Deriyi ve kıyafetleri boyadığı, irritasyon yaptığı için kullanımı sınırlıdır. Kısa süreli kontak tedavi şeklinde kullanılabilir. Sistemik olarak emilmez.<sup>54,56</sup>

**Tazaroten:** Erişkin plak psoriasis hastalarında, günde 1 kez uygulama yeterli olup, çocuklarda veri yetersizdir. Çocuk hastada tazaroten %0,05 ile tırnak psoriasisinde etkinlik görülen bir olgu bildirimi mevcuttur.<sup>61</sup>

**Fototerapi:** Orta-şiddetli psoriasisli çocuklarda sistemik tedavilere bağlı görülebilecek yan etkiler nedeni ile en güvenli tedavidir. Yaygın plak psoriasis, guttat psoriasis, palmoplantar psoriasisde veya kontraendike olduğu için sistemik tedavi alamayan hastalarda uygulanabilir.<sup>56</sup> Dar-band UVB 312 nm, geniş-band UVB 290-320 nm, UVA 320-400 nm dalga boyundadır. Dar-band UVB yan etki potansiyeli daha az olduğu ve daha hızlı etki ettiği için çocuklarda daha çok tercih edilmektedir. Kontrollü olmayan çalışmalarda, dar-band UVB'nin çocuklarda etkinliği gösterilmiştir. Retrospektif bir çalışmada, 88 çocuk hasta dar-band UVB ile tedavi edilmiş; 79 çocuk hastada %75 iyileşme, 40 hastada tam iyileşme olmuştur. Tedavi ortalama süresi yaklaşık 3 ay, iyileşme ortalama süresi yaklaşık 20 aydır.<sup>62</sup>

UVA, bir fotoduyarlandırıcı olan psoralen ile kombine edilerek PUVA tedavisi olarak kullanılır. PUVA tedavisi uzun dönem karsinojenik yan etkileri nedeniyle çocuklarda önerilmemektedir. Ekzimer lazer etkilenmemiş deriyi UVB temasını en aza indirir, ancak çocuklarda ekzimer lazer etkinlik ve güvenlik çalışmaları sınırlıdır.

Fototerapi genellikle hastanede, haftada 2-3 kez uygulanır. Yanıt elde edildikten sonra tedavi sıklığı azaltılabilir. Çocuk talimatlara uyabilecek ve kapalı alanda tek başına kalabilecek durumda olmalıdır. Hastaneye sürekli gelmesi nedeni ile çoğu kez aile tarafından tercih edilmez. Ev tipi fototerapi alternatif olabilir ama klinik takip devam etmelidir.<sup>54</sup>

Dar bant UVB'nin potansiyel yan etkileri; deride eritem, kuruluk, kaşıntı ve bül oluşumudur. Dar bant UVB uzun dönem deri kanserini artırmaz ancak ek çalışmalarla özellikle çocuklarda bunun doğrulanması gerekir.

### Sistemik Tedaviler

Orta-şiddetli psoriasisli olan çocuklarda topikal tedaviler çoğunlukla yetersiz kalır. Geniş alanlarda sık topikal kullanımı hasta için de zordur ve yan etki riskini artırır. Çocuklarda sistemik tedaviler immünosüpresanlar (metotreksat, siklosporin), fototerapi, oral retinoidler ve biyolojik tedavilerdir. Sistemik kortikosteroid tedavisi pediatrik psoriasisde kontrendikedir; mevcut deri bulguları eritrodermik psoriasis formuna dönüşebilir.<sup>54-57</sup>

**Metotreksat:** Pediatrik psoriasisde en sık kullanılan sistemik tedavidir. Folik asit antagonisti olup dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek etki etmektedir. DNA,



RNA, keratinosit hücre döngüsüne etki ederek antiinflamatuar ve immünoşüpresan etki göstermektedir. Orta, şiddetli psoriasis ve psoriyatik artrit hastalarında tercih edilmektedir.<sup>54-57</sup> Başlangıç dozu 0,3 mg/kg haftada bir kez olup, sonrasında tedricen artırarak 0,6 mg/kg'a çıkılabilir (maksimum 25 mg/hafta). İyileşme ilk ay içerisinde başlar, fakat sıklıkla, etkinlik başlangıcı en az 10 haftayı bulur. Her 3 ayda bir yanıt değerlendirilmeli, çocuk yeterli yanıt göstermez ve tolere edebilirse doz haftalık 0,1-0,2 mg/kg artırılmalıdır (maksimum total doz 0,6 mg/kg/hafta). İyileşme elde edildiğinde, etkinliğin sürdürülebildiği en düşük doza geçilmelidir. Eğer hastalık kontrolü 6 ay boyunca stabilse, dozu haftalık 0,1 mg/kg azaltılabilir. Eğer doz azaltımı sırasında alevlenmeler olursa, son dozdan 0,1 mg/kg artırılarak hastalık kontrolü sağlanabilir.

Kontrollü olmayan çalışmalarda pediatrik psoriasisde metotreksat etkinliği gösterilmiştir. Orta ve şiddetli plak psoriasisli metotreksatın kullanıldığı 25 çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada (maksimum doz aralığı 0,14-0,63 mg/kg/hafta), 12. haftada en az %75 PAŞİ iyileşmesi elde edilmiş, 24 hafta sonunda, çocukların 1/3'ünde bu etki görülmüştür.<sup>63</sup>

En sık görülen yan etki gastrointestinal rahatsızlıklar, üst solunum yolu infeksiyonu, halsizlik ve baş ağrısıdır. Kemik iliği süpresyonu ve karaciğer enzim yükseklikleri görülebilir. Folik asit uygulaması ve oral yerine subkütan enjeksiyon uygulama, gastrointestinal yan etkileri azaltılabilir. Folik asit dozu 1 mg/gün dür. Metotreksat alındığı gün dışında hergün uygulamanın gastrointestinal yan etkileri en aza indirdiği gözlemlenmiştir. Sulfonamid grubu ilaçların birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Başlangıç ve gerekli olduğu durumlarda hematolojik ve hepatik yan etkiler açısından tetkik yapılmalıdır. Tüberküloz taraması tedavi öncesi yapılmalıdır. Adölesan dönemdeki kız çocuklar ve aileleri ilacın teratojenitesi hakkında bilgilendirilmelidir; tüm çocuklarda metotreksat tedavisi sırasında canlı aşılardan kaçınılmalıdır.

**Siklosporin:** Siklosporin psoriasisde hızlı etkilidir. Çocuklarda genellikle akut generalize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasis gibi akut şiddetli durumlarda hızlı rahatlatma amacı ile tercih edilir. Siklosporin oral olarak 4-5 mg/kg/gün dozunda verilir. İyileşme hızlıdır. Belirgin iyileşme ilk ayda ortaya çıkar. Hastalık kontrol edildikten sonra, doz kademeli azaltılır. Tedavi süresi özellikle hipertansiyon, renal ve hepatik hasar ve gelecekteki malignite riski gibi yan etkiler nedeni ile 1 yılı aşmamalıdır.<sup>54</sup>

Pediatrik psoriasisde kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Retrospektif bir çalışmada, 38 çocuk ve adölesanda siklosporin pediatrik psoriasisde kullanılmış (ortalama günlük doz 3,2 mg/kg; 2-5 mg/kg arası), 16 hafta sonrasında %15 hastada, en az %75 PAŞİ iyileşmesi gözlenmiş, sekiz hastada yan etkiler nedeni ile tedavi kesilmiştir.<sup>64</sup>

Siklosporinin ciddi yan etkileri nefrotoksisite, hipertansiyon, hepatotoksisite, hiperlipidemi, metabolik anormallikler ve infeksiyon ve malinite için artmış risktir. Yan

etkiler açısından tetkik ve kan basıncı ölçümü tedavi boyunca yapılmalıdır. Canlı aşilar ve makrolid antibiyotiklerin (siklosporin düzeyini artırır) eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

**Retinoidler:** Vitamin A analogları olup hücre metabolik yollarına, hücre diferansiasyonuna ve apoptozise etki etmektedir. Özellikle eritrodermik psoriasis, püstüler psoriasis ve palmoplantar psoriasis tedavisinde etkindir ancak plak psoriasisde diğer ajanlara göre daha az etkin kabul edilir. Asitretin psoriasisde oral retinoid seçeneğidir; 0,5-1 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Etkinlik 2-3 ayda elde edilir. Pediyatrik psoriasisde etkinlik verileri yeterli değildir. Retrospektif bir çalışmada, orta-şiddetli plak psoriasis nedeni ile sistemik tedavi alan 154 çocuk hastanın, 78'inde asitretin kullanılmış, %35'i en az %75 düzelme göstermiştir.<sup>65</sup>

Avantajlı yönü immünoşüpresyon yapmamasıdır. En sık yan etki, deri ve mukozalarda kuruma ve serum trigliserit düzeylerinde artmadır. Hematolojik anormallikler, hepatotoksisite ve hiperlipidemi için 3 ayda bir kan kontrolleri yapılmalıdır. Asitretin teratojenik olup adölesan dönemdeki kız çocuklarda ilaç kesildikten sonra 3 yıl süreyle kontrasepsiyona dikkat edilmelidir. Erken epifiz kapanma riski ile ilgili veriler çelişkili olup, uzun dönem kullanılan hastalarda 12-18 ayda bir kemik taraması önerilmektedir.<sup>54</sup>

**Biyolojik ilaçlar:** Son yayınlar, pediyatrik psoriasisde biyolojik ilaçların diğer immünoşüpresif ajanlara göre (metotreksat ve siklosporin gibi) daha güvenli ve etkin olduğunu göstermektedir. Biyolojik tedavilerden pediyatrik psoriasisde sadece etanersept, ustekinumab ve adalimumabın randomize çalışmaları mevcuttur. Diğer biyolojik ilaçlarla ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. İnfliksımab inflamatuvar barsak hastalıklarında 6 yaşından sonra onaylı olmasına rağmen, pediyatrik psoriasis tedavisinde henüz onayı yoktur.<sup>54</sup> Etanersept (>6 yaş) ve ustekinumab (>12 yaş) Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından, adalimumab (>4 yaş) EMA tarafından pediyatrik psoriasisde onaylıdır.

En sık görülen yan etki enjeksiyon yeri reaksiyonu ve üst solunum yolu infeksiyonlarıdır. Fırsatçı infeksiyon ve malignite risk artışına dair inanışlar olmakla birlikte, ciddi yan etkiler çocuklarda nadirdir. Adalimumab ve metotreksatın karşılaştırıldığı randomize klinik çalışmada, infeksiyon oranları benzer bulunmuştur.<sup>66</sup> Psoriasis tedavisi için biyolojik ajan kullanan çocuklarda malinite artışı ile ilgili bildirim yapılmamıştır. Biyolojik ajan kullanan çocuklarda yıllık tüberküloz taraması yapılmalıdır. Tedavi süresince canlı aşilar yapılmamalıdır.

**Etanersept:** FDA, EMA ve ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından, diğer tedavilere dirençli, orta-şiddetli psoriasis olan 6 yaş üzerindeki çocuk hastaların tedavisinde onaylanmıştır. 0,8 mg/kg/hafta dozunda, haftalık maksimum 50 mg olacak şekilde, subkütan enjeksiyon olarak uygulanır. Kırk sekiz haftalık çalışmada, 211 orta-

şiddetli plak psoriasis olan 4-17 yaş arası 211 çocukta, 0,8 mg/kg (maksimum: 50 mg) etanersept ile plasebo karşılaştırılmış; 12. haftada etanersept grubunda (%57), plasebo grubuna göre (%11) belirgin iyileşme görülmüştür.<sup>67</sup> Sürdürülebilir etkinliğine 96 ay boyunca devam ettiği gösterilmiştir.<sup>68</sup> Pedyatrik psoriasisde en uzun süreli kullanımı olduğundan en güvenilir bir seçenektir. Dezavantajı haftalık enjeksiyon gereksinimi ve erişkin verilerine göre diğer biyolojilere göre daha az etkin olmasıdır.

**Adalimumab:** EMA ve ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından tedaviye dirençli pediyatrik psoriasis hastalarında 4 yaş üzerinde onay almıştır. 0,8 mg/kg dozunda, 0. ve 1. haftalarda, sonrasında her 2 haftada bir maksimum 40 mg dozunda, subkütan enjeksiyon olarak uygulanır. Yüz on dört çocukla (4-17 yaş arası) yapılan bir çalışmada, adalimumab 0,4 mg/kg veya 0,8 mg/kg dozları, metotreksat 0,1-0,4 mg/kg/hafta kullanan çocuk hastalarla karşılaştırıldığında, 16. hafta sonunda, adalimumab 0,8 mg/kg doz grubunda PAŞİ 75 yanıtına ulaşan oranı (%58), metotreksat grubuna göre (%32) belirgin yüksek bulunmuştur.<sup>66</sup>

**Ustekinumab:** FDA 12 yaş üzerinde orta-şiddetli plak psoriasis hastalarında onaylamıştır. Ülkemizde 18 yaş altında onayı ve SGK geri ödemesi yoktur. 0., 4., ve sonra her 12 haftada bir uygulanması pediyatrik hastalarda avantajlı olmaktadır. 60 kg altında 0,75 mg/kg, 60-100 kg arasında 45 mg, 100 kg üzerinde 90 mg dozunda subkütan uygulanır. Orta ve şiddetli plak psoriasisli 110 adölesanda (12-17 yaş arası) ustekinumab iki farklı şekilde uygulanmış (standart doz veya yarı standart doz), plasebo ile karşılaştırıldığında, PAŞİ 75 yanıtına her iki doz rejiminde de ulaşanların sayısı plasebodan anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.<sup>69</sup>

## Diğer Tedaviler

**Fumarik asit esterleri:** Avrupa'da kullanılmaktadır. Retrospektif çalışmalar, olgu serileri ve olgu bildirimleri çocuklarda etkinliğini desteklemektedir. Yüz yirmi yedi çocuğun (6-17 yaş) yer aldığı retrospektif bir çalışmada, tedavi sırasında hastalık şiddetinin azaldığı ve tedavinin ilk 3 ayında PAŞİ'de yaklaşık %50 azalma bildirilmiştir.<sup>70</sup> Gastrointestinal şikayetler ve flushing en sık görülen yan etkilerdir. Dirençli plak psoriasisli olan 14 çocukta, fumarik asit esteri ile tedavi (günlük doz, 180-1200 mg; ortalama tedavi süresi 48,6 hafta) verilmiş, dokuz çocukta PAŞİ skorunda iyileşme (%64) gözlenmiştir.<sup>71</sup>

Lenfopeni potansiyel yan etkidir. Fumarik asit kullanan lenfopenik hastalarda progresif multifokal lökoensefalopati bildirilmiştir.<sup>72,73</sup>

**Apremilast:** Oral fosfodiesteraz-4 inhibitörüdür; erişkin plak psoriasisde etkinliği gösterilmiş ancak çocuk psoriasisde etkinliği belirli değildir.

## Generalize Püstüler Psoriasisde Tedavi

Çocukluk çağında generalize püstüler psoriasis nadirdir ve tedavilerin çocuklarda etkinlik ve güvenlik verileri yetersizdir. Çocuklarda erişkine benzer şekilde, şiddetli hastalıkta siklosporin veya infliksimab kullanıp, hastalık kontrolü sağlandıktan sonra diğer tedavilere geçilebilir. Uzun dönemde siklosporin ciddi yan etkiler nedeni ile önerilmemektedir.<sup>54</sup>

Akut generalize püstüler psoriasisde çocukluk çağında tedavilerle ilgili randomize klinik bir çalışma yoktur. Oral retinoid, siklosporin, metotreksat, adalimumab, etanersept veya infliksimab kullanım etkinliği olgu raporları ve olgu serilerine dayanır. Etanersept plak psoriasisli çocuklarda tercih edilen ilk biyolojik ajan iken, generalize püstüler psoriasisde etkinliği düşüktür.<sup>54</sup>

Generalize püstüler psoriasis kliniği görülen DITRA sendromlu bir infantta anakinra, adölesan da sekukinumaba ve adalimumaba yanıt gözlenmiştir.<sup>74-76</sup>

Topikal kortikosteroidler akut generalize püstüler psoriasisin daha hafif formu olan anüler püstüler psoriasisde etkin olabilir. Topikal kompres, ıslak sargı, yulaf kepeği banyosu da faydalı olabilir.<sup>77,78</sup>

## Psoriyatik Artrit Tedavisi

Psoriyatik artrit tedavisi kötü prognoz ve hareket kısıtlılığını engeller. Genellikle eklem tutulumunda sistemik tedavi (örneğin; metotreksat veya TNF- $\alpha$  inhibitörleri) gerekir ve bu eşlik eden deri bulgularını da düzeltir.<sup>54</sup>

## Seyir ve Prognoz

Çocukluk çağında psoriasis tipik olarak kronik seyreder fakat seyir belirsizdir. Spontan remisyon ve alevlenmeler sıktır ve zamanı tahmin edilemez. Bazen, yaz ayları boyunca güneşe maruz kalma gibi hafifletici veya infeksiyonlar ve travma gibi tetikleyiciler olabilir.

Çocukluk çağında başlayan psoriasis erişkin döneme kadar hafif seyredebildiği gibi, bazı hastalarda erişkin dönemde hastalığın şiddetlendiği gözlenir. Bebekliğinden beri psoriasisli bulunan çocukların 7/9'unda hastalığın ataklar halinde ileri yaşlarda da devam ettiği, 2/7'sinde ise ilk ataktan sonra kaybolduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>79</sup>

Hastalar ve ebeveynlerine hastalığın kontrolü ile remisyonun sağlanabileceği anlatılmalı, spontan iyileşmenin yanı sıra hastalığın tekrarlayıcı olduğu ve hayat boyu süreceği konusu da vurgulanmalıdır.

## Kaynaklar

1. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. Br J Dermatol. 2010;162:633-6.

2. De Jager ME, Van de Kerkhof PC, De Jong EM, Seyger MM. Epidemiology and prescribed treatments in childhood psoriasis: a survey among medical professionals. *J Dermatolog Treat.* 2009;20:254-8.
3. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:979-87.
4. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, et al. Age at onset and different types of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1995;133:768-73.
5. Seyhan M, Coşkun BK, Sağlam H, Özcan H, Karıncaoğlu Y. Psoriasis in childhood and adolescence: Evaluation of demographic and clinical features. *Pediatr Int.* 2006;48:525-30.
6. Karadağ AS, Bilgili SG, Çalka Ö, Demircan YT. Çocukluk çağı psoriasis hastalarının klinik ve demografik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Turk J Dermatol.* 2013;7:13-7.
7. Kumar B, Jain R, Sandhu K, Kaur I, Handa S. Epidemiology of childhood psoriasis: A study of 419 patients from northern India. *Int J Dermatol.* 2004;43:654-8.
8. Eichenfield LF, Paller AS, Tom WL, et al. Pediatric psoriasis: Evolving perspectives. *Pediatr Dermatol.* 2018;35:170-81.
9. Andressen C, Henseler T. Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Hautarzt.* 1982;33:214-7.
10. Chiam LY, de Jager ME, Giam YC, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Juvenile psoriasis in European and Asian children: Similarities and differences. *Br J Dermatol.* 2011;164:1101-3.
11. Özden MG, Tekin NS, Güner MA, et al. Environmental risk factors in pediatric psoriasis: A multicenter case-control study. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:306-12.
12. Kundakçı N, Türsen Ü, Babiker MOA, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of. *Int J Dermatol.* 2002;41:220-4.
13. Burden-Teh E, Thomas KS, Ratib S, Grindlay D, Adaji E, Murphy R. The epidemiology of childhood psoriasis: a scoping review. *Br J Dermatol.* 2016;174:1242-57.
14. Schmitt-Egenolf M, Eiermann TH, Boehncke WH, Ständer M, Sterry W. Familial juvenile onset psoriasis is associated with the human leukocyte antigen (HLA) class I side of the extended haplotype Cw6-B57-DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0303: a population- and family-based study. *J Invest Dermatol.* 1996;106:711-4.
15. Jordan CT, Cao L, Roberson ED, et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am J Hum Genet.* 2012;90:784-95.
16. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007;25:606-15.
17. Horton DB, Scott FI, Haynes K, et al. Antibiotic Exposure, Infection, and the Development of Pediatric Psoriasis. *JAMA Dermatology.* 2016;152:191-9.
18. Sigurdardottir SL, Thorleifsdottir RH, Valdimarsson H, Johnston A. The association of sore throat and psoriasis might be explained by histologically distinctive tonsils and increased expression of skin-homing molecules by tonsil T cells. *Clin Exp Immunol.* 2013;174:139-51.
19. Rachakonda TD, Dhillion JS, Florek AG, Armstrong AW. Effect of tonsillectomy on psoriasis: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:261-75.
20. Weitz M, Kiessling C, Friedrich M, et al. Persistent CMV infection correlates with disease activity and dominates the phenotype of peripheral CD8+ T cells in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2011;20:561-7.
21. Johnson TM, Duvic M, Rapini RP, Rios A. AIDS exacerbates psoriasis. *N Engl J Med.* 1985;313:1415.
22. Seetharam KA, Sridevi K. Chikungunya infection: a new trigger for psoriasis. *J Dermatol.* 2011;38:1033-4.
23. Fry L, Baker BS, Powles AV, Fahlen A, Engstrand L. Is chronic plaque psoriasis triggered by microbiota in the skin? *Br J Dermatol.* 2013;169:47-52.

24. Chen XY, Jin LW, Chen YW, et al. The association between the IL-20-1723C→G allele on the 1q chromosome and psoriasis triggered or exacerbated by an upper respiratory tract infection in the Chinese Han population. *Dermatology*. 2011;222:24-30.
25. van de Kerkhof PCM, Nestle FO. Psoriasis. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. London: Elsevier Health Sciences; 2017.p.138-59.
26. Eickstaedt JB, Killpack L, Tung J, Davis D, Hand JL, Tollefson MM. Psoriasis and Psoriasisform Eruptions in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents. *Pediatr Dermatol*. 2017;34:253-60.
27. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2012;130:794-803.
28. Arvonen M, Virta LJ, Pokka T, Kröger L, Vähäsalo P. Repeated exposure to antibiotics in infancy: a predisposing factor for juvenile idiopathic arthritis or a sign of this group's greater susceptibility to infections? *J Rheumatol*. 2015;42:521-6.
29. Ruan X, Tey HL. Hypocalcemia: low incidence in flares of pustular and chronic plaque psoriasis. *Int J Dermatol*. 2017;56:133-5.
30. Hunjan MK, Maradit Kremers H, Lohse C, Tollefson M. Association between obesity and pediatric psoriasis. *Pediatr Dermatol*. 2018;35:304-5.
31. Goldminz AM, Buzney CD, Kim N, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in children with psoriatic disease. *Pediatr Dermatol*. 2013;30:700-5.
32. Torres T, Machado S, Mendonca D, Selores M. Cardiovascular comorbidities in childhood psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2014;24:229-35.
33. Sagi L, Trau H. The Koebner phenomenon. *Clin Dermatol*. 2011;29:231-6.
34. Ferreira BI, Abreu JL, Reis JP, Figueiredo AM. Psoriasis and associated psychiatric disorders: A systematic review on etiopathogenesis and clinical correlation. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9:36-43.
35. Das UN. The lipids that matter from infant nutrition to insulin resistance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002;67:1-12.
36. Ludvigsson JF, Lindelof B, Zingone F, Ciacci C. Psoriasis in a nationwide cohort study of patients with celiac disease. *J Invest Dermatol*. 2011;131:2010-6.
37. Michaelsson G, Gerden B, Hagforsen E, et al. Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet. *Br J Dermatol*. 2000;142:44-51.
38. Pinson R, Sotoodian B, Fiorillo L. Psoriasis in children. *Psoriasis (Auckl)*. 2016;20:121-9.
39. Silverberg NB. Update on pediatric psoriasis. *Cutis*. 2015;95:147-52.
40. Lokre S, Hiremagalore R. Childhood psoriasis - Clinical manifestations. *Indian J Pediatr Dermatol*. 2012;13:3-8.
41. Mercy K, Kwasny M, Cordero KM, et al. Clinical manifestations of pediatric psoriasis: results of a multicenter study in the United States. *Pediatr Dermatol*. 2013;30:424-8.
42. Wang Y, Cheng R, Lu Z, et al. Clinical profiles of pediatric patients with GPP alone and with different IL36RN genotypes. *J Dermatol Sci*. 2017;85:235-40.
43. Sugiura K. The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. *J Dermatol Sci*. 2014;74:187-92.
44. Farber EM. Facial psoriasis. *Cutis*. 1992;50:25-8.
45. Bronckers IMGJ, Maatkamp M, Kievit W, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ, Seyger MMB. The association of scalp psoriasis with overall psoriasis severity and koebnerization in children: cross-sectional findings from the Dutch ChildCAPTURE registry. *Br J Dermatol*. 2019;181:1099-101.

46. Pourchot D, Bodemer C, Phan A, et al ; Groupe de Recherche de la Société Française de Dermatologie Pédiatrique. Nail Psoriasis: A Systematic Evaluation in 313 Children with Psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2017;34:58-63.
47. Bronckers IMGJ, Bruins FM, van Geel MJ, et al. Nail Involvement as a Predictor of Disease Severity in Paediatric Psoriasis: Follow-up Data from the Dutch ChildCAPTURE Registry. *Acta Derm Venereol.* 2019;99:152-7.
48. Zisman D, Gladman DD, Stoll ML, et al. The Juvenile Psoriatic Arthritis Cohort in the CARRA Registry: Clinical Characteristics, Classification, and Outcomes. *J Rheumatol.* 2017;44:342-51.
49. Tollefson MM, Van Houten HK, Asante D, Yao X, Maradit Kremers H. Association of Psoriasis With Comorbidity Development in Children With Psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2018;154:286-92.
50. Tekin B, Gurel MS, Topkarci Z, et al. Assessment of quality of life in Turkish children with psoriasis and their caregivers. *Pediatr Dermatol.* 2018;35:651-9.
51. Varni JW, Globe DR, Gandra SR, Harrison DJ, Hooper M, Baumgartner S. Health-related quality of life of pediatric patients with moderate to severe plaque psoriasis: comparisons to four common chronic diseases. *Eur J Pediatr.* 2012;171:485-92.
52. Kara T, Topkarci Z, Yılmaz S, Akaltun İ, Erdoğan B. Pediatric patients with psoriasis and psychiatric disorders: premorbidity and comorbidity in a case-control study. *J Dermatolog Treat.* 2019;30:129-34.
53. Kapila S, Hong E, Fischer G. A comparative study of childhood psoriasis and atopic dermatitis and greater understanding of the overlapping condition, psoriasis-dermatitis. *Australas J Dermatol.* 2012;53:98-105.
54. Tangtatco JAA, Lara-Corrales I. Update in the management of pediatric psoriasis. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29:434-42.
55. Napolitano M, Megna M, Balato A, et al. Systemic Treatment of Pediatric Psoriasis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016;6:125-42.
56. Shah KN. Diagnosis and treatment of pediatric psoriasis: Current and future. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14:195-213.
57. Akyol M, Alper S, Atakan N, ve ark. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu. *Arch Turk Dermatol Venerology.* 2016;50:1-56.
58. Brune A, Miller DW, Lin P, Cotrim-Russi D, Paller AS. Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2007;24:76-80.
59. Mansouri P, Farshi S. Pimecrolimus 1 percent cream in the treatment of psoriasis in a child. *Dermatol Online J.* 2006;12:7.
60. Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, et al. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:203-8.
61. Diluvio L, Campione E, Paternò EJ, Mordenti C, El Hachem M, Chimenti S. Childhood nail psoriasis: a useful treatment with tazarotene 0.05%. *Pediatr Dermatol.* 2007;24:332-3.
62. Pavlovsky M, Baum S, Shpiro D, Pavlovsky L, Pavlotsky F. Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:727-9.
63. van Geel MJ, Oostveen AM, Hoppenreijns EP, et al. Methotrexate in pediatric plaque-type psoriasis: Long-term daily clinical practice results from the Child-CAPTURE registry. *J Dermatolog Treat.* 2015;26:406-12.
64. Di Lerna V, Stingeni L, Boccaletti V, et al. Effectiveness and safety of cyclosporine in pediatric plaque psoriasis: A multicentric retrospective analysis. *J Dermatolog Treat.* 2016;27:395-8.
65. Charbit L, Mahé E, Phan A, et al. Systemic treatments in childhood psoriasis: a French multicentre study on 154 children. *Br J Dermatol.* 2016;174:1118-21.
66. Papp K, Thaçi D, Marcoux D, et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:40-9.

67. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2008;358:241-51.
68. Paller AS, Siegfried EC, Eichenfield LF, et al. Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:762-8.
69. Landells I, Marano C, Hsu MC, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:594-603.
70. Reich K, Hartl C, Gambichler T, Zschocke I. Retrospective data collection of psoriasis treatment with fumaric acid esters in children and adolescents in Germany (KIDS FUTURE study). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14:50-8.
71. van Geel MJ, van de Kerkhof PC, Oostveen AM, de Jong EM, Seyger MM. Fumaric acid esters in recalcitrant pediatric psoriasis: A prospective, daily clinical practice case series. *J Dermatolog Treat.* 2016;27:214-20.
72. Gieselbach RJ, Muller-Hansma AH, Wijburg MT, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with fumaric acid esters: a review of 19 cases. *J Neurol.* 2017;264:1155-64.
73. Ermis U, Weis J, Schulz JB. PML in a patient treated with fumaric acid. *N Engl J Med.* 2013;368:1657-8.
74. Rossi-Semerano L, Piram M, Chiaverini C, et al. First clinical description of an infant with interleukin-36-receptor antagonist deficiency successfully treated with anakinra. *Pediatrics.* 2013;132:1043-7.
75. Cordero KM, Ucmak D, Hitraya-Low M, et al. Response to Interleukin (IL)-17 Inhibition in an Adolescent With Severe Manifestations of IL-36 Receptor Antagonist Deficiency (DITRA). *JAMA Dermatol.* 2017;153:106-8.
76. Callen JP, Jackson JH. Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent. *J Dermatolog Treat.* 2005;16:350-2.
77. Liao PB, Rubinson R, Howard R, et al. Annular pustular psoriasis--most common form of pustular psoriasis in children: report of three cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:19-25.
78. Chang L, Ubriani R, Yan AC. Picture of the month--quiz case. Pustular psoriasis, annular type. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162:989-90.
79. Farber EM, Mullen RH, Jacobs AH, Nall L. Infantile psoriasis: a follow-up study. *Pediatr Dermatol.* 1986;3:237-43.





## YAŞLILIK DÖNEMİ PSORİASİSİ VE TEDAVİSİ



# YAŞLILIK DÖNEMİ PSORİASİSİ VE TEDAVİSİ

ERKAN ALPSOY

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

## Tanım

İnsan yaşamının kronolojik olarak 65 yaş ve üstü yaşlılık evresi olarak kabul edilir. Yaşam döngüsünün kaçınılmaz bir evresi olan yaşlılık organizmamızdaki çoğu organın fonksiyonel kapasitesinde ilerleyici azalma ile ayırt edilir. Zamanın ilerlemesine bağlı olarak, tüm organizmamız ve hücrelerimizin gösterdiği anatomik ve fizyolojik değişiklikleri kapsar.<sup>1</sup> Psoriasisın uzun süreli seyri ve yaşam süresinin uzaması nedeniyle yaşlılıkta psoriasis sıklığı artmaktadır. Buna karşın, yaşlı hastaların genellikle klinik çalışmalara alınmaması nedeniyle hem klinik hemde tedavi ile ilgili bilgiler görece sınırlıdır. Yaşlılıkta ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler ve bu grup hastaların ek hastalıkları nedeniyle çoklu ilaç kullanımı gibi nedenlerle yaşlılarda psoriasis ve tedavisinin yönetimi zordur.<sup>2</sup>

## Epidemiyoloji ve Klinik Özellikler

Tüm dünyada ve toplumumuzda yaşlı nüfus oranı giderek artmaktadır. Demografik çalışmalar, yaşlıların 2025 yılına kadar ABD nüfusunun 1/4'ünü, 2050 yılına kadar Avrupa nüfusunun 1/3'ünü oluşturacağını göstermektedir.<sup>3</sup> Yaşla birlikte psoriasis sıklığı artmaktadır. Tayvanda 7 yıllık bir izlemde 65 yaş üstü hastalarda yapılan bir çalışmada psoriasis sıklığı %3,9 bulunmuştur.<sup>4</sup> Bell ve ark.<sup>5</sup> çalışmasında genel olarak cinsiyet ve yaş olarak eşleştirilmiş toplulukta psoriasis insidansı 60,4/100.000 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada hastalığın en yüksek insidans (112,6/100.000) ile ortaya çıktığı yaş, 60-69 yaş aralığı olarak saptanmıştır. Psoriyatik artrit orta ve ileri yaşlarda daha sık, doğal olarak da yaşlılarda yüksek sıklıkta (%20) görülür.<sup>6</sup>

Phan ve ark.<sup>7</sup> hipertansiyon, diyabet, dislipidemi ve ana kardiyovasküler olayları 70 yaş ve üzeri hastalarda daha yüksek sıklıkta bildirmiştir. Bu çalışmada 70 yaş ve üzeri hastalarda, daha genç hastalara göre guttat ve invers psoriasis sıklığı yüksek, plak psoriasis sıklığı ise daha düşük sıklıkta bildirilmiştir. Rapp ve ark.<sup>8</sup> metabolik sendrom sıklığını yaşlılarda yüksek sıklıkta gözlemişlerdir.

Yaşlılık döneminde başlangıç gösteren psoriasis ile ilgili klinik bilgiler görece sınırlıdır. Kwon ve ark.<sup>9</sup> ileri yaşlarda (60 yaş üstü) başlangıç gösteren psoriasisın klinik özelliklerini erken (30 yaşından önce) ve orta yaş başlangıçlı hasta (30-60 yaş arası)

gruplarıyla karşılaştırmıştır. İleri yaşlarda başlangıç gösteren psoriasisli hastalar, tüm hastaların %3,2'sini (4049 hastadan 129'u) oluşturmuş, aile öyküsü ve hastalığın şiddeti daha düşük bulunmuştur. Guttat ve yaygın püstüler psoriasis oranının anlamlı derecede azaldığı, eritrodermik psoriasis insidansının ise arttığı saptanmıştır. Phan ve ark.<sup>7</sup> çalışmasında 70 yaş ve sonrası başlangıç gösteren psoriasis hastaları, daha erken başlangıç gösteren hastalar ile de karşılaştırmıştır. Yetmiş yaş ve üzerinde başlangıç gösteren hastalarda kadın sıklığı yüksek, aile öyküsü ve plak psoriasis sıklığı ise daha düşük oranda bildirilmiştir. Bu grupta sistemik tedavi sıklığı da daha düşük bulunmuştur.<sup>7</sup>

## Tedavi

Yaşlı hastalar genellikle klinik çalışmalara alınmadığından kılavuzlarda yer alan tedavi önerileri bu hasta grubuna tam olarak uygulanamaz. Üstelik, yaşlı hastalarda daha genç yaştaki psoriasis hastalarına göre ek hastalık sıklığı artmıştır. Çok sayıda hastalık nedeniyle, çoklu ilaç kullanımı vardır, bu da doğal olarak ilaç etkileşimi riskini artırır. Üstelik ilaç nedenli psoriasis (beta-bloker kullanımı) veya psoriasisde alevlenme daha sık görülür.<sup>10,11</sup> Yaşam kalitesi ve psikososyal etkilenmenin genç hastalara göre yaşlılarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Yine, enfeksiyona olan eğilim yaşlılarda artmıştır.<sup>12</sup> Bu hastalar ekonomik ve fiziksel (kendi kendine yetebilme) sınırlılıkları nedeniyle tedavi seçeneklerine ulaşmada zorluk yaşar, tedaviyi uygulamada güçlüklerle daha sık karşılaşır. Ekonomik problemler yaşlılarda siktir ve bu sağlık sistemine ulaşmada zorluk yaratır. Derinin kuru ve ince olması da bazı zorluklara neden olur. Kaşıntı siktir ve koebnerizasyona yol açabilir. Özellikle kıvrım alanlarında kortikosteroidlere bağlı yan etkiler daha çabuk gelişir. Bu yaş grubuna özgü farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler de tedavi planlarını etkiler. Gastrik asit salınımında, gastrointestinal motilite ve kan akımında azalma ilaç emilimini etkiler. Vücut yağ oranının artması, toplam vücut su oranının azalması nedeniyle hidrofilik ilaçların plazmada ulaştığı en yüksek doz oranı artar, lipofilik ilaçların dağılım hacmi artar. Karaciğerin büyüklüğünde, kan akımında ve ilaç metabolize edici enzim aktivitelerinde yaşa bağlı azalma, karaciğerden ilaç temizlenme oranını azaltır. Bununla birlikte, yaşlılıkta en önemli farmakokinetik değişim, böbreğin boşaltım kapasitesinde azalmadır. Yaşlılar, böbrek yetmezliği olan bireyler olarak kabul edilmelidir. Böbrek kan akımında, glomerüler filtrasyon hızı ve tübüler sekresyonda azalma ilaçların böbreklerden temizlenme hızını düşürür. Tüm bu nedenlerle yaşlılarda psoriasis tedavisinin yönetimi zor olup tedavinin ve süresinin belirlenmesinde çok sayıda parametrenin göz önünde bulundurulması gerekir.<sup>2,4,10,11</sup> Tedavi seçenekleri genel olarak diğer yaş grupları ile benzerdir. Hastaların büyük bölümü (>%75) hafif şiddette psoriasisle sahiptir. Bu hastalarda yerel tedaviler ilk seçenek olarak kullanılmalıdır.<sup>11</sup>

## Yerel Tedaviler

**Kortikosteroidler:** Klinik pratikte genellikle ilk basamakta reçete edilen yerel kortikosteroidler yaşlılarda dikkatle kullanılmalıdır. Bu ilaçların iyi bilinen yan etkileri (atrofi, purpura, telanjiektazi, ikincil deri infeksiyonları, rebound fenomeni ve taşıfilaksi) yaşlılarda daha kolay gelişir.<sup>13</sup>

**Kortikosteroid ve kalsipotriol kombinasyonu:** Parslew ve Traulsen'in<sup>14</sup> randomize, plasebo kontrollü çalışmalarında bu kombinasyon günde 1 kez 4 hafta süreyle kullanılmış ve PAŞİ düzelmesi 60 yaş ve üstündeki hastalarda, daha genç hastalarla benzer oranda (sırasıyla, %73 ve %68) gözlenmiştir.<sup>2</sup> Kalsipotriol ve betametazon kombinasyonu her bir ilacın tek başına kullanımından daha etkili bulunmuştur. Ayrıca kalsipotriol etkinliğinin UVB fototerapisi ile artış gösterdiği de bildirilmiştir.<sup>2,15</sup>

**Kalsipotrien ve takrolimus kombinasyonu:** Tirado-Sánchez ve ark.'nın<sup>16</sup> çalışmasında kalsipotrien ve takrolimus kombinasyonu plak psoriasisde tek başına takrolimustan daha etkili bulunmuştur. Ancak, tek başına kalsipotrien kullanan gruba göre etkinlikte farklılık saptanmamıştır.

**Kalsinörin inhibitörleri:** Takrolimus<sup>2</sup> ve pimekrolimus<sup>17</sup> özellikle yüz, kıvrım alanı ve anogenital yerleşimde etkili seçeneklerdir. Özel alanların tedavisinde kortikosteroid yan etkilerinden hastayı korumak için tercih edilebilirler.

**Tazaroten:** Kalın plaklarda, palmoplantar alanda ve tırnak psoriasisinde etkili bulunmuş seçenektir. Ardışık veya yerel kortikosteroidlerle rotasyonel tedavinin bir parçası olarak kullanılabilir.<sup>10,14</sup>

**Diğerleri:** Tüm bu yerel tedavi seçeneklerinin yanı sıra nemlendiriciler kaşıntı ve skuamların giderilmesinde yararlıdır. Hem yerel hem de sistemik tedavi seçenekleri ile birlikte kullanılabilirler. Kömür katranı ve antralin günümüzde daha az tercih edilen yerel tedavi seçenekleridir. Yine bu hastalarda tetikleyici faktörleri elemek de önemlidir.<sup>2,11</sup>

## Foto (kemo) terapi

Osmanovic ve ark.<sup>18</sup> yaşlılarda geniş bant UVB ile sınırlı düzeyde ama olumlu sonuçlar bildirmiştir. PAŞİ skorları 6-12 arasında değişen hastalarda 8-12 haftalık tedavi uygulanmış ve PAŞİ skorları 1-4 arasında bulunmuştur. Tedavi iyi tolere edilmiş ve tedavi sonucunda vitamin D düzeyleri yükselirken, paratiroid hormon düzeyleri düşmüştür. Tedavi öncesi hastanın tedavi kabininde belli bir süre (2-25 dk) ayakta durup duramayacağını öğrenilmesi gereklidir. Yine haftada 2-3 kez tedavi alacağı merkeze ulaşımı yönünden uygunluğu tartışılmalıdır. Hastalar sıklıkla ek ilaç kullandığından bu ilaçların olası fototoksik etkileri göz ardı edilmemelidir.<sup>2,9</sup>

## Sistemik Tedavi

**Metotreksat:** Etkili bir seçenektir. Ancak, yaşlılarda böbrek fonksiyonları azaldığı için ve psoriasis eşlik edebilen ek hastalıkların sık bulunması nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Miyelosüpresyon yaşlılarda daha sıktır. Tüm bu nedenlerle yaşlılarda metotreksatin daha düşük dozları tercih edilir.<sup>2,9</sup>

**Asitretin:** Yaşlılarda kullanımına ait yeterli veri bulunmaz. Yan etkilerinden hipertrigliseridemi kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Ancak, bu risk uzun yıllar içinde ortaya çıkar. Bu nedenle yaşlılarda asitretin kullanılacağına bu risk göz ardı edilebilir. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilmez. Karaciğer enzimleri düzenli olarak izlenmelidir.<sup>2,9</sup>

**Siklosporin:** Yaşa bağlı olarak siklosporinin böbreklerden temizlenme süresi uzamaktadır. Böbrekler üzerine olan yan etkileri nedeniyle yaşlılarda tercih edilmez. Özellikle glomerüler filtrasyon oranı iyi olmayan yaşlılarda kullanılmamalıdır.<sup>2,9</sup>

## Biyolojik Tedavi Seçenekleri

Şu ana kadar yapılan çalışmalarda etkinlik yönünden adalimumab, etanersept, infliksimab, sekukinumab, ustekinumab için yaşlı psoriasis hastaları ile genç hastalar arasında bir fark bulunmamıştır. Çoğu çalışmada ciddi yan etki, infeksiyon ve malinensi yönünden fark gözlenmemiştir.<sup>19,20</sup> Tümör nekroz edici faktör (TNF)- $\alpha$  inhibitörleri ile ilgili deneyim romatolojik hastalıklarda daha fazladır. Romatolojik hastalıkları olan yaşlılarda TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin etkinliği ve güvenilirliği hakkında yapılan sistematik bir derlemede yaşlı ve genç hastalarda benzer etkinlik ve güvenilirlik oranlarına ulaşılmıştır.<sup>21</sup>

Güvenlik profilini araştıran çalışmaların bir bölümünde ise gençlere göre yan etkilerin yaşlı hastalarda daha sık ortaya çıktığı bildirilmiş, özellikle yaşlılarda ciddi infeksiyon riskinin arttığı belirtilmiştir. Yaşlı hastaların yan etki nedeniyle daha sık tedaviyi bıraktığı, genç yaş grubunda ise tedavi etkisizliğinin en önemli ilacı bırakma nedeni olduğu not edilmiştir.<sup>22,23</sup>

Ricceri ve ark.<sup>24</sup> yakın tarihli çok merkezli retrospektif desendeki çalışmalarında 65 yaş ve üzerinde olup biyolojik tedavileri kullanan psoriasis hastalarının kayıtlarını incelemişlerdir. İki yüz altmış altı hastanın (adalimumab %31,2, ustekinumab %28,9, etanersept %20,3, sekukinumab %15, infliksimab %3, golimumab %1 ve sertolizumab pegol %0,6) dahil edildiği çalışmada biyolojiklerin yaşlı hastalarda genç hastalara benzer oranda etkili olduğu, yan etkilerin içeriği ve sıklığının da benzer bulunduğu saptanmıştır.

Özetle, yaşlılarda yerel tedavi seçenekleri ilk basamakta kullanılacak ilaçlardır. Yerel kortikosteroidler, kalsipotriol, kortikosteroid ve kalsipotriol kombinasyonu ve kalsinörin inhibitörleri ilk basamakta tercih edilebilir. Yerel tedavilerin yetersizliğinde veya sistemik tedaviyi eşlik eden hastalıkları veya diğer risk faktörleri nedeniyle alamayacak durumdaki

hastalarda ilk seçenek fototerapi olmalıdır. Fototerapiye yanıt vermeyen veya bu tedavi için uygun olmayan orta ve şiddetli psoriasis hastalarında sırasıyla metotreksat, asitretin ve biyolojik tedavi seçenekleri seçilebilir. Siklosporin yaşlılarda son seçenek olarak düşünülmelidir. Sistemik tedaviler uygulanırken bu hastaların klinik ve laboratuvar olarak daha dikkatli izlenmeleri gerekir.

## Kaynaklar

1. WHO. The uses of epidemiology in the study of the elderly. WHO Technical Reports Series; 1984;706:8-9.
2. Grozdev IS, Van Voorhees AS, Gottlieb AB, et al. Psoriasis in the elderly: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:537-45.
3. Projected resident population of the United States as of July 1 2025, middle series. In: Division P, editor. Washington, D.C: Population Projections Program; 2002. Accessed: 30 June 2017. Retrieved from: <https://www.census.gov/prod/1/pop/p25-1130.pdf>
4. Liao YH, Chen KH, Tsenq MP, Sun CC. Pattern of skin diseases in a geriatric patient group in Taiwan: a 7-year survey from the outpatient clinic of a university medical center. *Dermatology.* 2001;203:308-13.
5. Bell LM, Sedlack R, Beard CM, Perry HO, Michet CJ, Kurland LT. Incidence of psoriasis in Rochester, Minn, 1980-1983. *Arch Dermatol.* 1991;127:1184-7.
6. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:573-7.
7. Phan C, Sigal ML, Este've E, et al. Psoriasis in the elderly: epidemiological and clinical aspects and evaluation of patients with very late onset psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:78-82.
8. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:401-7.
9. Kwon HH, Kwon IH, Youn JI. Clinical study of psoriasis occurring over the age of 60 years: is elderly-onset psoriasis a distinct subtype? *Int J Dermatol.* 2012;51:53-8.
10. Balato N, Patrino C, Napolitano M, Patri A, Ayala F, Scarpa R. Managing moderate-to-severe psoriasis in the elderly. *Drugs Aging.* 2014;31:233-8.
11. Kamel JG, Yamauchi PS. Managing Mild-to-Moderate Psoriasis in Elderly Patients: Role of Topical Treatments. *Drugs Aging.* 2017;34:583-8.
12. Sampogna F, Tabolli S, Mastroeni S, Pietro C, Fortes C, Abeni D. Multipurpose Psoriasis Research on Vital Experiences (IMPROVE) study group. Quality of life impairment and psychological distress in elderly patients with psoriasis. *Dermatology.* 2007;215:341-7.
13. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ Open.* 2020;10:e034306.
14. Parslew R, Traulsen J. Efficacy and local safety of a calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment in elderly patients with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol.* 2005;15:37-9.
15. Woo WK, McKenna KE. Combination TL01 ultraviolet B phototherapy and topical calcipotriol for psoriasis: a prospective randomized placebo-controlled clinical trial. *Br J Dermatol.* 2003;149:146-50.
16. Tirado-Sánchez A, Ponce-Olivera RM. Preliminary study of the efficacy and tolerability of combination therapy with calcipotriene ointment 0.005% and tacrolimus ointment 0.1% in the treatment of stable plaque psoriasis. *Cutis.* 2012;90:140-4.
17. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:731-8.
18. Osmancevic A, Landin-Wilhelmsen K, Larkö O, et al. UVB therapy increases 25(OH) vitamin D syntheses in postmenopausal women with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23:172-8.

19. Militello G, Xia A, Stevens SR, Van Voorhees AS. Etanercept for the treatment of psoriasis in the elderly. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:517-9.
20. Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, Gu Y, Goldblum OM. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:448-56.
21. Busquets N, Carmona L, Suris X. Systematic review: safety and efficacy of anti-TNF in elderly patients. *Reumatol Clin* 2011;7:104-12.
22. Chevillotte-Maillard H, Ornetti P, et al. Survival and safety of treatment with infliximab in the elderly population. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:695-6.
23. Busquets N, Tomero E, Descalzo MA, et al. Age at treatment predicts reason for discontinuation of TNF antagonists: data from the Biobadaser 2.0 registry. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1999-2004.
24. Ricceri F, Bardazzi F, Chiricozzi A, et al. Elderly psoriatic patients under biological therapies: an Italian experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:143-6.





**PSORIASİSDE KOMBİNASYON TEDAVİLERİ,  
TEDAVİLER ARASI GEÇİŞ VE ARDIŞIK  
TEDAVİLER**



## PSORIASİSDE KOMBİNASYON TEDAVİLERİ, TEDAVİLER ARASI GEÇİŞ VE ARDIŞIK TEDAVİLER

NESLİHAN ŞENDUR

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Aydın, Türkiye

Kombinasyon tedavileri, birden fazla tedavi seçeneğinin birlikte uygulandığı tedavi yöntemidir. Amaç, tedavilere dirençli psoriasis hastalarında tek bir ilaç ile tedavi etkisiz ise, etki mekanizmaları birbirinden farklı ilaçların sinerjik etki oluşturarak hastalığı kontrol altına almasını sağlamaktır. Aynı zamanda farklı toksisiteye sahip ilaçların daha düşük doz verilerek yan etkilerinin azaltılması ve daha uzun süre kullanımlarının sağlanması hedeflenmektedir. Pratikte sık tercih edilen bir tedavi yöntemidir.<sup>1</sup>

Psoriasis kombinasyon tedavisinde topikal ilaçlar, sistemik tedaviler ve fototerapi yöntemleri birlikte kullanılabilir. Sistemik ilaçlardan asitretin, metotreksat, siklosporin ve biyolojik ilaçlar birbirleri ile veya fototerapi ve topikal ilaçlar ile birlikte kullanıldıklarında, tek başlarına kullanılmalarına göre daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır.<sup>2,3</sup>

### Topikal İlaçlar ile Kombinasyon

**Topikal kortikosteroidler ve vitamin D analogları (kalsipotriol):** Etkili ve güvenilir ilaçlar olup, birlikte ve diğer topikal ilaçlar ile kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda yalnız kullanılmalarına göre, birlikte kullanımlarının daha etkili olduğu gösterilmiştir. Uzun süreli kullanımlarında yan etkiler yönünden hastalar izlenmelidir.<sup>4-8</sup>

### Kortikosteroidler ve Salisilik Asit

Topikal salisilik asit genellikle plak tipi psoriasisde hiperkeratoz ve kalın plakların tedavisinde tercih edilir. Salisilik asit, topikal kortikosteroid ile kombine edildiğinde kortikosteroidle ilgili yan etkileri azaltır ve etkinliği artırır. Yapılan bir çalışmada %0,1 mometason fruat ve %5 salisilik asit kombinasyonunun, mometason monoterapisinden daha etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>9</sup>

### Retinoidler ve Kortikosteroidler

Kronik plak tip psoriasisde, topikal retinoik asit (tazarotene) tek başına ya da kombinasyon tedavilerinde kullanılır. Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, retinoidler epidermis

ve dermişte keratinosit proliferasyonu ve inflamasyon üzerine etkilidir. Kortikosteroidler ile kombine edildiklerinde etkileri artar.<sup>1,10</sup>

## **Topikal ve Sistemik İlaçlar İle Kombinasyon**

Sistemik ilaçlar genellikle, topikal tedavilere dirençli orta ve şiddetli plak tip psoriasisde kullanılır. Psoriasis tedavisinde yer alan sistemik ilaçlar; retinoidler, metotreksat, siklosporin ve biyolojik tedavilerdir.

## **Metotreksat ve Topikal İlaç Kombinasyonları**

Kronik plak tip psoriasisde sistemik tedavide ilk seçeneklerden biri metotreksattır.<sup>1</sup> Artmış keratinosit proliferasyonunu inhibe ederek, antiinflamatuvar ve immünomodülatuvar etki gösterir.<sup>11,12</sup> Başlangıçta 5-15 mg/hafta dozunda başlanıp, 2 haftada bir doz artırılabilir. Sekizinci haftada yeterli yanıt alınmadığında doz 20 mg/hafta dozuna çıkılabilir. Topikal ajanlardan kortikosteroidler veya vitamin D analogları ile birlikte kullanıldığında etkisi daha yüksektir.<sup>13,14</sup>

## **Retinoidler ve Topikal Tedavi Seçenekleri**

Retinoidlerden özellikle asitretin psoriasis tedavisinde oldukça etkilidir. Kalsipotriol ile kombine edildiğinde tek başına kullanımına göre daha etkili olduğu vurgulanmaktadır.<sup>15</sup> Yine topikal kortikosteroidle birlikte kullanıldığında tedaviye yanıt daha kısa sürede olur. Topikal kortikosteroidler veya vitamin D derivelerinin gerekli doz ve sürelerde sistemik retinoidler ile birlikte kullanıldığında, sistemik retinoidlere bağlı yan etkileri azalttığı belirtilmektedir.<sup>1</sup>

## **Siklosporin ve Topikal Tedavi Seçenekleri**

Siklosporin güçlü bir immünosüpresiftir. Topikal kortikosteroidler vitamin D analogları ve antralin ile kombine edilebilir. Ancak siklosporinin yan etkileri yönünden dikkatli olunmalıdır.<sup>16</sup>

## **Tümör Nekroz Edici Faktör İnhibitörleri ve Topikal Tedavi Seçenekleri**

Tümör nekroz edici faktör inhibitörleri, topikal kortikosteroidler, vitamin D analogları birlikte kullanılabilir. Adalimumab kullanan hastalar ile yapılan bir çalışmada kalsipotriol-betametazon ile plasebo karşılaştırılmış, istatistiksel olarak farklılık olmamakla birlikte bu kombinasyonun etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>17</sup>

## **Fototerapi ve Topikal Tedavi Seçenekleri**

Fototerapi çok uzun yıllardır kronik psoriasis tedavisinde etkili bir yöntemdir. Keratinosit proliferasyonunu azaltıcı etkisinin yanı sıra deride immünosüpresif etkisi vardır. Vitamin

D analogları ve topikal kortikosteroidler ile birlikte psoralen ve ultraviyole A (PUVA) ve dar bant ultraviyole (UVB) tedavileri kullanılabilir.<sup>18</sup> Topikal tedavilerin fototerapi uygulama öncesinde kullanılmamasına dikkat edilmelidir.

## Sistemik Tedavi Kombinasyonları

Sıklıkla orta ve şiddetli psoriasisli hastaların kontrolünde sistemik tedaviler kullanılır. Bu ilaçların etki mekanizmaları birbirlerinden farklıdır. Bazı ilaçlar birlikte kullanıldıklarında sinerjik etki gösterirler.<sup>1,2,18</sup> Sık kullanılan sistemik kombinasyon tedavileri **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Sistemik tedavide kombinasyon seçenekleri
Retinoidler + UVB
Retinoidler + PUVA
Metotreksat + fototerapi
Topikal ajanlar + fototerapi
Topikal ajanlar + retinoidler
Metotreksat/asitretin/siklosporin (herhangi biri) + biyolojik tedaviler
UVB: Ultraviyole B, PUVA: Psoralen ve ultraviyole A

## Metotreksat ile Kombinasyon Tedavileri

Metotreksat; retinoidler, siklosporin ve biyolojik tedaviler ile kombine edilebilir. Birlikte verilen ilaçların toksisiteyi açısından hastanın izlemi çok önemlidir.<sup>1-3,19</sup>

Metotreksat ve siklosporin kombinasyonu özellikle psoriyatik artrit için etkili ve güvenli bir yöntemdir.<sup>20</sup>

Metotreksat ve fototerapi kombinasyonu yapılan çalışmalarda tek başlarına uygulanmalarına göre daha etkili bulunmuştur.<sup>21</sup> Uzun dönemde deri kanserleri açısından dikkatli olunmalıdır.

Metotreksat ve retinoid kombinasyonu ile ilgili yayınlar, randomize olmayan, kontrolsüz çalışmalar ve olgu sunumları şeklindedir. Yeterli çalışma bulunmamaktadır. Uygulanmak zorunda olunursa hastalar hepatotoksite riski açısından izlenmelidir.<sup>22</sup>

Metotreksat ve betametazon; kısa sürede temizlenme ve uzun süreli remisyon periyodu olmasına rağmen tercih edilmez.

## Biyolojik Tedaviler ile Kombinasyonlar

Biyolojikler, şiddetli ve tedavilere dirençli psoriasisde oldukça etkilidir. Metotreksat ve asitretin ile kombine edilebilir. Biyolojik ilaçlar ile kombinasyonda geleneksel sistemik tedavilere önerilen en düşük doz ile başlanması önerilmektedir.<sup>23,24</sup>

Etanersept ile metotreksat, etanersept ile asitretin kombinasyonları ek bir toksisite oluşturmadan kullanılabilir en uygun kombinasyonlardır.<sup>23,24</sup>

İnfliksımab ile metotreksat kombinasyonunun, infliksımaba bağlı olarak oluşan nötralizan antikor oluşumunu baskılayarak tedavi etkinliğini artırdığı belirtilmektedir.<sup>1,2</sup>

Adalimumab ve metotreksat kombinasyonunun tek başlarına kullanılmalarına göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>1,2</sup>

Ustekinumab ve metotreksat kombinasyonu özellikle psoriyatik artritte etkilidir.<sup>1,2</sup>

Biyolojik ilaçlar ile birlikte fototerapi önerilmez. Fototoksistitede artışa neden olabileceği bildirilmiştir.<sup>1,2</sup>

Biyolojikler ve retinoidler etanersept ve asitretin tedavilerinin uygulandığı orta ve şiddetli plak tip psoriasis hastalarının izlendiği bir araştırmada haftalık etanersept tedavisi ve günlük verilen asitretin tedavilerinin etkili olduğu bildirilmiştir. Asitretin monoterapisine göre kombinasyon tedavisinin daha etkili olduğu vurgulanmıştır. Ancak bu tedavi yöneminin uzun süreli etkilerini gözlemek için daha kapsamlı araştırmalara gereksinim olduğu belirtilmektedir.<sup>24</sup>

### **Fototerapi ve Sistemik Tedaviler**

Fototerapi kronik plak tip psoriasisde tek başına uygulandığında da oldukça etkili bir tedavi yöntemidir.<sup>25</sup> Ancak uzun süreli kullanımında oluşabilecek kanserojen etkisi nedeni ile kullanımı kısıtlıdır. Tedavilere dirençli psoriasis olgularında kümülatif dozu azaltmak ve rasyonel tedavilerde kullanımı sağlamak amacı ile kombinasyon tedavilerinde yer almaktadır. Araştırmalar sınırlı olsa da metotreksat veya retinoidlerin fototerapi ile kombinasyonları araştırılmıştır. Biyolojikler ve diğer immünoşüpresif ajanlarla fototerapi kombinasyonunun araştırıldığı kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Literatür gözden geçirildiğinde dar bant UVB ve metotreksat kombinasyonunun tek başına dar bant UVB kullanılmasından daha etkili olduğu ve kısa sürede tedaviye yanıt alındığı görülmektedir. Dar bant UVB uygulanmasında kümülatif dozun kombinasyon tedavisi ile daha düşük olabildiği saptanmıştır.<sup>25-28</sup>

Literatürde fototerapi ile retinoid kombinasyonundaha etkili olduğunu destekleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Asitretin ve dar bant UVB kombinasyonu güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir.<sup>28</sup> Retinoidler ve PUVA kombinasyonunda uzun süreli yan etkileri açısından klinik araştırmalara gereksinim olduğu bildirilmektedir.<sup>1</sup>

Sonuç olarak, kombinasyon tedavileri, monoterapide yetersiz kalınan iyilik/alevlenme dönemlerinde etkili bir tedavi yöntemidir. Psoriasisli hastalar tüm verilen kombinasyon tedavilerinin uzun süreli yan etkileri açısından dikkatle takip edilmelidir. Biyolojik

tedaviler ile sistemik ilaçların kombinasyon tedavilerinde hastaların özellikle nefrotoksisite, hepatotoksisite ve kemik iliği süpresyonu takibinin yapılması gerekir. Çok şiddetli olgularda biyolojik tedaviler ve bir sitostatik kombinasyonu ile remisyona sağlandıktan sonra biyolojik ilaçlar ile tedaviye tek başına devam edilmesi remisyona süresini uzatacaktır. Farklı ve yeni kombinasyon tedavileri için kontrollü klinik araştırmalara gereksinim olduğu görülmektedir.

### Tedaviler Arası Geçiş ve Ardışık Tedaviler

Orta ve şiddetli psoriasis tedavilerinde kullanılan yöntemlerin tedavi etkinliğinin azalması, verilen ilacın kümülatif dozlarının artması gibi nedenlerle tedavi değişikliğinin yapılması gereken durumlarda seçim yaparken dikkatli olunması gerekir. Kümülatif etkiler daha çok sistemik tedaviler ve fototerapi yöntemleri uygulanırken ortaya çıkabilir. Bu nedenle bir sonraki tedavinin seçiminde yapılması gerekenler hastanın bir merkezde düzenli izlenmesi ya da elinde kullanılan tedavi yöntemlerini içeren bir raporun (tedavi karnesinin) bulunması ile sağlanabilir.

Tedaviler arası geçiş, dozlar, bu alanda yayınlanan kılavuzlar ve uzlaşma bildirimlerinde ayrıntılı olarak tanımlanmıştır.<sup>12,29-34</sup>

Geleneksel tedaviler, fototerapi ve biyolojik tedaviler bilinen etki mekanizmaları ve yan etkileri göz önünde bulundurularak kılavuzlarda önerildiği gibi seçilmelidir. Siklosporin ve metotreksat ardışık tedavileri yan etkilerin azaltılması nedeni ile önerilir. Siklosporin düşük dozlarda kullanıldığında nefrotoksisite ve arteriyel hipertansiyon riski azalacaktır. Siklosporin ve fototerapi ardışık tedavileri fotokarsinojenite riski nedeniyle uygun değildir. Asitretin diğer sistemik tedaviler ile ardışık olarak kullanılabilir.

Psoriasis tedavisinde tedaviler arası geçiş her zaman mümkündür. Geleneksel tedaviler arası geçiş, geleneksel tedavilerden biyolojiklere, biyolojik tedaviler arası geçiş veya biyolojik tedavilerden geleneksel tedavilere geçiş olabilir. Ancak tedavi değişikliğinin hangi amaçla yapıldığı önemlidir. Kullanılan geleneksel tedavilere karşı yan etki oluşmuşsa örneğin metotreksat kullanan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinin bozulması, asitretin kullanan hastada lipid profilinin bozulması, siklosporin kullanan hastada nefrotoksisite gelişmesi gibi durumlarda yeni bir tedaviye başlamadan önce parametreler düzelineye kadar tedaviye ara vermek gerekir.

Verilen tedaviye etkisizlik nedeni ile tedavi değişikliği düşünülüyorsa tedavi değiştirilebilir. Hastanın durumuna, hastalığın şiddetine göre her iki tedavi bir süre birlikte uygulanabilir. Daha sonra seçilen ilaçla tek başına devam edilebilir. Ancak bir önceki tedavinin etkilerinin devam edebileceği unutulmamalıdır. Asitretin tedavisi kesilerek başka bir tedaviye geçiliyorsa kadın hastalarda kontrasepsiyon üç yıl süreyle devam etmelidir. Eğer hasta siklosporin tedavisi alıyorsa ve tedavinin değiştirilmesi düşünülüyorsa siklosporin

kesildikten sonra hastalığın şiddetlenebileceği unutulmamalıdır. O nedenle bir süre her iki tedavi birlikte uygulanmalı sonrasında siklosporin dozu azaltılarak kesilmelidir. Asitretin, metotreksat ve siklosporin sonrası TNF antagonistleri ve ustekunimab tedavilerine geçilebilir.<sup>12</sup> Biyolojik tedavi alan hastalarda etkisizlik ya da tedaviye direnç olduğu düşünülürse, ara vermeksizin planlanan diğer doz süresinde standart indüksiyon dozu uygulanarak idame tedaviye geçilebilir. Güvenlik nedeni ile bir başka biyolojik ajan planlanıyorsa güvenlik parametreleri normal değerlerde ve stabilize olduğunda diğer biyolojik ajana geçilmeli ve bu sürede hasta tedavisiz izlenmelidir.<sup>12</sup> Biyolojik tedaviler arası geçişte ikinci biyolojik ajanın uygulanması için beklenilmesi gereken sürenin **Tablo 2'**de belirtildiği gibi olması önerilmektedir.<sup>12</sup>

**Tablo 2. Biyolojikler arası geçişte son uygulama dozundan sonra beklenilmesi gereken süreler<sup>12</sup>**

Kullanılan biyolojik ajan	Planlanan biyolojik ajan	Beklenmesi gereken süre
Adalimumab	Etanersept/infliksımab/ustekunimab	2 hafta
Etanersept	Adalimumab/infliksımab/ustekunimab	1 hafta
İnfliksımab	Adalimumab/etanersept/ustekunimab	2-4 hafta
Ustekunimab	Etanersept/infliksımab/adalimumab	8-12 hafta

## Sonuç

Sonuç olarak, psoriasisli hastalarda uygulanan tedaviler hekim tarafından düzenli olarak takip edilmelidir. Beklenen sürede tedaviye yanıt alınmıyorsa kombinasyon tedavileri uygulanmalı, rotasyonel tedavilere geçilmeli veya değiştirilmelidir. Kullanılmakta olan tedavilerin etki mekanizmaları, etki süreleri, yan etkileri iyi bilinmeli ve izlemleri mutlaka yapılmalıdır. Tedavi kararı verilirken geliştirilen, güncellenen tedavi kılavuzlarının takip edilmesi, yeni tedavi stratejilerinin bilinmesi tedavi başarısını artıracaktır.

## Kaynaklar

- Gustafson CJ, Watkins C, Hix E, Feldman SR. Combination therapy in psoriasis. *Am J Dermatol.* 2013;14:9-25.
- Jensen P, Skov L, Zachariae C. Systemic combination treatment for psoriasis: A review. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:341-9.
- Koç E. Psoriasisde kombinasyon tedavileri. *Türkderm. Arch Turk Dermatol Venerology.* 2016;50(Supp 1):48-51.
- Papp KA, Guenther L, Boyden B, et al. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:48-54.
- Brodel RT, Bruce S, Hudson CP, et al. A multi-center, open - label study to evaluate the safety and efficacy of a sequential treatment regimen of clobetasol propionate 0.005% spray followed by calcitriol 3 mg/g ointment in the management of plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2011;10:158-64.



6. Salmhofer W, Maier H, Soyer HP. Double-blind placebo-controlled, randomized, right-left study comparing calcipotriol monotherapy with a combined treatment of calcipotriol and diflucortolone valerate in chronic plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2000;211:5-8.
7. Katoh N, Kishimoto S, Combination of calcipotriol and clobetasol propionate as a premixed ointment for the treatment of psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2003;13:382-4.
8. Hendriks AG, Keijsers RR, de Jong EM, Seyger MM, van de Kerkhof PC. Combinations of classical time-honoured topicals in plaque psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:399-410.
9. Tiplica GS, Salavastru CM. Mometasone furoate 0.1% and salicylic acid 5% vs. mometasone furoate 0.1% as sequential local therapy in psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:905-12.
10. Green L, Sadoff W. A clinical evaluation of tazarotene 0.1% gel, with and without a high potency corticosteroid in patients with stable plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2002;6:95-102.
11. Ergun T. Psoriasisin sistemik tedavi kılavuzu: Yöntem seçimi ve izleme ilgili pratik öneriler, tartışmalı konular. *Türk Dermatoloji Dergisi.* 2007;1:8-14.
12. Mrowitz U, De Jong EMGJ, Kragballe K, et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate to severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:438-53.
13. De Jong EM, Mork NJ, Seijger MM et al. The combination of calcipotriol and methotrexate compared with methotrexate and vehicle in psoriasis: results of a multicentre placebo-controlled randomized trial. *Br J Dermatol.* 2003;148:318-21.
14. Gupta R, Gupta S. Methotrexate - betamethasone weekly oral pulse in psoriasis. *J Dermatol Treat.* 2007;18:291-4.
15. Rim JH, Park JY, Choe YB, et al. The efficacy of calcipotriol - acitretin combination therapy for psoriasis; comparison with acitretin monotherapy. *Am Acad Dermatol.* 2003;4:507-10.
16. Rosmarin DM1, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB; National Psoriasis Foundation. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:838-53.
17. Thaci D, Ortonne JP, Chimenti S, et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/ betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol.* 2010;163:402-11.
18. Torras H, Aliaga A, Lopez-Esteban JL, et al. A combination therapy of calcipotriol cream and PUVA reduces the UVA dose and improves the response of psoriasis vulgaris. *J Dermatolog Treat.* 2004;15:98-103.
19. Montaudie H, Sbidien E, Paul C, et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;2 (Suppl 2):12-8.
20. Bejarano V, Conaghan PG, Proudman SM, Buch MH, Brown AK, Emery P. Long-term efficacy and toxicity of ciclosporin A in combination with methotrexate in poor prognosis rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:761-3.
21. Laxmisha C, Vinod KP, Thappa DM. Modified combined methotrexate PUVA therapy in the treatment of recalcitrant psoriasis: a preliminary report. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2006;72:153-5.
22. Lowenthal KE, Horn PJ, Kalb RE. Concurrent use of methotrexate and acitretin revisited. *J Dermatolog Treat.* 2008;19:22-6.
23. Zachariae C, Mork NJ, Reunala T, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol* 2008;88:495-501.

24. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158:1345-9.
25. Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvarson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:936-49.
26. Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:343-50.
27. Mahajan R, Kaur I, Kanvar AJ. Methotrexate/narrowband UVB phototherapy combination vs. narrowband UB phototherapy in the treatment of chronic plaque -type psoriasis: randomized single blinded placebo controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:595-600.
28. Şendur N, Uslu M, Tuna O, Karaman G, Savk E. Psoriazisli hastalarda dar bant UVB ile retinoid-dar bant UVB tedavilerinin karşılaştırılması. *ADÜ Tıp Fakültesi Derg.* 2010;11:25-30.
29. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:2277-94.
30. Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology 2016;50(Suppl 1):48-52. Erişim adresi: <http://journal.turkderm.org.tr/TR/jvi.aspx?pdireturkderm&plng=tur&volume=50&supp=1>
31. Kalb R E, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:824-37.
32. Mrowietz U, Kragballe K, Nast A, Reich K. Strategies for improving the quality of care in psoriasis with the use of treatment goals - a report on an implementation meeting. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(Suppl 3):1-13.
33. Şendur N. Psöriyazisde Kombinasyon Tedavileri, Tedaviler Arası Geçiş ve Ardışık Tedaviler. İçinde: Alpsoy E, editör. *Psöriyazis.* Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018.p.82-6.
34. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol.* 2017;177:628-36.



**ÖZELLİKLİ HASTA GRUPLARINDA TEDAVİ  
ALGORİTMALARI**



# ÖZELLİKLİ HASTA GRUPLARINDA TEDAVİ ALGORİTMALARI

ERKAN ALPSOY

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Tüm dünyada yaygın olarak görülen ve kabaca dünya nüfusunun %2'sini etkileyen psoriasis bugün için kesin bir tedavisi bulunmamaktadır.<sup>1</sup> Hastalıkla ilgili bilgilerimizin giderek artması sonucunda bu alanda yeni, etkili ve hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin sayısı da artmıştır. Günümüzde psoriasis daha iyi kontrol altına alınabilmekte ve uzun süren iyilik dönemleri sağlanabilmektedir. Tedavinin ve süresinin belirlenmesinde çok sayıda değişken göz önünde bulundurulur. Hastalığın kliniği, yaygınlığı, lezyonların yerleşim yeri, tırnakların tutulumu gibi değişkenler tedavi seçiminde son derece önemlidir. Yaş, cinsiyet, daha önce kullanılan tedavi seçeneklerinin etkinliği, yan etkileri, eşlik eden ek hastalıklar [hepatit, diabetes mellitus (DM), vb.], özel fizyolojik dönemler (gebelik, emzirme, vb.) gibi hasta kaynaklı çok sayıda değişken tedavi seçiminde göz önünde bulundurulur.<sup>2</sup>

Ağırlıklı olarak hastadan kaynaklanan bazı özel durumlarda (gebelik veya yakın tarihte gebelik planlanması, emzirme gibi özel fizyolojik dönemler, hastada bulunabilen ve bazen de bir bölümünün gelişmesine psoriasis yol açabildiği hepatit, HIV, malignite, nörolojik hastalıklar, iskemik kalp hastalıkları ve konjestif kalp yetmezliği, DM, böbrek hastalığı ve psoriyatik artrit gibi ek hastalıklar) tedavi yaklaşımı olağan psoriasis tedavilerinden farklılıklar gösterir. Bu grupta tedavi yaklaşımlarının kanıta dayalı tıp çerçevesinde daha dikkatli bir şekilde seçilmesi son derece önemlidir. Bu alandaki en önemli sınırlılık ise özel fizyolojik dönemler ve ek hastalıkların varlığı durumlarında klinik çalışmalara bu grup hastaların dahil edilmemesidir. Bu nedenle kılavuzlarda yer alan tedavi önerileri bu özel hasta grubuna tam olarak uygulanamaz.<sup>2,3</sup>

Bu yazıda özellikli hasta gruplarında güncel bilgiler ışığında tedavi yaklaşımları özetlenmiş ve uygun olanlarda algoritmik tedavi yaklaşımları verilmiştir.

## 1. Gebelik veya Yakın Zamanda Gebelik Planı

Gebelik psoriasis seyrini etkileyebilmektedir. Yaklaşık her dört gebe psoriasis hastasından üçünde hastalığın seyrinde değişiklikler görülür.<sup>4</sup> Gebeliği olanların çoğunda lezyonlarda düzelme, daha küçük bölümünde ise alevlenme görülür.<sup>5</sup> Lima ve ark.<sup>6</sup> psoriasisli gebe hastalarda düşük doğum ağırlığı ve erken doğum gibi komplikasyonları daha

sık saptamışlardır. Fetüs için olası yan etkileri nedeniyle gebelikte ilaç kullanımından kaçınılır. Gebeler üzerinde ilaç çalışmaları ise etik bulunmadığı için yapılmaz. Doğal olarak bu alandaki çalışmalar sınırlı olup veriler daha çok olgu veya olgu serisi bildirimlerine dayanmaktadır.<sup>3</sup>

Psoriasisde kullanılan ilaçların gebelik kategorisi ve fetüs üzerindeki olası etkileri **Tablo 1**'de özetlenmiştir.<sup>3,7</sup> Tabloda özetlenenler ve güncel literatür gözden geçirildiğinde hemen aşağıda algoritmik olarak verilmeye çalışılan tedavi yaklaşımı izlenebilir.

Gebelerde ya da yakın zamanda gebelik planlayan hastalarda yerel tedavi seçenekleri ilk basamakta kullanılacak ilaçlardır. Nemlendirici ve yumuşatıcılar önemli bir yan etkisi bulunmayan güvenli yerel preparatlardır. Vazelin içerenler başta olmak üzere nemlendiricilerden hem kaşıntı hem de skuamaları gidermek için yararlanılabilir. Yerel kortikosteroidlerden hafif veya orta güçte olanları kısa süreli olarak ilk basamakta tercih edilebilir. Bu seçenekler gebeliğin 2. yarısında daha güvenilirdir. Güncel bilgi güçlü veya çok güçlü kortikosteroidlerin düşük doğum ağırlığına neden olabileceğine işaret ederken benzer ilişki hafif veya orta güçte kortikosteroidlerle bildirilmemiştir.<sup>8</sup> Hastalar geniş alanlara aşırı miktarda yerel kortikosteroid kullanmaması konusunda uyarılmalıdır. Yine oklüzif uygulamalardan kaçınılmalıdır. Kalsipotriol ve takrolimus da tedavide değerlendirilebilecek diğer yerel seçeneklerdir. Kortikosteroid, kalsipotriol ve takrolimus'un gebelik kategorisi C'dir.<sup>7</sup>

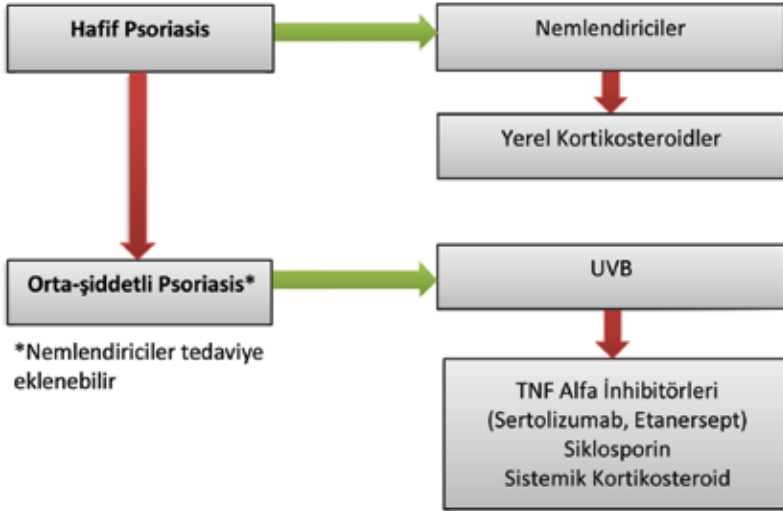
Gebelikte kullanılacak önemli tedavi seçeneklerinden birisi ultraviyole B'dir (UVB). Dar bant UVB (dbUVB), geniş bant UVB'ye tercih edilmelidir. Fetüste herhangi bir anomali veya erken doğuma neden olmaz. Bu bedenle yerel tedavilere yanıt vermeyen hastalarda veya orta ve şiddetli psoriasis hastalarında ilk seçenek olarak tercih edilebilirler.<sup>9</sup> Gebelikte orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde 2. basamakta kullanılacak ilaçlar biyolojik tedaviler, kortikosteroidler ve siklosporindir. Genel kural olarak olabildiğince ilk trimestırda sistemik tedavi vermekten kaçınılmalıdır. Güncel bilgiler biyolojik tedavi seçeneklerinin (gebelik kategorisi B) belirgin bir risk taşımadığını göstermektedir. Ancak, gebe kalma (döllenme) aşamasında kullanılmaları önerilmez. Sonraki süreçte bu tedavi seçeneklerine ihtiyacı olan şiddetli ve diğer seçeneklere yanıtız olgularda beklenen doğum tarihinden 8-10 hafta öncesine kadar dikkatle kullanılabilirler. Olağan dozları yerine daha düşük dozların kullanılması tercih edilmeli ve/veya tedavi aralıkları uzatılmalıdır.<sup>2,3,9</sup> Etanersept, adalimumab ve infliksimabdan farklı olarak bir füzyon proteini olup diğer monoklonal antikora göre plasentadan geçişi daha sınırlıdır. Kordon kanında anne kanında bulunan değerinin sadece %4-7'si saptanabilmiştir.<sup>10</sup> Carter ve ark.<sup>11</sup> tümör nekroz edici faktör (TNF)- $\alpha$  inhibitörlerinden etanersept ve infliksimabın artmış sayıda konjenital anomali ile birlikte olabileceğini ve bu anomalilerin önemli bir bölümünün VACTERL (vertebral anomali, anal atrezi, kardiyak defektler, trakeözefagiyal fistül ve/veya özefagiyal atrezi, renal ve radial anomaliler ve ekstremitte defektleri) yelpazesinin bir parçası olarak geliştiğini belirtmişlerdir.

**Tablo 1. Psoriasisde kullanılan ilaçların gebelik kategorisi ve fetüs üzerindeki olası etkileri**

Tedavi seçeneği	Gebelik kategorisi	Fetüse etkisi
<b>Yerel</b>		
Salisilik asit	Yok	Yeterli literatür bilgisi yok
Kortikosteroid	C	Güçlü ve çok güçlü olanlar düşük doğum ağırlığına neden olabilir
Antralin	C	Yeterli literatür bilgisi yok
Katran	Yok	Trizomi 13, spontan düşük (özellikle ilk trimestırda kullanıldığında)
Kalsipotriol	C	Yeterli literatür bilgisi yok
Takrolimus	C	Yeterli literatür bilgisi yok. Sistemik formu erken doğum ve düşük doğum ağırlığında rol oynuyor olabilir
Tazaroten	X	Teratojendir, implantasyon sonrası kayba yol açabilir. Fetüs vücut ağırlığında ve iskelet ossifikasyonunda azalma yapar
<b>Foto/kemoterapi</b>		
dbUVB, UVB	Yok	Belirgin bir fetal anomali veya erken doğum eylemi bildirilmemiş. Melazma riskini artırıyor olabilir
PUVA	C	Erken doğum, fetal anomali nedeni olabilir
<b>Sistemik</b>		
Metotreksat	X	Teratojen ve mutajendir; spontan düşük, çoklu anomali (merkezi sinir sistemi, kraniyofasial ve ekstremitte defektleri) ve büyüme geriliği yapabilir
Asitretin	X	İmplantasyon alanlarında azalma, yaşayan fetüs sayısında azalma, fetüs hacminde azalma, düşük fetus ağırlığı, malformasyonlar (meningomiyelosele, meningoensafalosele, çoklu sinostoz, fasiyal dismorfizm, sindaktili, terminal falanklarda yokluk, kalça, ayak bileği ve önkol kemik anomalileri, düşük kulak, yüksek damak, kardiyovasküler malformasyonlar, kafatası ve servikal vertebra değişiklikleri, vb.) bildirilmiştir
Siklosporin	C	Düşük doğum ağırlığı, erken doğum yapabilir
Biyolojik tedaviler	B	Döllenme öncesi veya sırasında kullanımı spontan düşük gelişimine neden olabilir
Kortikosteroid	C	Düşük doğum ağırlığı, intarauterin büyüme geriliği, fetal anomali yapabilir
PUVA: Psoralen ve ultraviyole A, UVB: Ultraviyole B		

Ancak, bu çalışmanın deseninin yetersizliği nedeniyle sonuçları tartışmalıdır. Diğer yandan Etanerseptin gebelikte güvenilir olduğu ile ilgili çok sayıda çalışmalar bulunmaktadır.<sup>12</sup> Bir diğer TNF- $\alpha$  inhibitörü olan sertolizumabın kordon kanındaki oranı %3,9 olarak bildirilmiştir. Pegile yapısı nedeniyle plasentadan geçişi sınırlıdır. Çalışmalar gebelerde sertolizumabın güvenli olduğunu göstermektedir.<sup>13,14</sup> Ustekinumab ve sekukinumab ile ilgili veriler son derece sınırlıdır. İkskizumab, brodalumab, apremilast ve IL-23 inhibitörleri ile ilgili bilgiler de henüz sınırlıdır.<sup>3</sup> Sonuç olarak biyolojikler içinde öncelikle sertolizumab, sonra da etanersept tercih edilebilir.

Siklosporin (gebelik kategorisi C) etkili ve görece güvenli bir alternatif olarak psoriasisli gebelerde kullanılabilir. Olanaklı ise kısa süreli ve etkili olabileceği en düşük dozda kullanılmalıdır. Sistemik kortikosteroidler (gebelik kategorileri C) sadece yaygın püstüler psoriasisde tedavi seçeneği olarak değerlendirilmeli ve dikkatle kullanılmalıdır.<sup>7</sup> Gebe veya gebelik düşünenlerde asitretin ve metotreksatin (gebelik kategorisi X) kullanılması önerilmez. Gebe psoriasis hastalarında veya yakın tarihte gebelik planlayan psoriasis hastalarında kullanılacak tedavi seçenekleri basamaklandırılmış olarak **Şekil 1**'de özetlenmiştir.



**Şekil 1.** Gebelikte psoriasis için önerilen basamaklandırılmış tedavi seçenekleri

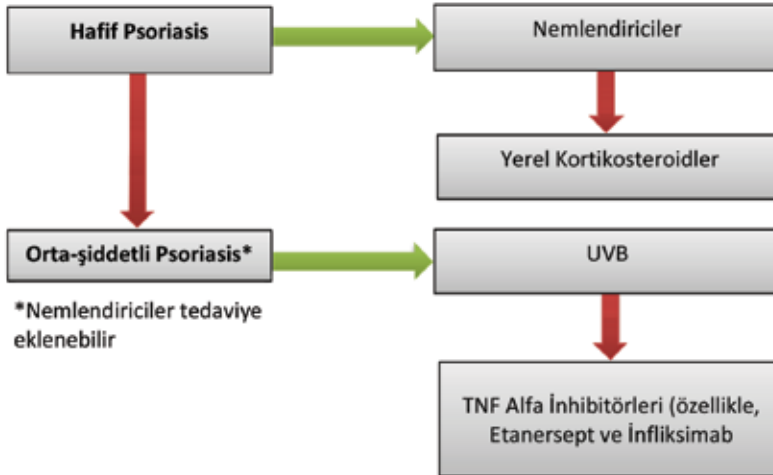
## 2. Emzirme (Laktasyon)

Gebelik sürecinde çoğu hastada psoriasis remisyona girer. Doğum gerçekleşikten sonra yeni ataklar gelişebilir. Emzirme döneminde yaklaşık her üç psoriasis hastasından ikisinde yeni ataklar gözlenir. Psoriasisde kullanılan tedavi seçeneklerinin bu özel dönemdeki etkileriyle ilgili literatür bilgileri henüz sınırlıdır.<sup>7</sup>



Psoriasis lezyonları sınırlı olan emziren psoriasis hastalarında öncelikle yerel tedavi seçenekleri tercih edilmelidir. Nemlendiriciler ilk basamakta kullanılabilir. Yerel kortikosteroidlerin süte geçip geçmediği, geçiyorsa bunun miktarı tam olarak bilinmemektedir. O nedenle sınırlı tutulumlarda ilk seçenek olarak hafif veya orta güçte olanları tercih edilebilir. Kortikosteroidler göğüs bölgesine emzirme sonrası uygulanmalı ve bir sonraki emzirme öncesinde temizlenmelidir.<sup>7,15</sup>

UVB tedavisi ile ilgili literatür bilgileri sınırlı olsa da teorik olarak zararlı bir etkisinin olmayacağı düşünülmektedir. Emziren orta ve şiddetli derecede psoriasis sahibi hastalarda ilk seçenek olarak kullanılabilir. Sistemik tedavi seçenekleri genel olarak orta ve şiddetli psoriasis hastalarında 2. basamakta tercih edilir. Kortikosteroidler gerekli durumlarda ve dikkatle kullanılmalıdır. Düşük miktarda da olsa süte geçerler. Bazı yazarlar sistemik kortikosteroid uygulamasından 4 saat sonra emzirmeyi önermektedir.<sup>7</sup> Diğer sistemik ilaçlar da değişen oranlarda süte geçebilmektedir. Ancak bu durumun klinik önemi tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle metotreksat, asitretin, siklosporin ve psoralen (PUVA) emziren annelerde önerilmemektedir. TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin kullanılan dozlarından daha düşük miktarlarda süte geçtiği bilinmektedir. Bebeğin gastrointestinal sistemi tarafından sütteki bu düşük ilaç miktarlarının yeterli miktarda emilmediği düşünülmektedir. Sınırlı sayıdaki bilgiler etanersept ve infliksimaba aittir. Şiddetli ve önceki seçeneklere yanıtız olgularda yarar zarar oranı göz önünde tutularak kullanılabilirler (Şekil 2).<sup>7,15</sup>



Şekil 2. Emziren psoriasis hastaları için önerilen basamaklandırılmış tedavi seçenekleri

### 3. Hepatit B ve C İnfeksiyonları

Psoriasisde sistemik tedavi öncesi hastaların hepatit yönünden araştırılması önemlidir. Özellikle immünoşüpresif tedaviler kronik infeksiyonu olan hastalarda (hepatit B, hepatit C, tüberküloz, HIV infeksiyonu vb.) yeniden aktifleşmeye neden olabilmektedir. Genel kural olarak HBV veya HCV infeksiyonunun yeniden aktifleşmesi veya atak yapması oldukça seyrek rastlanan bir durumdur. Ancak bu olay gerçekleştiğinde şiddetli seyrederek hastanın yaşamını tehdit edebilir.<sup>9</sup>

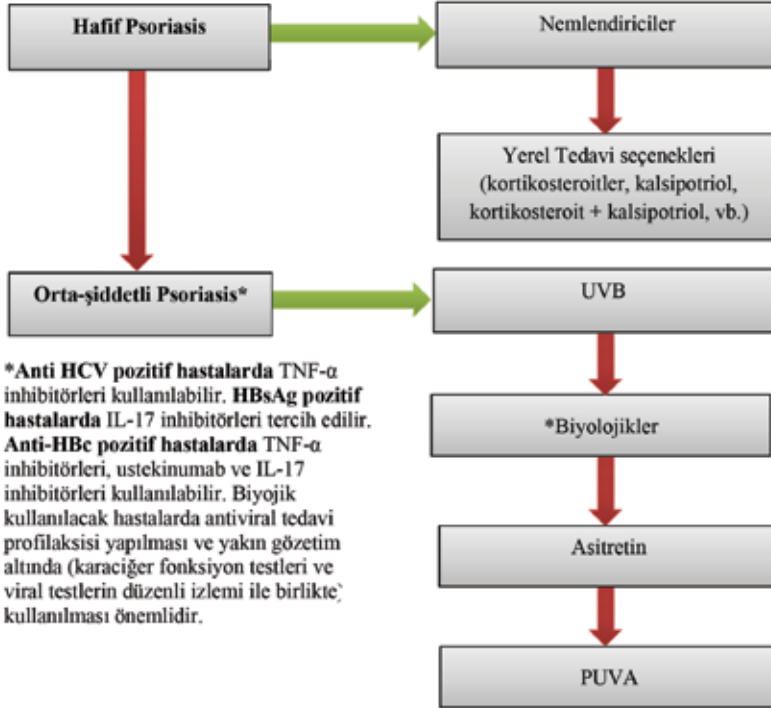
İmmünoşüpresif geleneksel tedavilerden metotreksat HBV infeksiyonunda yeniden aktifleşmeye neden olabilir. Metotreksat hepatotoksik bir ilaçtır ve kronik HBV ve HCV infeksiyonları bu ilacın hepatotoksik etkisinde ek risk faktörleri olarak kabul edilir. Aktif hepatitli hastalarda metotreksat kullanımı önerilmez. Literatürde immünoşüpresif bireylerde siklosporin kullanımı sonrası HBV ve HCV infeksiyonlarının yeniden aktifleşmesi ile ilgili çok sayıda olgu raporu bulunmaktadır. İlginç olarak siklosporin *in vitro* olarak HBV ve HCV infeksiyonlarını baskılamaktadır.<sup>3</sup> Güncel Avrupa Rehberi<sup>9</sup> siklosporin ile tedaviye başlamadan önce hastalarda hepatit B taraması önermektedir. Eğer belirteçler pozitif veya hastanın tedavi öncesinde infeksiyon geçirdiği biliniyorsa hepatoloji alanında uzman bir gastroenterologdan görüş alınmalıdır. Asitretin immünoşüpresif değildir ve potansiyel olarak hepatotoksik olsa da bu hastalarda en uygun geleneksel sistemik tedavi seçeneğidir.<sup>3</sup>

Hepatit virüslerinin karaciğer hücrelerinden temizlenmesinde TNF- $\alpha$  önemli rol oynar. Bu nedenle TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin kullanılması HBV ve HCV infeksiyonlarının yeniden aktifleşmesine veya hepatitin kötüleşmesine yol açabilir.<sup>2,3</sup> Hbs Ag pozitif hastalarda anti-HBc veya anti-HCV pozitif hastalara göre risk daha yüksektir. Bu nedenle özellikle Hbs Ag pozitif hastalarda TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin kullanılması önerilmez. Eğer kullanılacaksa da tedavi öncesinde bu hastalara antiviral tedavinin başlanması önerilir.<sup>3</sup> Güncel literatür TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin HCV yönünden daha az risk taşıdığına, işaret etmektedir. Zein'in<sup>16</sup> çalışması tam tersine bu grup ilaçlardan etanerseptin HCV infeksiyonunda yararlı olabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada interferon ve ribavirine ek olarak etanersept kullanan HCV infeksiyonlu hastalarda sadece interferon ve ribavirin kullananlara göre karaciğer fibrozunda gerileme ve HCV-RNA negatifliği daha yüksek oranda saptanmıştır. Sonuç olarak kronik HCV infeksiyonunun yeniden aktifleşmesi nadir bir durumdur ve böyle bir olay geliştiğinde bu konuda deneyimli bir gastroenterolog görüşü olarak tedavinin belirlenmesinde büyük yarar vardır.<sup>9,17</sup> Diğer yandan, HCV infeksiyonu için kullanılan interferonun psoriasis alevlendirebilmesi, buna karşın psoriasis için kullanılan seçeneklerden bazılarının hepatotoksik ve/veya immünoşüpresif olması bu grup hastaların tedavisini güçleştirebilmektedir.<sup>18</sup>

Hepatitli hastalarda, sınırlı tutulumu olanlarda yerel tedaviler öncelikle tercih edilmelidir. İhtiyacı olanlarda UVB 2. basamak olarak kullanılabilir tedavi yaklaşımıdır.

Orta veya şiddetli psoriasis olan hastalarda etkili ve güvenilir seçenekler olan UVB ve yerel tedaviler bir arada kullanılabilir. Biyolojik tedavi seçenekleri, asitretin ve PUVA bir sonraki aşamada kullanılacak seçeneklerdir (Şekil 3). Biyolojiklerin kullanımı ile ilgili bilgi birikimi giderek artmaktadır. Hemen aşağıda ana hatlarıyla verilen yaklaşım hepatitli hastalarda uygulanabilir.<sup>3</sup>

1. Anti-HCV pozitif hastalarda TNF- $\alpha$  inhibitörleri kullanılabilir. Böyle bir durumda antiviral tedavi ile birlikte kullanılmalı ve düzenli olarak karaciğer fonksiyon testleri (KcFT) ve viral testler uygulanmalıdır. IL-17 inhibitörleri ve apremilast güvenli seçenekler olsa da henüz yeterli bilgi birikimi bulunmamaktadır. Ustekinumabın güvenilirliği ile ilgili bilgiler karmaşıktır. IL-23 inhibitörleri ile ilgili yeterli veri yoktur.
2. HBsAg pozitif hastalarda IL-17 inhibitörleri antiviral tedavi profilaksisinden sonra kullanıldığında ve KcFT ve viral testler ile düzenli kontrol edildiğinde güvenli tedavi seçenekleridir. TNF- $\alpha$  inhibitörleri ve ustekinumab virüsün aktifleşmesine neden olabilmektedir. IL-23 inhibitörleri ve apremilast ile ilgili yeterli veri yoktur.
3. Anti-HBc pozitif hastalarda TNF- $\alpha$  inhibitörleri, ustekinumab ve IL-17 inhibitörleri yakın gözetim altında ve KcFT ve viral testler ile düzenli kontrol edilerek kullanılabilir.



Şekil 3. Hepatit B ve C enfeksiyonunda kullanılabilen basamaklandırılmış tedavi seçenekleri

## 4. Diabetes Mellitus

Artmış insülin direnci ve hiperglisemi ile ayırt edilen ve metabolik bir hastalık olarak tanımlanan tip 2 DM için psoriasis bağımsız risk faktörüdür. Bu ilişki şiddetli psoriasis hastalarında daha belirgin olarak saptanmıştır.<sup>19,20</sup> Psoriasis hastalarında sık görülen obezite artmış insülin direnci nedenlerinden biridir.<sup>21</sup>

DM hastalığı olan hafif şiddetteki psoriasis hastalarında yerel tedaviler öncelikle tercih edilmelidir. Orta, şiddetli psoriasisde ilk basamakta UVB kullanılabilir. Bu seçeneğe yanıtız hastalarda PUVA iyi bir alternatif olabilir. Metotreksat ve biyolojik ilaçlar bu amaçla kullanılabilecek diğer etkili seçeneklerdir (**Şekil 4**).

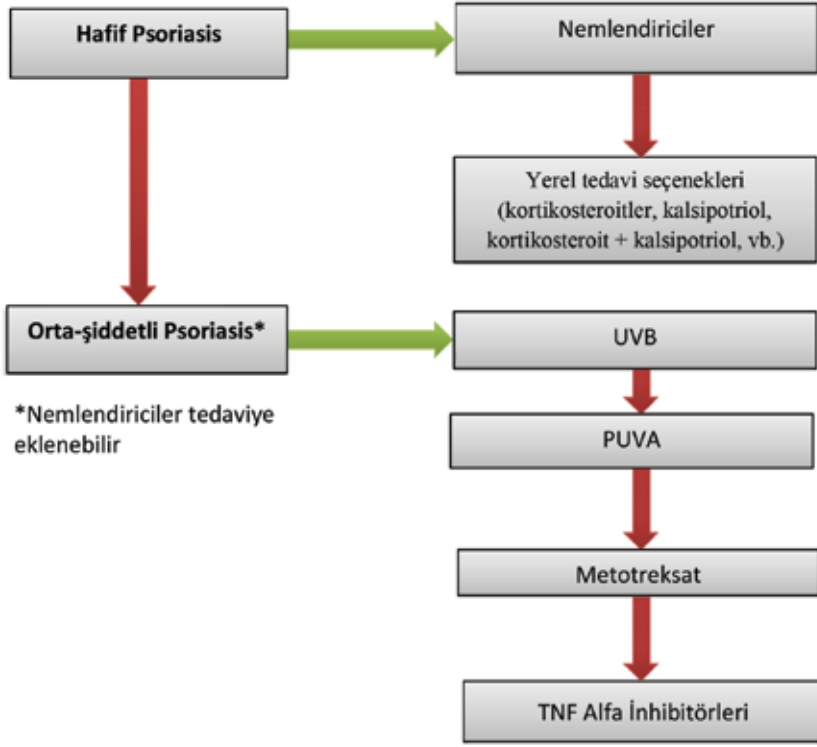
Metotreksat kullanıldığında obez DM hastalarında dikkatli olunmalıdır. Metotreksatın birikici dozu 1,5 gr'ı geçtiğinde karaciğer fibrozu riski artmaktadır. Çalışmalar insülin direncini düzelten antidiyabetik ilaçlardan tiazolidinediyon grubu ilaçların (pioglitazone) plak tipi psoriasisde metotreksatın<sup>22</sup> ve asitretinin<sup>23</sup> tedavi etkinliğini artırdığını göstermiştir. Bu nedenle tiazolidinediyon grubu ilaçlar tedaviye eklenebilir.<sup>2</sup> Tip 2 DM'li psoriasis hastalarında insülin direnci nedeniyle olağandan daha yüksek dozlarda insüline ihtiyaç duyulur. TNF- $\alpha$  inhibitörleri insülin direncini düzelterek bu hastalarda ihtiyaç duyulan insülin miktarını azaltır. Doğal olarak hipoglisemi gelişebilir. Dermatologların bu konunun farkında olması ve hastalarını olası hipoglisemiye karşı uyarmalarında yarar vardır. Diğer yandan TNF- $\alpha$  inhibitörleri kilo alımına yol açabilmektedir.<sup>24</sup> Benzer etki ustekinumab kullanımında görülmez.<sup>25</sup>

DM hastalarında genellikle siklosporin ve asitretin tercih edilmez. Siklosporin insülin direncini artırır, dislipidemiye eğilime yol açar ve ürik asit seviyesini artırır. Sonuç olarak DM gelişimine neden olabilir. Yine dislipidemisi olan hastalarda asitretin birinci basamak tedavi olarak düşünülmemelidir.<sup>2,9</sup> **Şekil 4**'de DM hastalarında kullanılabilecek basamaklandırılmış tedavi seçenekleri özetlenmiştir.

## 5. Böbrek Hastalığı

Psoriasis özellikle şiddetli kliniklerinde kronik böbrek hastalığı (KBH) için kolaylaştırıcı bir faktör olarak kabul edilir. Gerek eşlik eden hastalıklar (DM, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar) gerekse tedavide kullanılan nefrotoksik ilaçlar (siklosporin) KBH gelişiminde etmen olabilir. Diğer yandan ileri yaş, diğer böbrek hastalıkları ve bazı ilaçlar (steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, diüretikler) kullanılan ilacın metabolizmasını etkileyerek istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilir.<sup>9</sup> Wan ve ark.'nın<sup>26</sup> çalışması şiddetli psoriasisin KBH ve son dönem böbrek hastalığı için bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

KBH böbrekte 3 aydan uzun süren ve idrar, kan ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan yapısal veya işlevsel hasar bulunması ve/veya glomerüler filtrasyon hızının



Şekil 4. Diabetes mellitus hastalarında kullanılabilir basamaklandırılmış tedavi seçenekleri

(GFH) 60 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanır. Kronik böbrek yetmezliği ise herhangi bir hastalığa bağlı olarak gelişen uzun süreli, ilerleyici ve geri dönüşümsüz nefron kaybı ile ayırt edilen bir nefrolojik sendromdur. Böbrek hasarının en iyi göstergelerinden birisi proteinüridir. KBH hesaplanan GFH'ye göre evrelendirilir (Tablo 2).<sup>27</sup>

Tablo 2. Kronik böbrek hastalığının glomerüler filtrasyon hızına göre evrelendirilmesi

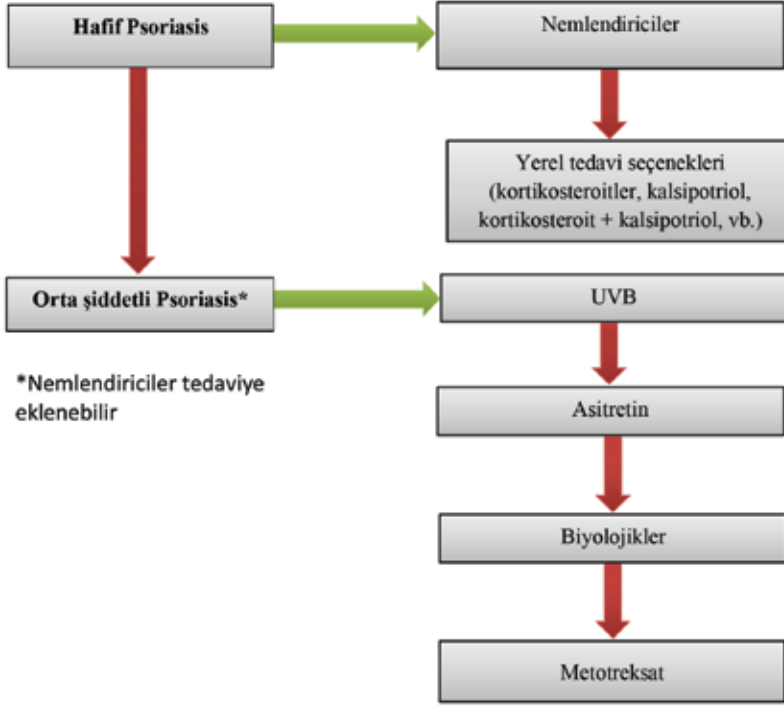
Evre	Tanım	GFH (mL/dk/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte	≥90
2	Hafif GFH azalması	60-89
3	Orta derecede GFH azalması	30-59
4	Ağır derecede GFH azalması	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15 (veya diyaliz)

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

Psoriasis hastalarında yerel tedaviler ilk seçenek olmalıdır. Yerel tedaviye yanıtız orta, şiddetli psoriasisde ilk basamakta UVB kullanılabilir. Sistemik tedavi planlandığında tedavi öncesinde böbrek fonksiyonları mutlaka değerlendirilmelidir. 3. veya daha yüksek evre KBH'si olan hastalarda sistemik bir tedavi planlanırken nefroloji uzmanı ile iş birliği gerekir.<sup>9</sup> Psoriasisli olan KBH evre 2. ve 3. hastalarında metotreksat, asitretin veya biyolojik tedaviler kullanılabilir. Bu 3 ilaç içinde asitretin ve biyolojik tedaviler daha güvenilir tedavi seçenekleridir. Asitretin renal transplant hastalarında yaygın bir şekilde deri kanseri profilaksisi için kullanılır. KBH evre 3 hastalarında böbrek üzerine olan yan etkileri plasebodan farklı bulunmamıştır.<sup>28</sup> Diğer yandan biyolojik tedavilerden TNF- $\alpha$  inhibitörleri ve ustekinumabın nefrotoksik etkisi bildirilmemiştir.<sup>9</sup> Evre 3 KBH hastalarında metotreksat dozunun azaltılması önerilir. Normalde metotreksatın olağan dozları nefrotoksik değildir. Ancak böbrek hastalığı olanlarda böbrekten atılımı aksayarak toksik dozlara ulaşabilir. Siklosporinin 3. veya daha yüksek evreli KBH hastalarında kullanılması önerilmez. Siklosporine bağlı akut nefrotoksisite doz bağımlıdır ve ilacın kesilmesi ya da dozunun azaltılmasıyla geri dönüşümlüdür. Kronik nefrotoksisitede büyük oranda geriye dönüşümsüz böbrek hasarı gelişir. Siklosporine bağlı nefrotoksisite sıklıkla uzun süreli (en az 1-2 yıl) ve yüksek dozlarda kullanıldığında gelişir. KBH olan 4 ve 5. evre böbrek hastalarında biyolojik tedaviler kullanılabilir. Metotreksat'ın 4. ve 5. evre KBH'de kullanılması önerilmez.<sup>2,9</sup> Böbrek hastalığında kullanılabilecek basamaklandırılmış tedavi seçenekleri **Şekil 5**'de özetlenmiştir.

## 6. Kanser

Diğer kronik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi, psoriasisin lenfoma riskini artırdığı düşünülmektedir. Psoriasisli hastalarda kanser gelişiminde artış hipotezini destekleyen bazı faktörler önemli rol oynar. Metotreksat, siklosporin ve PUVA psoriasis hastalarında sıklıkla kullanılır. Bu tedavi seçenekleri kanser gelişiminde rol oynar. Ayrıca, psoriasis hastalarında kanser için önemli risk faktörleri olan sigara ve alkol kullanımı genel topluma göre daha sık görülür.<sup>29</sup> Şiddetli psoriasis hastalarında kanser riski, özellikle de lenfoma sıklığı artmıştır. Bir meta-analizde, Pouplard ve ark.<sup>30</sup> ayrıca üst solunum-sindirim sistemi, solunum yolu, karaciğer, pankreas ve üriner sistem kanserlerinin de arttığını göstermiştir. Brauchli ve ark.<sup>31</sup> PUVA tedavisine ek olarak yüksek doz metotreksat alan hastalarda lenfoma insidansının arttığını bildirmiştir. Paul ve ark.<sup>32</sup> metotreksat ve siklosporine maruz kalan hastalarda artmış yassı hücreli karsinom (YHK) riski olduğunu bildirmişlerdir. PUVA tedavisinin 350 seanstan fazla uygulandığında YHK riskini belirgin derecede artırdığı iyi bilinmektedir. Bazal hücreli karsinom gelişimi riskinde orta derecede bir artış gözlenir.<sup>29</sup> Melanom gelişme riski ise 250'den fazla PUVA tedavisi alanlarda uzun yıllar sonra artar.<sup>33</sup> 1.252 şiddetli psoriasis hastasının dahil edildiği kohort çalışması, düşük doz siklosporinin (2,7-3,1 mg/kg/gün), 5 yıllık bir izlemde YHK riskinde altı kat artışla ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>32</sup> Siklosporin, fototerapi ile birlikte, PUVA'dan önce

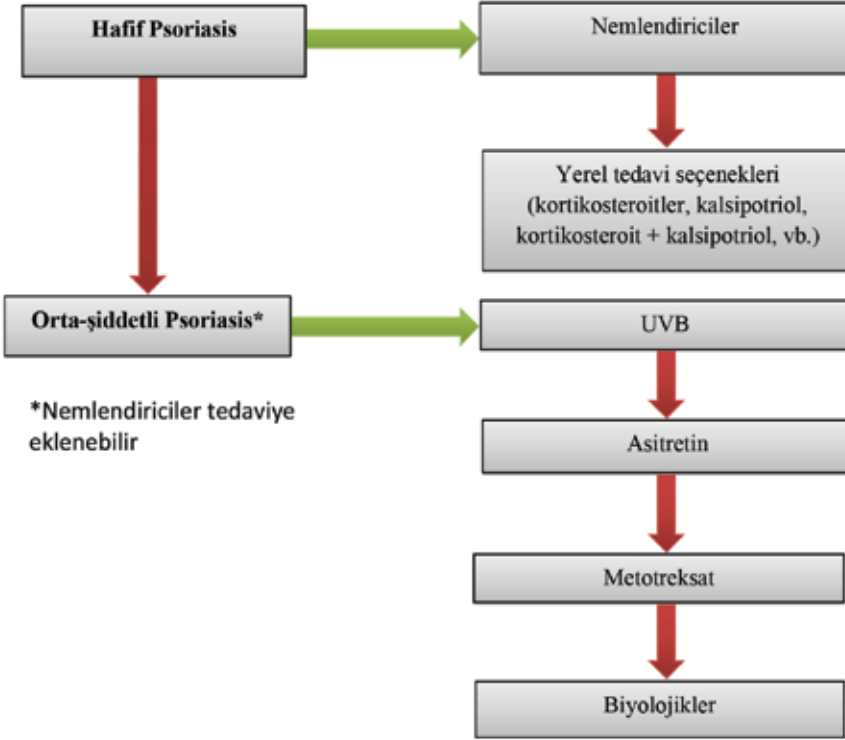


**Şekil 5.** Böbrek hastalığında kullanılabilecek basamaklandırılmış tedavi seçenekleri

veya sonra, YHK veya melanom öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır.<sup>34</sup> Buna karşın immünoşüpresif bir tedavi seçeneği olmayan asitretin, melanom dışı deri kanseri gelişimini engellemektedir.<sup>35</sup> Asgari ve ark.<sup>36</sup> biyolojik tedavi seçeneklerinin melanom dışı deri kanseri sıklığını, özellikle YHK sıklığını artırdığını göstermiştir. TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin YHK ve keratoakantom gelişimine yol açtığı çok sayıda çalışmada belirtilmiştir.<sup>3</sup> TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile lenfoma gelişimi arasında ilişki kuran çalışmalar bulunsa da yakın tarihli sistematik bir derlemede en azından kısa süreli izlemde TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin kanser sıklığını artırmadığı bildirilmiştir.<sup>37</sup> Ustekinumab hayvan deneylerinde melanom dışı deri kanserlerini artırsada klinik deneyimler bu riskin yüksek olmadığını göstermektedir. Diğer biyolojilere ait henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır.<sup>3</sup>

Yakın tarihli kanser öyküsü olan psoriasis hastalarında, yerel tedavi ilk seçenek olmalıdır. Orta-şiddetli psoriasis hastalarında, eğer deri kanseri öyküsü yoksa fototerapi (dbUVB) kullanılabilir. Bu aşamada dbUVB, asitretin ile kombine de edilebilir. Hasta bu tedavilere yanıtızsız metotreksat kullanılabilir. Önceki 5 yıl içinde veya güncel kanser öyküsü olan hastalarda immünoşüpresif tedavilerin başlanması kararı alınırken, hasta onkolog ile tartışılmalı ve hastanın tercihi de göz önünde bulundurulmalıdır. Ortak karar alınırken

her hasta için kanserin tipi, evresi ile tekrar oluşma riski ve psoriasisin sonuçları dikkate alınmalıdır. Prognuzu görece iyi olan bazı kanserlerde, psoriasis ataklarının diğer tedavilerle kontrol altına alınamaması durumunda immünosüpresif tedavilerin daha erken kullanımı düşünülebilir. Bu durumda sistemik tedavi olarak metotreksat tercih edilebilir (Şekil 6).<sup>2,3,9</sup>



Şekil 6. Kanser hastalığında kullanılacak basamaklandırılmış tedavi seçenekleri

## 7. HIV İnfeksiyonu

Psoriasisin HIV enfeksiyonlu hastalardaki sıklığı normal toplumdaki sıklığı ile benzerdir. Ancak, HIV enfeksiyonlu hastalarda psoriasis daha şiddetli seyretme eğilimi gösterir.<sup>2,3</sup> Hastalığın ilerlemesi ve viral yükün artması durumunda psoriasis de buna paralel olarak şiddetlenir. Yüksek derecede aktif antiretroviral tedavi (HAART) HIV ile ilişkili psoriasisin tedavisinde son derece önemlidir. HIV enfeksiyonunun kontrolü 1. basamak tedavi olarak değerlendirilir. Bu nedenle psoriasis'e yönelik tedaviler antiretroviral tedaviye ek olarak kullanılır.<sup>9,38</sup> Özellikle immünosüpresif tedavi seçeneklerinin (siklosporin, metotreksat,



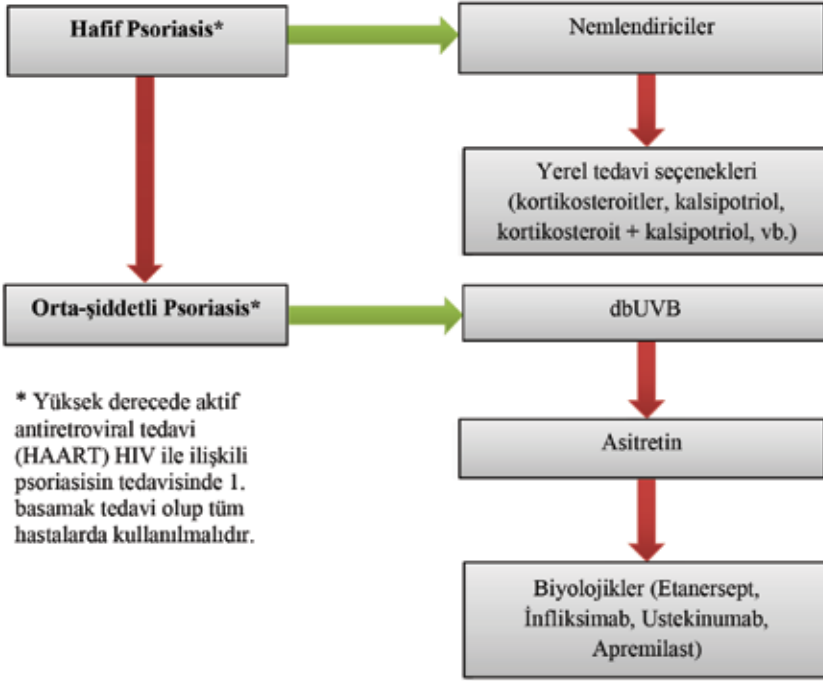
biyolojikler) kullanımı sadece HAART ile HIV enfeksiyonu kontrol altına alınmış, şiddetli, tedavilere dirençli psoriasis hastalarında ve HIV tedavisinde uzman bir hekim ile iş birliği içerisinde düşünülmelidir.

HIV enfeksiyonlu hastalarda sadece şiddetli tutulumu olanlarda sistemik tedavi düşünülmelidir. Hafif veya orta şiddetteki psoriasislilerde 1. basamakta yerel tedaviler kullanılmalıdır. Orta veya şiddetli psoriasisli olan hastalarda fototerapi iyi bir seçenek olarak düşünülebilir. Hem HIV hem de tedavisinde kullanılan HAART ve trimetoprim fotosensitiviteye neden olabilen ilaçlardır. Üstelik bu hastalarda deri kanseri riski artmıştır. Tüm bu nedenlerle fototerapi kısa süre kullanılmalı ve olanaklı ise dbUVB tercih edilmelidir. Geleneksel tedavilerden asitretin 2. basamak tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Asitretin immünoşüpresif olmayıp bu grup hastalarda etkinliği gösterilmiş bir seçenektir.<sup>39</sup> Metotreksat kullanımı pnömosistit karini pnömonisi gibi fırsatçı enfeksiyonların sıklığını artırabilmektedir.<sup>39</sup> Siklosporin kullanımı ve sonuçları ile bilgi son derece sınırlıdır. Geleneksel tedavilerden immünoşüpresif etkili siklosporin ve metotreksatın bu grup hastalarda kullanılması tercih edilmez.<sup>3,40</sup> Asitretine kontrendikasyon, intolerans veya yetersiz yanıt izlenen olgularda biyolojik tedaviler düşünülmelidir. TNF- $\alpha$  inhibitörlerinden immünoşüpresif etkisi daha düşük olan etanersept tercih edilebilir.<sup>9</sup> İnfliksımab ile de başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Yine ustekinumab ve apremilast da etkili diğer alternatiflerdir (Şekil 7).<sup>3</sup>

## 8. İskemik Kalp Hastalığı ve Konjestif Kalp Yetmezliği

Psoriasis ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında ilişki bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Hipertansiyon, tip 2 diyabet, dislipidemi, DM ve bunların gruplandırılmasıyla ortaya çıkan metabolik sendrom temel kardiyovasküler risk faktörleri olarak bilinir.<sup>41</sup> Psoriasisın şiddetine paralel olarak bu risk faktörlerinin sıklığı da artar. Şiddetli psoriasisde artmış sıklıkta miyokart enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler mortalite hızı saptanmıştır.<sup>42</sup> Gelfand ve ark.<sup>43</sup> miyokart enfarktüsü için psoriasisli bağımsız bir risk faktörü olarak saptamıştır. Bu ilişki genç ve şiddetli psoriasis hastalarında daha belirgin olarak gözlenmiştir.

Metotreksat kullanımının toplamda kardiyovasküler hastalık ve miyokart enfarktüsü riskini azalttığı gözlenmiştir.<sup>44</sup> Öte yandan biyolojik tedavilerle yapılan çalışmalarda gözlenen düşüşler metotreksata göre daha belirgindir.<sup>45</sup> Biyolojiklerin kalbi koruyucu etkiye sahip olduğu ve miyokart enfarktüsü riskini %50 azalttığı bildirilmiştir.<sup>46,47</sup> Psoriasisle eşlik eden kardiyovasküler hastalıklarda biyolojiklerin olumlu etkisi ile ilgili en yaygın tecrübe TNF- $\alpha$  inhibitörlerine aittir. Son yıllarda ustekinumab ile de benzer olumlu etki bildirilmiştir. Apremilast, IL-17 ve IL-23 inhibitörleri ile ilgili bilgi henüz sınırlıdır.<sup>3</sup> Siklosporin ile ilişkili en önemli yan etkilerden birisi hipertansiyondur. Bu nedenle siklosporin hipertansiyonlu hastalarda 1. basamak tedavi seçeneği olarak



Şekil 7. HIV enfeksiyonunda kullanılabilir basamaklandırılmış tedavi seçenekleri

önerilmez. Ayrıca hipertrigliseridemiye de neden olabilmektedir. Asitretinin dislipidemi yapması bu grup hastalarda kullanımını sınırlar.<sup>2,3,9</sup>

Hafif şiddette psoriasisli olan kalp hastalarında öncelikle yerel tedaviler tercih edilir. Yanıtsız olgularda ve hafif-orta şiddetteki psoriasis hastalarında fototerapi seçenekleri kullanılabilir. Kardiyovasküler risk faktörlerini taşıyan orta-şiddetli psoriasis hastalarında metotreksat ve biyolojik tedavi seçenekleri öncelikle seçilebilir. Diğer yandan, New York Kalp Birliği'nin sınıflamasına göre 3 (fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma olması, ev içinde yürümek gibi çok hafif aktivitelerle bile semptomların ortaya çıkması) veya 4. derece (istirahatte bile nefes darlığı olması) konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin kullanılması önerilmez.<sup>2,3,9</sup>

## 9. Nörolojik Hastalıklar

Son yıllarda toplum tabanlı çalışmalarda psoriasisli hastalarda normal toplumdan daha sık olarak multipl skleroz (MS) geliştiği saptanmıştır.<sup>48,49</sup>

Geleneksel tedavi seçeneklerinden siklosporin ve metotreksata bağlı nörotoksisite bildirilmiştir. Siklosporine bağlı gelişebilen nörotoksisite doz bağımlı ve büyük oranda

geri dönüşümlüdür. Klinikte en sık tremor ve parestezi görülür.<sup>9</sup> Siklosporine bağlı gelişebilen magnezyum düşüklüğü de nörotoksistitede etkili olabilir.<sup>50</sup> Metotreksat intratekal olarak yüksek dozlarda merkezi sinir sistemi için toksiktir. Olağan veya düşük dozlarında ise nadiren gelişen ve geri dönüşümlü lokoensefelopati bildirilmiştir.<sup>51</sup> Ancak, güncel kanıtlar siklosporin ve metotreksatın hastada bulunan nörolojik hastalık için belirgin bir risk oluşturmayacağına işaret etmektedir. Biyolojik tedavi seçeneklerinden TNF- $\alpha$  inhibitörleri MS'yi aktifleştirebilir, merkezi veya periferik sinir sisteminde yeni demiyelizan hastalık gelişimine yol açabilir. Bu durum çoğu kez tedavinin ilk yılında ortaya çıkar.<sup>52</sup> Bu nedenle, TNF- $\alpha$  inhibitörleri MS veya başka bir demiyelizan hastalık varlığında önerilmez. Yine, birinci derece akrabalarında benzer hastalıklar bulunan bireylerde de bu ilaçlar dikkatle kullanılmalıdır. Bunun dışında kalan biyolojik tedavilerden ustekinumab MS hastalarında kullanılabilir; hastalık üzerinde olumlu veya olumsuz etkisi saptanmamıştır. IL-17 inhibitörleri bazı MS semptomlarında yararlı olabilmektedir. Apremilast ve IL-23 inhibitörleri ile ilgili ise yeterli veri bulunmamaktadır.<sup>3</sup>

## 10. Psoriyatik Artrit

Psoriasis hastalarında görülebilen kas iskelet sisteminin inflamatuvar hastalığıdır. Sıklığı %5-30 arasında değişen psoriyatik artrit hastanın yaşam kalitesini belirgin derecede etkiler. Psoriasisın şiddeti ile doğrudan paralel bir ilişki göstermez.<sup>9</sup> Tırnak tutulumu (özellikle onikoliz), sağlıklı deri ve intergluteal tutulum artrit ile sık birliktelik gösterir.<sup>53</sup>

Psoriyatik artritli hastalarda tedaviyi planlarken hem dermatolojik bulgulara hem de eklem değişikliklerine etkili olabilecek tedavi seçeneklerini kullanmakta yarar vardır. Bu anlamda mutlaka romatolog görüşü alınmalı ve olanaklı ise tedavi birlikte planlanmalıdır. Etkin tedavinin eklemde yıkıma ve fonksiyon kaybına yol açabilecek değişiklikleri önleyebileceği akılda tutulmalıdır. Bu anlamda, biyolojik ilaçların eklemdeki radyolojik değişikliklerin ilerlemesini durdurduğu gösterilmiştir. Bu nedenle şiddetli ve yıkıcı eklem değişiklikleri gösteren hastalarda düşünülmelidir.<sup>9,54</sup> Bu konuda en fazla bilgi birikimi TNF- $\alpha$  inhibitörlerine aittir. Son yıllarda ustekinumab ve IL-17 inhibitörleri de (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab) psoriyatik artritte etkili bulunmuştur. Apremilast etkili diğer bir biyolojiktir, ancak radyolojik ilerlemeyi durdurduğu gösterilememiştir. Yine aksiyel tutulumda etkili bulunmamıştır. IL-23 inhibitörleri ile ilgili ise yeterli veri bulunmamaktadır.<sup>3</sup> Metotreksat psoriyatik artritte inflamasyonu baskılar, ancak eklemlerdeki eklem değişikliklerinin radyolojik ilerleyişini baskılayamaz. Siklosporin ise sadece periferik eklem tutulumunda yarar sağlar. Asitretinin etkisi sınırlı olup, tek başına psoriyatik artrit tedavisinde kullanılmaz.<sup>3</sup>

Psoriyatik artrit semptomatik tedavisinde steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. Bu ilaçlar tek başına, hafif (eroziv eklem tutulumu olmayan) veya para-

artiküler tutulumlu hastalarda önerilir. Olanaklı ise bu ilaçlar etkili en düşük dozda verilmelidir. Ancak aksiyel (vertebral) tutulum ve tendon tutulumunda daha uzun sürelere ihtiyaç duyulabilir. Yanıtsız olgularda ve aktif eklem tutulumu varlığında (poliartrit veya inflamatuvar belirteçlerin yüksekliği veya eklemde eroziv değişiklikler gibi kötü prognoz değişkenlerini göz önünde tutarak) hastalığın ilerleyişini ve eroziv eklem hasarını önlemek için sentetik, hastalığın seyrini değiştiren anti-romatizmal ilaçların (DMARD) erken dönemde başlanması önerilir. Metotreksat ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Bu ilacın kullanılmadığı veya etkisizliği durumunda leflunomid, sulfasalazin veya siklosporin kullanılabilir. Kortikosteroidler aktif monoartrit veya oligoartritte, daktilitte ve entezitlerde eklem içine ve tendinöz yapılara enjeksiyon şeklinde verilebilir. Sistemik kullanımları sadece ataklarda ve etkili en düşük dozda dikkatli bir şekilde kullanılabilir.<sup>3,9,54</sup>

En az bir sentetik DMARD'ye yanıtın yetersiz olduğu hastalarda, biyolojik DMARD'lerin tek başına veya sentetik DMARD'ler ile birlikte kullanılması yaygın bir görüştür. Sentetik DMARD etkili dozunda en az 3-6 ay kullanılmalı ve etkisizlik saptandığında biyolojik ilaçlara geçilmelidir.<sup>3,9,54</sup>

Aksiyel tutulumun veya entezitin tedavisinde, tek başına sentetik DMARD'ler etkisizdir. Genel eğilim aksiyel tutulumda ilk basamakta steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların başlanmasıdır. Yanıtsızlık durumunda sırasıyla TNF- $\alpha$  inhibitörleri, ustekinumab ve IL-17 inhibitörleri düşünülmelidir. Entezitte ilk basamakta steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve/veya yerel kortikosteroidler kullanılır. Yanıt alınmazsa doğrudan TNF- $\alpha$  inhibitörleri, ustekinumab veya IL-17 inhibitörleri kullanılabilir. Daktilit tedavisinde, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, yerel kortikosteroidler ve sentetik DMARD'ler kullanılabilir. Yetersiz yanıt durumunda TNF- $\alpha$  inhibitörleri, ustekinumab veya IL-17 inhibitörlerine geçilir (**Tablo 3**).<sup>3,9,54</sup>

**Tablo 3. Psoriyatik artritte kullanılabilen basamaklandırılmış tedavi seçenekleri**

Psoriyatik artrit kliniği	Tedavi seçeneği
Hafif (eroziv eklem tutulumu olmayan) veya para-artiküler tutulum	1. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
Aktif eklem tutulumu	1. Metotreksat
	2. Leflunomid, sulfasalazin veya siklosporin
	3. Biyolojikler (TNF- $\alpha$ inhibitörleri ve ustekinumab)
Aksiyel (vertebral tutulum)	1. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
	2. TNF- $\alpha$ inhibitörleri
	3. Ustekinumab
	4. IL-17 inhibitörleri
Entezit	1. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar $\pm$ yerel kortikosteroid
	2. Biyolojikler (TNF- $\alpha$ inhibitörleri, ustekinumab, IL-17 inhibitörleri)
Daktilit	1. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar $\pm$ yerel kortikosteroid
	2. Sentetik DMARD (örneğin; metotreksat)
	3. Biyolojikler (TNF- $\alpha$ inhibitörleri, ustekinumab, IL-17 inhibitörleri)

TNF: Tümör nekroz edici faktör

## Kaynaklar

1. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:394-401.
2. Alpsoy E. Özelliikli Hasta Gruplarında Tedavi Algoritmaları. İçinde: Alpsoy E, editör. Psöriyazis. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018.p.87-94.
3. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Focus on special populations and chronic infections. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:43-53.
4. Boyd AS, Morris LF, Phillips CM, Menter MA. Psoriasis and pregnancy: hormone and immune system interaction. *Int J Dermatol.* 1996;35:169-72.
5. Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol.* 2005;141:601-6.
6. Lima XT, Janakiraman V, Hughes MD, Kimball AB. The impact of psoriasis on pregnancy outcomes. *J Invest Dermatol.* 2012;132:85-91.
7. Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S, et al; National Psoriasis Foundation. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:459-77.
8. Chi CC, Kirtschig G, Aberer W, et al. Evidence-based (S3) guideline on topical corticosteroids in pregnancy. *Br J Dermatol.* 2011;165:943-52.

9. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:2277-94.
10. Østensen M, Förger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13:470-5.
11. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol.* 2009;36:635-41.
12. Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: a prospective, comparative, observational study. *Reprod Toxicol.* 2014;43:78-84.
13. Forger F, Zbinden A, Villiger PM. Certolizumab treatment during late pregnancy in patients with rheumatic diseases: low drug levels in cord blood but possible risk for maternal infections. A case series of 13 patients. *Joint Bone Spine.* 2016;83:341-3.
14. Clowse ME, Wolf DC, Forger F, et al. Pregnancy outcomes in subjects exposed to certolizumab pegol. *J Rheumatol.* 2015;42:2270-8.
15. Kurizky PS, Ferreira Cde C, Nogueira LS, Mota LM. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis during pregnancy and breastfeeding. *An Bras Dermatol.* 2015;90:367-75.
16. Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol.* 2005;42:315-22.
17. Motaparthy K, Stanisic V, Van Voorhees AS, Lebwohl MG, Hsu S. Recommendations for screening for hepatitis B infection prior to initiating anti-tumor necrosis factor-alfa inhibitors or other immunosuppressive agents in patients with psoriasis. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:178-86.
18. J Frankel AJ, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. National Psoriasis Foundation. Treatment of psoriasis in patients with hepatitis C: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:1044-55.
19. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Margolis DJ, Gelfand JM. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;148:995-1000.
20. Lee MS, Lin RY, Lai MS. Increased risk of diabetes mellitus in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:691-8.
21. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens.* 2013;31:433-42.
22. Lajevardi V, Hallaji Z, Daklan S, Abedini R, Goodarzi A, Abdolreza M. The efficacy of methotrexate plus pioglitazone vs. methotrexate alone in the management of patients with plaque-type psoriasis: a single-blinded randomized controlled trial. *Int J Dermatol.* 2015;54:95-101.
23. Mittal R, Malhotra S, Pandhi P, Kaur I, Dogra S. Efficacy and safety of combination Acitretin and Pioglitazone therapy in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Dermatol.* 2009;145:387-93.
24. Renzo LD, Saraceno R, Schipani C, et al. Prospective assessment of body weight and body composition changes in patients with psoriasis receiving anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Dermatol Ther.* 2011;24:446-51.
25. Gisondi P, Conti A, Galdo G, Piaserico S, De Simone C, Girolomoni G. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study. *Br J Dermatol.* 2013;168:1124-7.

26. Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *Br J Dermatol*. 2013;347:f5961.
27. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic Kidney Disease (Partial Update): Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease in Adults in Primary and Secondary Care. 2014. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182>
28. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Somchand N, Webster A, Delitt J, Perkins W. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD005414.
29. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;7:377-90.
30. Pouplard C, Brenaut E, Horreau C, et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27 Suppl 3:36-46.
31. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *J Invest Dermatol*. 2009;129:2604-12.
32. Paul CF, Ho VC, McGeown C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol*. 2003;120:211-6.
33. Stern RS, Nichols KT, Väkevä LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med*. 1997;336:1041-5.
34. Colombo MD, Cassano N, Bellia G, Vena GA. Cyclosporine regimens in plaque psoriasis: an overview with special emphasis on dose, duration, and old and new treatment approaches. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:805705.
35. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ; BAD Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol*. 2010;162:952-63.
36. Asgari MM, Ray GT, Geier JL, Quesenberry CP. Malignancy rates in a large cohort of patients with systemically treated psoriasis in a managed care population. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:632-8.
37. Bonovas S, Minozzi S, Lytras T, et al. Risk of malignancies using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(Suppl 1):35-54.
38. Menon K, Van Voorhees AS, Bebo BF Jr, et al. National Psoriasis Foundation. Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:291-9.
39. Buccheri L, Katchen BR, Karter AJ, Cohen SR. Acitretin therapy is effective for psoriasis associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol*. 1997;133:711-5.
40. Tourne L, Durez P, Van Vooren JP, et al. Alleviation of HIV-associated psoriasis and psoriatic arthritis with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(3 Pt 1):501-2.
41. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, et al; Working Group on Comorbidity in Psoriasis. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:1387-404.
42. Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2013;133:2340-6.
43. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296:1735-41.
44. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011;108:1362-70.
45. Wu JJ, Poon KY. Association of gender, tumor necrosis factor inhibitor therapy, and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:650-1.

46. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000062.
47. Gulliver WP, Young HM, Bachelez H, Randell S, Gulliver S, Al-Mutairi N. Psoriasis Patients Treated With Biologics and Methotrexate Have a Reduced Rate of Myocardial Infarction: A Collaborative Analysis Using International Cohorts. *J Cutan Med Surg.* 2016;20:550-4.
48. Egeberg A, Mallbris L, Gislasen GH, Skov L, Hansen PR. Risk of Multiple Sclerosis in Patients with Psoriasis: A Danish Nationwide Cohort Study. *J Invest Dermatol.* 2016;136:93-8.
49. Guido N, Cices A, Ibler E, et al. Multiple sclerosis association with psoriasis: a large U.S. population, single centre, retrospective cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:e397-e8.
50. Thompson CB, June CH, Sullivan KM, Thomas ED. Association between cyclosporin neurotoxicity and hypomagnesaemia. *Lancet.* 1984;2:1116-20.
51. Sommer WH, Ganiere V, Gachoud D, et al. Neurological and pulmonary adverse effects of subcutaneous methotrexate therapy. *Scand J Rheumatol.* 2008;37:306-9.
52. Mahil SK, Andrews TC, Brierley C, Barker JN, Smith CH. Demyelination during tumour necrosis factor antagonist therapy for psoriasis: a case report and review of the literature. *J Dermatolog Treat.* 2013;24:38-49.
53. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61:233-9.
54. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:4-12.



8-metoksipsoralen 221, 428

## A

A vitamini 204

Acrodermatitis continua of hallopeau 87, 457, 460, 480

Adalimumab 94, 95, 98, 120, 127, 147, 149, 163, 216, 219, 224, 260, 261, 304, 310, 311, 332-343, 349, 362, 365, 366, 371-374, 376, 378, 381-383, 389, 392, 393, 395-397, 404, 422, 430, 431, 434, 438, 439, 446, 449, 453-457, 459, 463, 464, 467, 470-475, 477, 478, 480, 485, 486, 492, 493, 518-520, 523, 524, 530, 532, 536, 538, 540, 541, 546

Adjuvan tedavi 171, 172, 409, 419, 471, 472

Agep 70, 72, 74

Akantoz 54, 72, 101, 102, 104-106, 192

Aksiyel tutulum 12, 89, 90, 508, 559, 560

Akut eritrodermi 82

Akut jeneralize ekzantematöz püstülöz 70

Alerjik reaksiyonlar 270, 306, 386

Alklometazon dipropionat 187

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı 149

Alkolic hepatit 150, 306

Amsinonid 186

Anakinra 66, 293, 294, 302, 325, 335, 399, 456, 457, 460, 468, 471, 473, 479, 480, 520, 524

Anemi 53, 55, 87, 248, 282, 306, 407, 413

Annüler psoriasis 42

Anti-ifnar 398

Anti-IL-36 antikoru (ANB019) 399

Antralin 42, 163, 179-182, 187, 212, 215, 225, 247, 401, 445, 516, 529, 536, 547

Antranilat derivesi 400

Aplastik anemi 306

Apremilast 93, 95, 98, 163, 286-290, 294, 302, 310, 326, 362, 372, 374, 400, 404, 417, 447, 449, 455-457, 460, 487, 488, 492, 494, 519, 548, 551, 557, 559

Aralıklı tedavi 131, 247, 248, 298, 308, 316, 324, 370, 375

Ardışık tedavi 539, 542

Artralji 53, 69, 248, 269, 324, 337, 356, 360, 362, 363, 371, 456, 504

Asitretin 6, 53, 146, 150, 163, 214, 216, 224, 225, 247, 257-269, 271-273, 302, 317, 325, 409, 419, 420, 428, 429, 434-437, 439, 446, 451-453, 456, 457, 466-468, 470-472, 474, 475, 490, 492, 518, 530, 531, 535-540, 547-552, 554, 555, 557-559

Askorbil palmitat 181

## DİZİN

ASO 27, 50, 72, 119, 149, 160, 168, 169, 173, 178, 183, 186, 189, 191, 192, 196-198, 206, 209, 221, 235, 255, 274, 290, 310, 311, 340, 361, 366, 382, 414, 431, 432, 447, 448, 451, 463, 479, 483, 492-494, 514, 515, 531, 532, 535, 540, 541, 564

Aşılar 251, 293, 307, 325, 326, 335, 337, 344, 357, 376, 403, 517, 518

Ateroskleroz 89, 143, 144, 151, 267, 372

Auspitz 4, 44-46, 82, 109, 113, 119, 503

Auspitz fenomeni 44, 45, 109, 113

Avrupa S3 rehberi 238, 247, 249, 251, 254, 335, 339

## B

Balık yağı 270, 271, 408, 409, 502

Balıkli göl 6

Balneoterapi 211

Banyo puva 211, 228, 261, 419, 431, 474

Barbiturat 242

Baş ağrısı 68, 168, 248, 269, 272, 282, 288, 300, 319, 324, 336, 337, 344, 349, 356, 360, 362, 363, 371, 373, 376, 435, 488, 517

Betametazon dipropionat 186, 515

Beyaz skuam 101, 110, 111, 114, 116, 118

Biyobenzer 163, 296, 384-394, 398

Biyolojik tedavi 62, 76, 89, 96, 146, 147, 149, 150, 155, 156, 163, 175, 211, 216, 225, 259, 260, 280, 287, 291-293, 307, 308, 314, 318, 321, 325, 326, 339, 355, 357, 360, 361, 363, 364, 371, 373, 374, 389, 391, 397, 406, 419, 421, 422, 429-431, 436, 437, 446, 447, 450, 451, 453, 470, 473, 475, 485, 487, 488, 513, 516, 518, 530, 531, 536-540, 546, 547, 551, 554, 555, 557-559

Botulinum toksin 75, 76, 462

Böbrek hastalığı 156, 545, 552-555

Brodalumab 95, 163, 348, 352, 358-368, 374, 398, 455, 460, 470, 476, 548, 559

Büyüme faktörleri 384, 387

## C

Canlı aşilar 251, 307, 325, 326, 335, 337, 344, 357, 376, 517, 518

CARD14 20, 27, 500, 505, 511, 521, 522

Caspar kriterleri 12, 92

Caspase retriitment domain family 14 500

Ciddi enfeksiyonlar 155, 302, 303, 308, 319, 321, 327, 336, 356, 373, 420

Clubbing 101

Coğrafik dil 69

Crohn hastalığı 148, 149, 293, 294, 312, 326, 341, 342, 345, 350, 356, 372, 392, 499, 510

## Ç

Çekilme sendromu 188

Çocukluk dönemi psoriasis 499-524

## D

D vitamini analogları 181, 191, 426, 435, 444, 462, 514, 515

Daktilit 30, 32, 34, 78, 89-92, 95, 96, 301, 318, 319, 343, 482, 508, 510, 560, 561

Dapson 457, 462, 464, 471, 473, 479

dar bant UVB 154, 175, 207, 211, 217, 230, 232-234, 261, 301, 326, 427, 446, 453, 474, 475, 516, 538, 542, 546

dbUVB 211-217, 223, 227, 261, 262, 273, 427, 428, 431, 546, 547, 555, 557

Deksametazon sodyum 187

Demiyelinizan hastalıklar 303, 305, 319, 325, 338, 339, 469

Depresyon 13, 131, 136, 137, 150, 151, 240, 267, 269, 288, 291, 488, 502, 510

Deri indeksi 136

Dermatitis repens 58, 65

Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) 314, 371

Dermoskopi 81-83, 85, 109-120, 226

Desonid 186, 187, 189

Dezoksimetazon 186

Diabetes mellitus 145, 147, 158, 239, 267, 270, 293, 502, 545, 552, 553, 562

Diflorason diasetat 186

Diflukortolon valerat 186

Dihidrofolat redüktaz 237, 516

Dikarboksilik asit 277

Dimetil fumarat (DMF) 277

Dipiridamol 242

Dirençli psoriasis 233, 234, 500, 535, 537, 538, 557

Dislipidemi 143, 145, 146, 148, 149, 159, 527, 552, 557, 558

Distal interfalangeal eklem tutulumu 91

Diyare 248, 269, 282, 344, 361, 488

Diyet 5, 61, 132, 134, 147, 270, 271, 406-408, 418, 436, 466, 501, 502

Diyet takviyesi 408

DMARD 89, 93, 94, 96, 349, 560, 561

# DİZİN

DYKİ 126, 127, 294, 314, 315, 317, 371, 373

## E

Egzersiz 147, 406, 410, 418, 420, 501

Ekzantematöz psoriasis 45

Ekzimer 76, 167, 211, 231-234, 411, 419, 446, 462, 516

Ekzimer lazer 76, 167, 211, 231-234, 411, 419, 446, 462, 516

Elefentin psoriasis 42

Emzirme 168, 188, 202, 239, 250, 251, 266, 267, 282, 293, 294, 326, 343, 344, 419, 420, 502, 545, 548, 549

Endotelial disfonksiyon 143

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu 303, 356

Enjeksiyon yeri reaksiyonu 299, 364, 373, 518

Enkapsüle timol 402

Entezit 30-33, 35, 78, 79, 89-91, 94-96, 301, 318, 343, 508, 560, 561

Entezofit 33

Epidemiyoloji 6, 9-15, 39, 40, 52, 59, 67, 78, 144, 145, 149, 151, 407, 499, 527

Epidermal hiperplazi 23, 26, 40, 104

Epidermal yenilenme süresi 55

Eritrodermik psoriasis 39, 47, 52-55, 82, 102, 104, 176, 179, 247, 258, 262, 263, 266, 273, 280, 300, 317, 333, 371, 397, 398, 402, 409, 415, 429, 434, 470, 500, 505, 507, 510-512, 516-518, 528

Etanersept 94, 147, 148, 163, 216, 224, 260-262, 292, 293, 296-308, 313, 316, 335, 338, 339, 341-343, 345, 347, 349, 351, 354-356, 362, 365, 371-374, 379, 380, 389-392, 397, 403, 422, 430, 431, 434, 438, 439, 446, 454, 455, 457, 467, 468, 470-475, 485, 486, 492, 518-520, 530, 538, 540, 546, 548-550, 557

Etanol 181, 242, 257, 411

Etretinat 5, 6, 257, 258, 265, 271-276, 439, 440, 452, 458, 466, 468, 474, 476

Ev fototerapisi 211

## F

Farmakokinetik 180, 194, 204, 278, 297, 302, 313, 341, 342, 386, 392, 528

Faz 3 çalışma 287, 302, 333, 343, 344, 347, 349, 360, 363, 365, 370-372, 376, 377, 379, 392, 439, 447, 489

Fenilbütazon 242

Fenitoin 242, 253, 268, 287

Fırsatçı infeksiyonlar 282, 303, 319, 321, 337, 338, 376, 557

Fleksural psoriasis 104

Fluosinolon asetonid 186, 187, 206

Fluosinonid 186, 206

Flurandrenolid 186

Flushing 282, 324, 519

Flutikason propionat 186

Folik asit 144, 237, 238, 409, 469, 516, 517

Foliküler psoriasis 41

Folikülit 172, 361, 512, 515

Fotodinamik tedavi 211

Fotokarsinogenez 211, 216, 217

Fotokemoterapi 218, 221, 222, 225, 227, 470, 473, 475

Fototerapi 134, 145, 150, 152, 153, 155, 165, 166, 170, 171, 174, 187, 192, 195, 202, 205-208, 211, 212, 214-218, 221, 223, 227-234, 242, 251, 259-261, 264, 267, 280, 281, 298, 305, 308, 314, 332, 333, 369, 409, 419-421, 423, 425-431, 439, 446, 453, 457, 466, 475, 491, 513, 516, 529, 531, 535-539, 554, 555, 557, 558

Fotoyaşlanma 211, 217, 226

Fumaria officinalis 277

Fumarik asit 163, 260, 277-282, 325, 417, 519

Fumarik asit esterleri 260, 277-282, 325, 417, 519

Furanokumarin 221, 252

Furosemid 242, 253

Füzyon proteinleri 384

## G

Galen 4, 5, 218, 227, 228

Gastrik bypas 147, 408

Gebelik 168, 172, 175, 182, 188, 196, 202, 208, 217, 226, 227, 239, 241, 250, 251, 253, 254, 266, 267, 272, 281, 282, 289, 291, 294, 303, 307, 317, 326, 327, 334, 336, 337, 343, 344, 370, 419, 420, 473, 488, 545-548

Gebelik kategorisi 168, 182, 188, 196, 202, 208, 250, 289, 303, 326, 327, 334, 370, 473, 546-548

Geleneksel tedavi 163, 237, 244, 257, 260, 277, 286, 291, 420-423, 462, 475, 539, 550, 557, 558

Generalize püstüler psoriasis 20, 60, 61, 63, 123, 300, 317, 326, 371, 452, 501, 504, 510, 512, 517, 520

Genital psoriasis 75-77, 203, 398, 461-464, 506

Gerçek yaşam verileri 195, 314, 316, 320, 343, 348, 374, 391, 423

Geriatrik 265, 266, 288, 300, 301, 308, 321, 326, 327

Gevokizumab 468

## DİZİN

GFR 248, 249, 284, 309, 404, 432, 524

Gingival hiperplazi 248

Gliserol 171

Glomerüler filtrasyon hızı 248, 254, 528, 552, 553

Goeckerman yöntemi 214, 215

Golimumab 94, 95, 304, 349, 439, 441, 485, 487, 492, 494, 530

Granülosit ve monosit aferezi 471

Greyfurt 252, 253

Guttat psoriasis 12, 39, 47, 398, 415, 425, 427, 500, 502-505, 509-511, 513, 516

## H

HAART 556, 557

Halobetasol propionat 186

Halsinonid 186

Hamileliğin yaygın püstüler psoriasis 70, 71

Hastalık modifiye edici ilaçlar 89

Hedefe yönelik fototerapi 211, 230-233

Hedefe yönelik tedavi 93, 163, 230, 398, 402, 490, 545

Hepatit 149, 150, 239, 240, 253, 254, 266, 269, 271, 281, 292, 294, 305-307, 311, 319, 322, 327, 335-337, 345, 346, 357, 372, 379, 438, 469, 545, 550, 551, 562

Hepatit B 239, 253, 254, 266, 281, 292, 294, 305-307, 322, 336, 337, 357, 469, 550, 551

Hepatit C 239, 240, 254, 266, 292, 307, 336, 337, 345, 438, 550

Hepatotoksisite 238, 240, 260, 261, 267, 268, 271, 322, 410, 428, 437, 469, 488, 517, 518, 537, 539

Hidrokortizon 166, 186, 187

Hidrokortizon butirat 186

Hidrokortizon valerat 186

Hiperkalemi 248, 251

Hiperkalsemi 196, 444, 515

Hiperkalsiüri 196

Hiperkeratotik palmoplantar psoriasis 317, 453, 454

Hiperlipidemi 30, 145, 248, 265, 268, 270, 271, 420, 509, 517, 518

Hiperosteoz 269, 272, 273

Hipertansiyon 13, 131, 143, 145, 146, 148, 248-251, 253, 268, 272, 324, 337, 407, 429, 435, 452, 469, 499, 501, 502, 509, 517, 527, 539, 552, 557

Hipertrikoz 188, 248, 253, 435, 513

Hiperürisemi 30, 55, 248, 251

Hipokalsemi 55, 68, 70-72, 465, 501, 510

Hipomagnezemi 248, 435

Hipoparatiroidi 68, 71

Histopatoloji 44, 48, 49, 54, 64, 69, 70, 72, 85, 101-106, 109, 110, 118, 165, 240, 512

HIV 52-54, 154, 209, 239, 253, 254, 258, 266, 281, 289, 292, 294, 306, 307, 327, 336, 344, 370, 419, 501, 545, 550, 556-558, 563

HIV enfeksiyonu 281, 344, 550, 556-558

HLA-B27 508

HLA-C\*0602 31

HLA-Cw6 12, 20, 27, 47, 50, 79, 87, 147, 158, 402, 405, 500

## I

IL-17 22-26, 28, 32, 33, 35, 65, 86, 89, 90, 95, 193, 293, 350, 351, 354, 356-360, 362, 363, 365-367, 375, 398, 399, 421, 423, 439, 447, 470, 551, 559-561

IL-17A 25, 28, 29, 65, 66, 86, 93, 95, 350, 351, 354, 357-360, 363, 367, 398, 399, 439, 447, 459, 470

IL-17C 354, 359

IL-17F 25, 354, 359

IL-23 inhibitörleri 163, 348, 363, 364, 369, 372, 469, 548, 551, 557, 559

IL-25 359

IL-36 20, 26, 60, 67, 68, 399, 471, 477, 479, 504, 524

INH 26, 28, 31, 33, 35, 52, 53, 61, 68, 76, 89, 93-98, 145, 146, 148, 150, 152-157, 160, 161, 163, 170, 172, 174, 177, 179, 184, 189, 192, 193, 199-204, 212, 220, 222, 224, 237, 244-246, 252, 253, 258, 279, 284, 286, 287, 289-293, 295, 296, 300, 302-308, 311-313, 318, 319, 323-326, 330, 332, 333, 335, 336, 338-345, 347-350, 352, 354, 356-360, 362-367, 369, 371, 372, 374, 375, 377, 379-381, 383, 389, 397-404, 420, 422, 423, 427, 430, 431, 436, 438, 439, 446, 447, 449, 451, 457, 460-463, 469, 475-477, 479, 480, 484-489, 492, 494, 501, 513, 515, 516, 519-521, 524, 529, 530, 536, 546, 548-552, 554, 555, 557-563

## i

İbuprofen 242

İkotinib 401, 402

İksekizumab 95, 163, 293, 348, 349, 352, 354-357, 360-365, 374, 398, 423, 439, 447, 453, 454, 457, 463, 470, 548, 559

İlaçların gebelik kategorisi 546, 547

İlaçta kalım (tedavide kalım) 373

İmmünojenisite 306, 324, 386, 387, 390, 392, 393, 398, 436

## DİZİN

İmmünoşüpresif 79, 155, 237, 244, 245, 250, 251, 261, 262, 264-266, 268, 273, 283, 292, 304, 313, 321, 323-325, 337, 401, 426, 428, 437, 490, 518, 536, 538, 550, 555-557

İmpetigo herpetiformis 70, 71, 317, 329, 473

İndigo naturalis 490, 494, 495

İndometazin 242, 252

İnflamatuvar artrit 89-91, 95

İnflamatuvar barsak hastalığı 30, 31, 34, 149, 264, 266, 350, 356, 359, 365, 375, 422, 455, 468, 501

İnfliksımab 147, 149, 163, 224, 260, 292, 300, 303, 304, 307, 312-327, 338, 339, 341, 342, 344, 349, 362, 363, 365, 371, 373, 374, 389, 390, 397, 422, 430, 434, 436, 437, 439, 446, 453-455, 457, 466-469, 471-475, 477-479, 485, 486, 492, 518, 520, 530, 538, 540, 546, 549, 557

İnfüzyon reaksiyonları 293, 314, 316, 317, 319, 320, 324, 327, 469

İngram tekniği 180

İngram yöntemi 180, 212, 215, 218, 228

İnsan lökosit antijeni (HLA) 11, 19, 47, 59, 79, 500

İnsülin direnci 144, 145, 147-149, 293, 502, 552

İnterferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 245

İnterlökin (IL)-17 31, 59, 292, 347, 354, 359

İnterlökin-2 (IL-2) 199, 222

İntihar 95, 132, 150, 151, 269, 288, 362, 365, 436

İntralezyonel kortikosteroidler 487, 488, 492

İnvers psoriasis 45, 75, 111, 151, 194, 200, 201, 461-463, 506, 508, 509, 512, 527

İskemik kalp hastalığı 248, 557

İsoniazid 307, 322

İzomorf tahriş fenomeni 45

İzomorfik yanıt 502

İzoniazid 292, 372

## J

Jüvenil idiyopatik artrit 296

## K

Kalsinörin inhibitörleri 76, 152, 154, 155, 199-202, 427, 430, 457, 461, 462, 492, 513, 515, 529, 530

Kalsipotrien 207, 426, 427, 430, 467, 473, 483, 529

Kalsipotriol 68, 75, 76, 166, 167, 176, 181, 191, 193, 194, 199, 200, 204-208, 215, 225, 234, 259, 260, 262, 301, 334, 402, 419, 426, 439, 442, 444, 445, 450, 457, 461, 462, 473, 474, 483, 484, 488, 490, 492, 515, 529, 530, 535, 536, 546, 547



**Kalsitriol** 191, 194, 195, 233, 444, 450, 462, 515

**Kanakizumab** 471

**Kanser** 134, 150, 156, 175-177, 216, 217, 225, 226, 231, 249, 250, 254, 261, 264, 265, 273, 292, 294, 300-302, 304, 307, 319, 320, 323, 338, 370-373, 377-379, 400, 401, 419, 420, 422, 429, 435, 515, 516, 537, 538, 554-557

**Kapiller kaçış sendromu** 270, 272

**Karaciğer fibrozisi** 241

**Kardiyovasküler hastalık** 13, 143-145, 151, 292, 305, 348, 359, 362, 409, 418, 530, 552, 557

**Kas krampları** 248, 254, 269

**Katran** 5, 42, 52, 53, 61, 68, 70, 72, 76, 163, 167, 174-177, 179, 180, 187, 212, 214, 215, 225, 251, 445, 457, 514, 515, 529, 547

**Keilit** 259, 268, 269, 466

**Klobetazol propionat** 186, 233, 484, 514

**Klomosiklin** 456

**Koebner fenomeni** 20, 32, 34, 45, 70, 170, 195, 502, 503, 506, 507, 511, 513

**Kogoj püstülleri** 101, 104, 105

**Kogoj'un spongioform püstülleri** 72

**Kolşisin** 242, 456, 457

**Kombinasyon tedavileri** 167, 199, 208, 211, 444, 470, 471, 483, 535-542

**Konjestif kalp yetmezliği** 239, 265, 266, 292, 294, 303, 305, 319, 324, 335-338, 357, 372, 375, 545, 557, 558

**Konjonktivit** 269, 356

**Konsantre fototerapi** 230

**Koroner arter hastalığı** 143, 302, 502

**Kortikosteroid** 5, 40, 52, 53, 56, 68, 70, 72, 112, 152, 154, 163, 166, 170, 171, 176, 181, 184-189, 191, 195, 204-208, 215, 225, 247, 253, 259, 262, 301, 303, 321, 324, 325, 327, 342, 419, 425-427, 430, 435, 439, 442-445, 450, 456, 457, 461, 462, 467, 471-475, 483, 484, 487-489, 491, 492, 512-516, 520, 529, 530, 535-537, 546-549, 560

**Kreatinin** 248-250, 254, 281, 282, 306, 327, 336, 370, 436

**Krem puva** 224

**Kronik eritrodermi** 53

**Kronik inflamasyon** 25, 145, 147, 150

**Kronik plak psoriasis** 39-42, 45, 191, 237, 278, 289, 312, 316, 325, 332, 339, 371, 379, 389-391, 398, 409, 415, 417, 426, 442, 454

**Kserozis** 259, 268, 269, 425

**Kuantiferon** 291, 292

**Kümülatif doz** 215, 222, 238, 241, 260, 261, 266, 428, 538, 539

## L

- Laktasyon 168, 172, 188, 202, 250, 334, 337, 548
- Leflunomid 97, 560, 561
- Lenfoma 48, 49, 53, 54, 150, 201, 202, 230, 250, 302, 304, 319, 323, 336, 338, 345, 350, 435, 554, 555
- Lineer psoriasis 42
- Liposomal ditranol 181
- Lokelize püstüler psoriasis 58, 59, 237, 266, 473
- Lökonişi 80, 82, 83, 126, 482
- Lökopeni 240, 267, 282, 306, 323
- Lunulada kırmızı noktalar 80, 126

## M

- MACE 319, 349, 357, 394, 459
- Majör histokompatibilite kompleksi 19, 34, 35
- Maksakalsitol (maxacalcitol) 450
- Maligniteler 150, 156, 239, 280, 292, 304, 323, 345, 371, 377, 379
- Melanom 150, 156, 159, 216, 225, 226, 229, 249, 250, 261, 288, 290, 292, 302, 304, 311, 319, 320, 323, 330, 338, 371, 377-379, 413, 419, 422, 429, 554, 555, 563
- Melanom dışı deri kanseri 225, 226, 250, 292, 320, 323, 338, 378, 379, 429, 555
- Metabolik sendrom 13, 30, 131, 143, 145, 146, 149, 151, 157, 249, 265, 266, 268, 371, 406, 409, 501, 509, 527, 557
- Metotreksat 5, 6, 52, 53, 94, 144, 145, 150, 151, 153, 154, 156, 163, 215, 216, 225, 237-242, 247, 250, 251, 260-265, 268, 273, 280, 283, 286, 301, 302, 305, 315-317, 319-321, 325, 327, 333-335, 338, 342, 369, 372, 392, 393, 409, 419, 420, 422, 428, 434, 436-439, 446, 450, 451, 453, 456, 457, 463, 466-475, 487, 488, 490-492, 516-520, 530, 531, 535-540, 547-550, 552, 554-561
- MHC-1 19, 20, 34, 35
- Micanol 180
- Mikofenolat mofetil 438, 471
- Mikrobiyal kolonizasyon 75, 418
- Mikrobiyota 25, 27, 31, 35, 410, 501
- Mikrofototerapi 230
- Mineral yağ 171, 443
- Minimal eritem dozu 172, 212, 213, 223, 232
- Minosiklin 242
- Miyalji 248, 252, 272, 324
- Miyokart enfarktüsü 143, 292, 557

Miyopati 248, 269, 379

Mometazon furoat 167, 186, 206

Monoetilfumarat (MEF) 277

Monoklonal antikor 304, 312, 341, 354, 359, 369, 375, 377, 384, 397, 438, 439, 447, 470, 546

Monometilfumarat (MMF) 277

Multipl skleroz 265, 282, 286, 293, 302, 305, 319, 325, 337-339, 357, 372, 375, 400, 558

Mum lekesi fenomeni 44, 109

Munro 4, 22, 54, 83, 101, 104, 106, 255, 511

Munro apseleri 83

Munro mikroabsesi 104, 106

## N

N-terminal propeptid 239

Naproksen 242, 252

NAPŞİ 83, 84, 334, 481, 483, 484, 486-490

Nazofarenjit 300, 337, 344, 349, 356, 360, 364, 371, 376, 377, 379

Nefrotoksisite 240, 244, 248, 421, 435, 436, 452, 490, 517, 539, 554

Nemlendiriciler 56, 76, 163, 170-172, 207, 417-419, 425, 513, 529, 546, 549

Noktasal damar 110-112, 116-118

Nörolojik hastalıklar 293, 335, 338, 545, 558

Nötralizan antikor 306, 365, 436, 538

Nötropeni 293, 302, 323, 350, 351, 356, 357, 360, 362, 365

Nükleer retinoid reseptörleri 258

## O

Obezite 30, 143, 145-147, 149, 155, 241, 249, 270, 317, 371, 406, 409, 499, 501, 502, 508, 552

Odaklanmış fototerapi 230

Oligoartrit 560

Onikoliz 53, 80-85, 92, 116, 126, 268, 269, 481, 482, 484, 490, 507, 559

Oral kandidiyaz 361

Osteofit 33, 92, 269

Osteoliz 34, 63, 83

Osteoporoz 156, 269, 272

Ostraseöz psoriasis 41

Otoantikor 32, 91, 92, 152, 306, 324

Otoimmünite 35, 59, 152, 306, 324

## Ö

Özellikli hasta grupları 294, 545, 561

## P

Palmopantar peeling 269

Palmopantar psoriasis 4, 12, 58, 59, 62-66, 178, 207, 210, 211, 224, 228, 233, 234, 236, 259, 261, 262, 265, 300, 309, 317, 318, 329, 330, 347, 348, 352, 415, 450-460, 516, 518

Palmopantar püstüler psoriasis 58, 59, 104, 106, 300, 318, 371, 475

Palmopantar püstüloz 58-61, 63, 64, 224, 318, 450-452

Panitumumab 439, 441

Pansitopeni 240, 306, 323

Paradoksal psoriasis 457

Parafin 44, 165, 171, 180

Parakeratoz 54, 85, 101-106, 192, 511

Parestezi 248, 559

PAŞİ 123-127, 134, 147, 148, 167, 192, 194, 214-217, 223-225, 238, 259, 265, 279, 286, 287, 294, 297-302, 314-318, 324, 333-335, 343, 347, 348, 351, 354, 355, 359-365, 370, 371, 374-380, 390-393, 398, 400, 401, 410, 417, 419-423, 428, 434, 436, 438, 439, 446, 452, 454-456, 515, 517, 519, 529

PAŞİ 100 347, 348, 355, 359-365, 370, 376, 377, 379, 398, 439, 455

PAŞİ 50 216, 259, 314, 315, 317, 355, 370, 374, 378, 380, 390, 454, 455

PAŞİ 75 123, 214, 215, 217, 223, 224, 238, 259, 265, 279, 287, 314-317, 333-335, 347, 348, 355, 359-361, 363-365, 370, 371, 374-380, 390, 391, 393, 398, 400, 410, 419-423, 438, 439, 454, 455, 519

PAŞİ 90 214, 217, 223, 224, 259, 315, 317, 347, 348, 351, 355, 360, 370, 374, 376-379, 398, 400, 428, 439

Pediyatrik psoriasis 175, 217, 227, 283, 326, 327, 332, 499-501, 504, 508, 513, 515-519

Pegile 398, 438, 548

Penisilin 242, 429

Pimekrolimus 163, 194, 199, 200, 427, 430, 461, 462, 515, 529

Pitiriyazis amiantasea 44

Pitting 48, 53, 80, 81, 83, 85, 92, 116, 126, 481, 482, 484, 507

Plak tipi psoriasis 12, 39, 45, 47, 48, 52, 58, 62, 73, 78, 180, 200, 354, 375, 450, 463, 535, 552

Ponesimod 400, 404

Potasyum iyodür 456, 457

PPD 291, 292, 304, 306, 307, 322, 327, 370

Prednikarbat 186

- Probenesid 242
- Prokollajen 2 239
- Prokollajen III N-terminal propeptid 239
- Pruritus 77, 159, 194, 269, 324
- Psikolojik stres 132, 153, 502
- Psikoterapi 411
- Psikoz 248, 269
- Psolar 330, 366, 373, 382
- PSOR1 5, 500
- Psoralen 5, 134, 153, 163, 178, 207, 211, 217, 218, 221-224, 226-229, 236, 250, 251, 274, 283, 320, 419, 427, 428, 432, 446, 450, 452, 458, 459, 468, 470, 474, 516, 537, 547, 549, 563
- Psoralepra 4
- Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 123, 147, 167, 259, 286, 297, 314, 343, 354, 359, 370, 390, 398, 434, 446
- Psoriasis cum pustulatione 72
- Psoriasis en plakarde 41
- Psoriasis histopatolojisi 101-106
- Psoriasis universalis 41
- Psoriasis vulgaris 6, 12, 20, 27, 39, 44, 46, 47, 52, 53, 58-65, 67, 68, 72, 78, 87, 109, 110, 115, 120, 158, 161, 167, 169, 173, 183, 191, 192, 195-198, 218-220, 224, 228, 235, 238, 242, 255, 256, 258-260, 266, 273-275, 277, 278, 283, 285, 294, 309, 327, 328, 331, 339, 366, 369, 371, 374, 380, 381, 412, 413, 424, 463, 503, 506, 531, 541, 542, 562
- Psoriyatik artrit 12, 13, 20, 30, 32, 55, 60, 78, 80, 89, 91, 92, 134-136, 146, 148, 156, 244, 246, 247, 264, 266, 269, 280, 283, 286, 287, 289, 296, 300, 301, 308, 312, 318, 332, 341, 343, 345, 348, 361, 362, 364, 369, 371, 372, 374, 375, 391, 406, 422, 423, 439, 463, 482, 485-487, 492, 507-509, 511, 517, 520, 527, 537, 538, 545, 559, 561
- Psoriyatik paronişi 80
- Psoriyatik tırnak 59, 63, 79, 155, 481-483, 485, 488-491, 510
- PSORS1 12, 31, 59, 65
- PSORS2 145, 500, 521
- Psödotümör serebri 248, 267, 269, 272
- Puva 5, 153, 156, 211, 212, 214-217, 219-229, 250, 251, 261, 262, 273, 274, 320, 323, 337, 338, 371, 419, 427, 428, 431, 432, 439, 446, 450, 452, 453, 456, 458, 459, 467, 468, 470, 473-475, 516, 537, 538, 541, 547, 549, 551, 552, 554, 563
- Püstüler psoriasis 4, 20, 44, 45, 53, 54, 58-61, 63, 67, 68, 70-73, 83, 104-106, 123, 125, 153, 176, 195, 201, 224, 237, 247, 258, 262, 266, 280, 283, 300, 317, 318, 326, 332, 363, 371, 399, 409, 415, 428, 437, 452, 465, 467, 468, 472, 473, 475, 500-502, 504-506, 510-512, 517, 518, 520, 528, 548

## R

- Randomize plasebo kontrollü çalışma 200, 279  
RAR 204, 258  
Rekombinant sitokin 384  
Retinoid dermatiti 268, 269  
Retinoid embriyopatisi 270, 272  
Retinoik asit reseptörleri 204  
Retinol 204  
Reye sendromu 168  
Rifampisin 5, 253, 287, 307, 322  
Risankizumab 163, 348, 363, 364, 367, 369, 377-379, 383, 404  
Rotasyonel tedavi 246, 247, 513, 529, 540  
Rupoid psoriasis 41

## S

- Safra asitleri 410, 411  
Salisilat 166, 242, 443  
Salisilik asit 163, 165-168, 179, 180, 185, 193, 233, 282, 426, 431, 435, 442, 443, 483, 514, 515, 535, 547  
Salmon lekesi 80  
Sebopsoriasis 42, 43, 114, 154  
Sekukinumab 93, 95, 146, 261, 293, 347-354, 360-365, 374, 423, 430, 439, 447, 453-455, 457, 463, 466, 468, 470, 473, 475, 520, 530, 548, 559  
Selenyum 408-410  
Sertolizumab 94, 95, 163, 293, 304, 341, 344, 345, 397, 422, 485-487, 530, 548  
Sigara 30, 40, 58-60, 133, 143, 144, 146, 150, 151, 373, 410, 418, 502, 554  
Siklosporin 5, 52, 53, 68, 146, 148, 150, 153, 156, 163, 216, 225, 244-255, 260-262, 264, 265, 273, 283, 302, 305, 314, 323, 338, 363, 369, 374, 406, 419, 421, 429, 431, 434-437, 439, 446, 450-453, 456, 457, 466-475, 489, 490, 516-518, 520, 530, 531, 535-537, 539, 540, 546-550, 552, 554, 556-561  
Sinovit 30, 32, 35, 61, 78  
Siprofloksasin 242, 253  
Sirsine psoriasis 41  
Sistemik kortikosteroidler 471  
Sistemik lupus eritematozus 54, 266, 337  
Skindex 126, 128, 136, 139, 294

Splinter hemoraji 53, 80-85, 116, 126, 482, 507

Spondiloartropati 17, 30

Streptokok 25, 40, 46-49, 60, 68, 418, 425, 429, 430, 500, 501, 503, 510, 511, 513

Subungual hiperkeratoz 45, 53, 80, 82, 84, 85, 116, 126, 193, 507, 512

Sülfonamid 242

Sülfonilüre 242

## Ş

Şahtere otu 277

## T

Takalsitol 191, 195, 444, 515

Takrolimus 76, 153, 163, 199-201, 252, 419, 427, 430, 461, 462, 467, 471, 473, 474, 484, 488, 515, 529, 546, 547

Taşiflaksi 185, 189, 247, 443, 444, 513

Tazarotene 178, 208-210, 219, 229, 432, 445, 448, 458, 493, 523, 535, 541

Tedaviler arası geçiş 255, 539, 540, 542

Teratojenite 242, 257, 270, 272, 469, 517

Ters koebner fenomeni 45

Tetrasiklin 242, 248, 268, 272, 456, 457

Th17 20-26, 28, 31-33, 35, 40, 52, 79, 90, 96, 144, 152, 153, 160, 192, 197, 222, 224, 273, 350, 365, 367, 375, 382, 403, 438, 439

Tırnak distrofisi 63, 83, 85, 485, 511

Tırnak plağı 53, 63, 80-82, 84, 193, 481-483, 485

Tırnak psoriasis 78-81, 83-86, 126, 181, 193, 200, 207, 246, 259, 263, 283, 300, 318, 334, 361, 400, 411, 481-492, 507, 511, 516, 529

Tırnak yatağı 63, 69, 79-85, 116, 126, 334, 481, 482, 490, 491

Tiazid diüretik 242

Tildrakizumab 28, 163, 348, 352, 358, 362-364, 367, 369, 379, 380, 383, 398, 404, 423

Tip 1 psoriasis 46, 79

Tip 2 diyabet 13, 61, 143, 145, 147, 148, 509, 557

Tip 2 psoriasis 11, 45, 79

Tofasitinib 152, 400, 456, 489

Tonsillektomi 60, 418, 430, 500, 503

Topikal kortikosteroid 52, 53, 112, 152, 163, 170, 176, 181, 184-189, 191, 195, 215, 259, 301, 325, 419, 425-427, 430, 435, 439, 443, 444, 450, 456, 457, 461, 462, 471, 473, 475, 483, 484, 488, 491, 512-515, 520, 535-537

# DİZİN

Trans-butenedioik asit 277

Transvers oluklanma 80

Tremor 248, 253, 435, 559

Triamsinolon asetonid 186, 474, 488, 490

Trimetoprim 52, 53, 557

Trimop 221, 222

Trombositopeni 240, 248, 306, 323, 357

Tüberkülin deri testi 254, 291, 306, 322, 327, 335, 336, 338

Tüberküloz 155, 176, 253, 266, 281, 291, 294, 302, 304, 307, 319, 321, 322, 326, 327, 335-338, 344, 349, 351, 357, 370, 372, 375, 376, 378, 422, 469, 517, 518, 550

Tümör nekroz edici faktör 22, 24, 31, 52, 53, 60, 68, 79, 89, 144, 179, 199, 237, 287, 291, 296, 307, 312, 332, 341, 371, 397, 436, 446, 485, 501, 530, 536, 546, 561

## U

Ultraviyole A 5, 134, 153, 163, 207, 211, 221-224, 232, 250, 251, 320, 427, 450, 452, 470, 537, 547

Ustekinumab 93, 95, 97, 146, 147, 149, 153, 158, 163, 216, 219, 224, 260, 261, 292, 293, 347-349, 351, 352, 358, 360-365, 367, 369-375, 377, 378, 380-383, 398, 402, 404, 405, 422, 430, 434, 438-440, 447, 449, 453-455, 457, 459, 460, 463, 464, 468, 470, 471, 473-475, 478, 480, 487, 494, 518, 519, 524, 530, 538, 548, 551, 552, 554, 555, 557, 559-562

UVA 5, 172, 221, 222, 224, 225, 228, 230-232, 234, 428, 446, 453, 458, 459, 467, 468, 474, 475, 480, 516, 541

UVB 152, 154, 171, 175, 180, 197, 207-209, 211-217, 219, 220, 223, 225, 227, 229-236, 261, 262, 273, 274, 301, 326, 411, 412, 419, 420, 424, 427, 428, 431, 432, 439, 446, 448, 453, 458, 459, 472-475, 480, 516, 523, 529, 531, 537, 538, 542, 546, 547, 549-552, 554, 555, 557

Uyku bozuklukları 248

## Ü

Ülseratif kolit 148, 149, 239, 312, 323, 350, 356, 392

Üst solunum yolu enfeksiyonu 47-49, 71, 303, 336, 337, 349, 356, 360, 361, 364, 425, 488, 500, 501, 504, 517

## V

Vazelin 170, 171, 180, 224, 435, 546

Vertebral tutulum 561

Video dermoskop 111-114

Vitamin B12 408, 410, 413

Vitamin D analogları 179, 181, 191, 195, 201, 426, 444, 471, 473, 475, 483, 491, 513, 535, 536

Von zumbusch 4, 67, 69, 70, 73, 83, 465, 475, 477-479



Vücut kitle indeksi 146, 288, 291, 297, 305, 371, 406, 508

## W

Woronoff halkası 4, 152

## Y

Yaşam kalitesi 30, 58, 62, 63, 76, 79, 80, 90, 123, 126, 131-140, 150, 151, 156, 167, 193, 287, 291, 294, 314, 315, 317, 343, 363-365, 391, 403, 411, 417, 442, 447, 463, 499, 509, 510, 513, 528, 559

Yaşam kalitesi ölçekleri 131, 136, 294

Yaşlılık 250, 251, 334, 527, 528

Yaygın püstüler psoriasis 44, 67, 70, 71, 83, 465, 467, 468, 472, 528, 548

Yenidoğan 226, 250, 334, 343, 344, 499

## Z

Zeytinyağı 171, 408





ISBN: 978-605-06264-0-7

# Tüm Yönleriyle **PSORİASİS**



**TÜRK DERMATOLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI NO: 7**

Sedat Simavi Sokak No:42-3 Çankaya, Ankara, Türkiye

E-mail: [sekreteryay@turkdermatoloji.org.tr](mailto:sekreteryay@turkdermatoloji.org.tr)

Whatsapp İhbar Hattı: 0549 833 3 833

Tel.: 0312 441 30 63 - Faks: 0312 441 30 44

[www.turkdermatoloji.org.tr](http://www.turkdermatoloji.org.tr)