

# Kronik Plak Tip Psoriasis Tedavisinde Anthralin Pat Kullanımı

ANTHRAUNPASTE THERAPYIN THE TREATMENT OF CHRONIC PLAQUE TYPE PSORIASIS

Uz.Dr.Vahide BAYSAL, Doç.Dr.Meral BOZKURT, Yrd.Doç.Dr.Nilsen İLTER, Prof.Dr.M.Ali GÜRER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, ANKARA

## ÖZET

*Anthralin, güçlü bir antipsoriyotik ajan olmakla birlikte klasik anthralin tedavisinin deride irritasyon, deri ve giysilerde boyanma gibi yan etkileri olduğundan kullanımı kısıtlıdır. Bu çalışmada 20 kronik plak tip psoriasisli hastada anthralin pat formunda giderek artan süre ve konsantrasyonlarda kullanılmış ve sonuçları bildirilmiştir.*

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Anthralin

T Klin Dermatoloji 1994, 4:151-155

Psoriasis nüks ve remisyonlarla seyreden, oldukça sık görülen bir deri hastalığıdır (1,2). Bilinen en eski deri hastalıklarından birisi olmasına ve etyolojisi hakkında çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen etyopatogenezi tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır. Psoriasis etyopatogenezinin tam olarak bilinmemesi nedeniyle tedavisi de kesin olarak yapılamamakta çeşitli tedavi yöntemleri denenmektedir (3). Tedavide sistemik ya da topikal yöntemler kullanılabilir ancak yan etkiyi mümkün olduğunca azaltmak amacıyla topikal tedavi daha çok tercih edilmektedir. Bu amaçla kullanılan topikalardan biri de anthralindir. Anthralin psoriasis tedavisinde oldukça etkili, sistemik yan etkisi olmayan bir topiktir (1,2,4). Ancak klasik anthralin tedavisinin irritasyon yapması, deri ve giysileri boyaması kullanımı azaltmaktadır (5).

Geliş Tarihi: 13.4.1994

Kabul Tarihi: 11.11.1994

Yazışma Adresi: Uz.Dr.Vahide BAYSAL  
Bağlar Cad. No:151/8  
Küçüksat, ANKARA

Turk J Dermatol 1994, 4

## SUMMARY

*Although anthralin is a potent therapeutic agent for psoriasis, classic anthralin therapy has a limited use owing to the topical adverse reactions such as cutaneous irritation, and coloring of perilesional skin and cloths. In this study 0.1%, 0.5%, 1% and 2% concentrations of anthralin paste was applied for increased durations on the lesions of 20 patients having plaque type of psoriasis and the observed therapeutic and adverse reactions were reported.*

Key Words: Psoriasis, Anthralin

Turk J Dermatol 1994, 4:151-155

Bu çalışmada kronik plak tip psoriasis vulgarisli hastalarda anthralin pat formunda kullanılmış ve klinik gözlemler aktarılmıştır.

## MATERYEL VE METOD

1992-1993 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 20 psoriasis vulgarisli olgu çalışmaya alındı. Olguların 8 tanesi erkek, 12 tanesi kadın olup, yaşları 11 ile 56 arasında değişmektedir (yaş ortalaması: 28.2).

Hastalar, tedavi öncesinde sistemik ve dermatolojik muayeneden geçirilerek, tedavi öncesinde ve sonrasında kan sayımı yapılarak tetkik edildi. Çalışmaya alınan hastaların dermatolojik muayenelerinde, tüm hastalarda gövde ve ekstremitelerde eritemli skuamli plak tip psoriasis lezyonları saptandı. Hastaların 12'sinde (%60) tırnak tutulumu, 9 hastada (%45) saçlı deri tutulumu tespit edildi. Hastaların hiçbirisinde eklem tutulumuna rastlanmadı (Tablo 1).

Hastaların hastalık süreleri bir ile 20 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 6.02 yıl olarak hesaplandı.

Aşağıdaki maddelerden ibaret olan anthralin pat %0.1, %0.5, %1, %2 konsantrasyonlarında hazırlandı.

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

Sıra No	Adı Soyadı	Cinsi-yeti	Yaşı	Hastalık süresi (yıl)	Lezyon Tipi	Saçlı deri Tutulumu	Tırnak Tutulumu	Eklem Tutulumu
1	İ.G.	E	28	8	Kronik-plak	—	+	
2	A.B.	E	53	15	Kronik-plak	+	+	
3	N.Ö.	K	31	3	Kronik-plak	—	—	
4	N.K.	K	18	2	Kronik-plak	—		—
5	E.B.	E	22	4	Kronik-plak	—	+	—
6	M.A.	K	47	18	Kronik-plak	+	+	
7	F.K.	K	49	8	Kronik-plak	+		—
8	C.Y.	E	18	3	Kronik-plak	+	—	
9	R.K.	E	11	1	Kronik-plak	—	—	—
10	İ.Ş.	E	16	2	Kronik-plak		+	—
11	S.Y.	K	24	4	Kronik-plak	+		—
12	E.K.	K	38	10	Kronik-plak	+	+	—
13	S.Ö.	K	38	6	Kronik-plak	—		—
14	M.D.	E	26	2	Kronik-plak	—	+	—
15	S.C.	K	56	20	Kronik-plak	—		—
16	S.S.	K	36	7.4	Kronik-plak	+	+	—
17	U.Y.	E	21	2	Kronik-plak	+	+	—
18	A.Y.	K	16	1	Kronik-plak	—	+	—
19	N.G.	K	13	3	Kronik-plak	—	—	—
20	M.R.	K	19	1	Kronik-plak	—	—	—

Anthralin %0.1 (%0.5, %1, %2)

Parafin %10

Lassar macununda hazırlanacak

Lassar macunu: Salisilik asid %2

Nişasta %25

Çinko oksid %25

Petrolatum

Tedaviye başlamadan önce anthralin pat tedavisi hakkında bilgi verildi ve kullanımı öğretildi. Tedaviden önce test amacıyla her hastada tek bir lezyon seçilerek %0.1 konsantrasyonunda anthralin pat sürüldü ve 30 dakika bekletilerek temizlendi. Hastalarda herhangi bir reaksiyon olup olmadığına bakıldı ve reaksiyon olmaması halinde tedaviye alındı. Anthralin pat %0.1 konsantrasyonu ile başlanmak üzere etrafa taşmayacak şekilde ince bir tabaka halinde lezyonlara sürüldükten sonra iki kat gazlı bez torbası içine doldurulan talk pudrası ile tamponlanarak patın lezyonlar üzerinde iyice sertleşmesi sağlandı. Tedavi süresi dolduktan sonra ilaç gazlı bez ile silinde ve sabunla yıkanarak temizlendi. Tedaviye bir saat ile başlandı ve günde birer saat artırılarak 12 saate kadar çıkıldı. %0.1 konsantrasyonundan anthralin pat ile düzelme olmamışsa 12 saat uygulanan günden sonraki günlerde %0.5 konsantrasyona geçildi, ve yine bir saat ile başlanarak hergün birer saat artırıldı. %0.5 konsantrasyonunda da 12 saate çıkıldığı halde düzelme olmamışsa aynı şekilde %1 konsantrasyona geçildi ve lezyonlar tamamen düzeline kadar tedaviye devam edildi.

Anthralin pat sadece gövde ve ekstremitelerdeki lezyonlar için kullanıldı. Yüz ve saçlı derideki lezyonlar için kortikosteroidli krem ve losyonlar kullanıldı.

Hastalar üç günde bir muayene edilerek değerlendirildi. Tedavinin kesilmesi için gövde ve ekstremitelerdeki lezyonların tamamen düzelmesi beklendi. Hastalar tedavileri tamamlandıktan sonra rekürrens açısından 3 ay süreyle takip edildiler,

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 20 hastanın hiçbirinde anthralin test uygulamasında ciddi bir reaksiyon görülmedi ve hastalar tedaviye alındı.

Dört hastada (%20) %0.1 konsantrasyonunda uygulanan anthralin ile lezyonların tamamen düzeldiği görüldü. Hastaların tedavi süreleri 11 ile 14 gün arasında değişmekte olup, ortalama 12 gün olarak bulundu.

Yedi hasta (%35) %0.5 konsantrasyonundaki anthralin ile düzelme saptandı. Hastaların tedavi süreleri 17 ile 22 gün arasında değişmekte olup, ortalama olarak 19 gün olarak bulundu.

Yedi hastada (%35), lezyonların düzelmesi için %1 konsantrasyonundan anthralin pat kullanıldı. Hastaların tedavi süreleri 28 ile 33 gün arasında değişmektedir, ortalama tedavi süresi 29.57 gün olarak hesaplandı.

Sadece 2 hastada (%10) lezyonların tamamen düzelmesi için %2 konsantrasyona çıkıldı. Bu hastalarda tedavinin 39 ve 41. günlerinde düzelme oldu, ortalama tedavi süresi 40 gün olarak bulundu.

Tüm hastalar dikkate alındığında tedavi süresi 11 ile 41 gün arasında değişmektedir, ortalama tedavi süresi ise 23.4 gündür.

Tedavi esnasında 5 hastada (%25) psoriasis plakları etrafında hafif şiddette eritem gözlemlendi. Eritem bir hastada %0.5 konsantrasyonunda, 2 hastada %1 konsantrasyonda ortaya çıktı. Bu hastalarda tedavi süreleri daha yavaş artırıldı.

Altı hasta (%30) anthralin sürülmesinden sonra psoriasis plaklarında hafif derecede kaşıntı ve karıncalanma olduğundan yakındılar. Eritem ve kaşıntı tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli değildi.

Tüm hastalarda psoriasis plakları etrafında kahverengi-kızılımsı renkte boyanma ve iyileşen psoriasis plaklarının yerinde hipopigmentasyon gelişti. Ancak her ikisinde üç aylık takip dönemi içinde tamamen kaybolduğu gözlemlendi.

Hastalarda tedavi sonrasında tekrarlanan kan biyokimyası tam kan sayımında patolojik bulgu saptanmadı.

Tedavinin tamamlanmasından sonra hastaların takip edildiği üç aylık dönemde 4 hastada (%20) rekürrens görüldü. Psoriatik lezyonlar 2 hastada plak tarzında, 2 hastada ise guttat lezyonlar şeklindeydi. Guttat lezyonları olan bir hastada boğaz kültüründe beta hemolitik streptokok saptandı.

## TARTIŞMA

Anthralin (1,8 dihydroxy, 9 anthrone, dithranol, firma adı cignolin), ilk defa 1916 yılında Almanya'da chrysorabinden sentezlenmiştir. Chysorabinden daha etkili ve irritasyon etkisi daha azdır (5).

Anthralinin psoriasis tedavisindeki farmakodinamiği tam olarak açıklığa kavuşmamış olmasına rağmen, çeşitli mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Bunlar:

1. Anthralinin hedef organellerinin mitokondriyal olduğu ve burada toplanarak mitokondriyal oksijenasyonu inhibe ettiği bilinmektedir (6,7).
2. Anthralin DNA sentezini azaltarak, psoriasisde artmış olan mitozun normale dönmesinde katkıda bulunur (8).
3. Anthralinin psoriasisde yüksek olarak bulunan siklik guanozin monofosfat (cGMP) seviyesini ve poliamin düzeyini azalttığı saptanmıştır (7,8,9).
4. Anthralin psoriasisde bozulmuş olan hücre metabolizmasında rol oynayan glikoz 6 fosfat dehidrogenaz ve siklik nükleotid fosfodiesteraz enzim aktivitesini inhibe eder (7,8).
5. Hücre proliferasyonu ve differansiyasyonunun düzenlenmesinde rol oynayan ve psoriasisde artmış olarak saptanan kalmodulin aktivitesini inhibe eder (7,10).
6. Normal deriye göre psoriatik lezyonlarda yüksek olarak bulunan plazminojen aktivatör aktivitesini inhibe eder (7,11).

7. Anthralinin araşidonik asid metabolizmasını düzenlediği, araşidonik asid seviyesini ve lipoksijenaz aktivitesini azalttığı bildirilmektedir (7,12,13). Ayrıca psoriasisde artmış olarak bulunan 12 HETE seviyesini reseptör inhibisyonu yaparak azalttığı da tespit edilmiştir (14).

8. Anthralinin psoriatik lezyonların gelişmesinde rol oynayan faktörlerden biri olan artmış polimorf nüveli lökosit kemotaksisini inhibe ettiği saptanmıştır (15).

Anthralin psoriasis tedavisinde çeşitli yöntemlerle kullanılmaktadır. Klasik anthralin tedavisinde düşük konsantrasyonlarda tedaviye başlanmakla ve yavaş bir şekilde konsantrasyon artırılmaktadır. Anthralin dakika tedavisinde (kısa kontakt tedavi) ise daha yüksek konsantrasyonlardan anthralin kısa süre deride kaldıktan sonra temizlenmektedir (1,5).

Anthralin değişik tedavi yöntemleri ile kombine edilerek de kullanılabilir. Bunlardan en eskisi Ingram metodudur, burada katran banyosu, UVB ve anthralin birlikte kullanılmaktadır (1,9,16,17).

Güçlü bir antipsoriatik madde olan anthralin tedavisinde, deri ve giysilerin boyanması, irritasyon gibi yan etkilerin olabilmesi, bu tedavi yönteminden yeterince yararlanılmasını engellemektedir. Bu yan etkilerin oluşma mekanizmalarının tam olarak bilinmemesine rağmen psoriasisli hastalarda lezyonlu ve lezyonsuz deride arylhydroxylase enzim aktivitesinin düşük olmasının rolü olabileceği bildirilmektedir (11,17).

Psoriatik lezyonlarda derinin bariyer fonksiyonlarının bozulması nedeniyle, anthralinin çok düşük konsantrasyonlarda bile kolayca absorbe olduğu ve keratinositlerde terapötik düzeye ulaştığı bildirilmektedir (18). bizim çalışmamızda da anthralin düşük konsantrasyonlarda ve krem veya merhem formuna göre absorpsiyonun daha az olduğu pat formunda kullanılmasına rağmen tedavide etkili oldu. Hastalarımızın %55'i düşük konsantrasyonlu (%0.1, %0.5) anthralin tedavisi ile düzeldiler. Hastalarımızda tedaviye cevap %100 olarak bulundu. Anthralin dakika tedavisi uygulanan çeşitli çalışmalarda hastaların tamamen iyileşme oranının %70 ile %92.7 arasında değiştiği bildirilmektedir (19,20). Dartanel ve arkadaşları yaptıkları ve anthralin dakika tedavisi uyguladıkları çalışmalarında hastaların %77.2'sinin tamamen, %22.8'inin kısmen iyileştiğini bildirmişlerdir (8). Anthralin dakika tedavisi uygulanan bir başka çalışmada hastaların %77.5'unun tamamen, %12.5'unun kısmen, %6'sının çok az iyileştiği, %4'ünün de irritasyon nedeniyle tedaviden çıkarıldığı bildirilmektedir (21). Bizim çalışmamızda hastalarımızın tümü (%100) anthralin pat tedavisi ile tam olarak iyileşme gösterdi.

Hastalarımızın sadece 5'inde (%25) psoriatik plaklar etrafında hafif şiddette eritem şeklinde görülen irritasyon bulguları oldu. Hastaların 6'sı (%30) ise anthralinin sürülmesinden sonra psoriatik plaklarda kaşıntı ve karıncalanma hissinden yakındılar. Anthralin dakika te-

davisi uygulanan çeşitli çalışmalarda değişik oranlarda iritasyon bulguları bildirilmiştir. Koral ve arkadaşları anthralin dakika tedavisi uyguladıkları hastaların %30'unda tedavinin kesilmesini gerektirmeyen iritasyon bulguları saptamışlardır (22). Akyol ve arkadaşları ise hastaların %42.5'unda eritem, yanma, batma, kaşıntı gibi iritasyon bulguları gözlemişlerdir. Yine aynı çalışmada iritasyon görülen hastaların %9.25'de püstül oluşumu dikkat çekmiştir (23). Runne ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise hastaların %4'ünün iritasyon nedeniyle çalışmadan çıkarıldığı bildirilmektedir (21). Çalışmamızda hastaların %25'inde hafif derecede eritem ve %30'unda hafif şiddette kaşıntı ve karıncalanma dışında iritasyon bulgusu gözlenmedi ve hiçbir hastada tedavinin kesilmesi gerekmedi. Bunun nedeni anthralini pat formunda kullanmamız olabilir. Bu formda sağlam deriye bulaşmanın çok az olduğunu ve bulaşma olsa bile pat formunun sağlam deriden absorpsiyonu güç olduğundan iritasyon gelişme riskinin düşük olduğunu düşünmekteyiz.

Anthralin iritasyonunun, anthralin konsantrasyonu ve deride kalma süresi ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (8,11,24). Bizim çalışmamızda ise iritasyon özellikle tedavinin başlarında, düşük konsantrasyonlardan anthralin kullanımında ortaya çıktı, tedavi süresi ve anthralin konsantrasyonu ile iritasyon arasında korelasyon kurulamadı. Bu durum anthralini düşük konsantrasyonlarda kullanmamıza ve başlangıçta tedavi süresini kısa tutup, kontrollü bir şekilde artırmamıza bağlı olabilir. Ayrıca tekrarlayan temaslarda anthralin ile oluşan iritasyona karşı tolerans geliştiği bildirilmektedir (7).

Anthralin pat tedavisinde tedavi süresi, hastaların tedaviye verdiği yanıtı bağlı olarak kısa veya uzun olabilmektedir. Çalışmamızda hastaların lezyonları tamamen düzeline kadar tedaviye devam ettik. Tüm hastalar ele alındığında iyileşme süresi 11 ile 41 gün arasında değişmektedir. İyileşme süreleri arasındaki fark psoriatik plakların kalınlığına bağlı olabilir, kalın plakların daha uzun sürede düzeldiğini gözledik. Anthralin dakika tedavisi uygulanan çeşitli çalışmalar gözden geçirildiğinde ortalama iyileşme sürelerinin 18.3 ile 35 gün arasında değiştiği görülmektedir (9,20). Özgöztaş ve arkadaşları yaptıkları çalışmada iyileşme süresini 18.3 gün olarak bildirirken, Dartanel ve arkadaşları ise 27.5 gün olarak bildirmişlerdir (8,9). Bizim çalışmamızda ise ortalama iyileşme süresi 23.4 gün olarak bulundu.

Sonuç olarak, anthralin pat formunda kullanılmasının yan etkileri en aza indirdiğini söyleyebiliriz. İyi bir hasta eğitimi ve sık kontrol edilmesi şartıyla anthralin pat tedavisinin, seçilmiş olgularda etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Christophers E, Sterry W Psoriasis, Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg İM, Austen KF. Dermatology in general medicine, 4<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill İcn, 1993: 489-514.
2. Gibson LE, Perry HO. Papulosquamous eruptions and exfoliative dermatitis. In: Moschella SL, Hurley HJ, 3<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 607-22.
3. Fry L, Psoriasis. Br J Dermatol 1988; 119:445-61.
4. Baker N, Psoriasis, Rook A, Wilkinson US, Ebling FJG. Textbook of dermatology, 4<sup>th</sup> ed. Oxford: Black Well Scientific Publications, 1986; 1469-532.
5. Fiore M. Practical aspects of anthralin therapy. Cutis 1990; 35:1-4.
6. Editorial, anthralin therapy for psoriasis. A new look at an old compound. Arch Dermatol 1985; 121:1509-11.
7. Farkas B, Bonnekah B, Mahrk G. Repeated treatment with dithranol induces a tolerance reaction in keratinocytes in vitro. Arch Dermatol Res 1991; 283:337-41.
8. Dartanel S, Taşpınar A, Gürgey E. Psoriasis vulgariste cignolin dakika tedavisi. Ankara: XI. Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı, 1986; 181-8.
9. Özgöztaş O, Öbek A, Özdemir Ş. Psoriasisli hastalarda anthralin ve anthralin topikal diflukortolon valerat kombinasyon tedavisi. Ankara: XI. Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı, 1986; 230-6.
10. Tucker WFG, Neil SM, Dawson RA, Tomlinson S, Bleehen SS. An investigation of the ability of antipsoriatic drugs to inhibit calmodulin activity: A possible mode of dithranol (anthralin). J Invest Dermatol 1986; 87:232-5.
11. Gürler A, Akyol A, Peksarı Y, Sayman N. Cignolin tedavisi yapılan olgularda tahrişin nedeninin araştırılması. Erzurum: XIV. Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı, 1992: 293-302.
12. Fuchs J, Nitschmann WH, Packer L. The antipsoriatic compound anthralin influences bioenergetic parameters and redox properties of energy transducing membranes. J Invest Dermatol 1990; 94:71-6.
13. Gürer MA, Bozkurt M, Ercan S, Şahin FU. Psoriasisde arachidonic asid metabolitleri. Gazi Üniv Tıp Fakültesi Dergisi 1987; 3:1-8.
14. Kemeny L, Gross E, Arenberger P, Ruzicka T. Dithranol induced down regulation of 12(S). Hydroxyeicosatetraenoic acid (12(S)-HETE) receptors in a human epidermal cell line. Arch Dermatol Res 1991; 283:333-6.
15. Chang A, Alkamade H, Van de Kerkhof P. Dithranol modulates the leukotriene B4 induced intraepidermal accumulation of polymorphonuclear leukocytes. J Invest Dermatol 1989; 92:806-8.
16. Duhra P, Ryatl KS. Lack of additive effect of coal tar combined with dithranol for psoriasis. Clinical and Experimental Dermatology 1988; 13:72-3.

17. Arnold HL, Odam RB, James WD. Andew\* disease of the skin, 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990: 198-212.
18. Timmerman MGH, Mier PD, Van de Kerkhof PMC. Studies on the time course of dlthranol-induced inflammation by quantification of alkaline phosphatase. Acta Derm Venereol (Stockh) 1990; 70:66-9.
19. Kingston TP, Nicholas JL, Whitefield M. Short contact anthralin therapy for psoriasis using and aqueous cream formulation. Cutis 1987; 39(2):155-7.
20. Klug H, Schulze P. Mitochondrial ring-fenomen of keratinocytes in psoriasis vulgaris after dithranol therapy. J Cutan Pathol 1987; 14:212-26.
21. Runne U, Kunze J. Psoriasis. Die Praxis der Minuten Thérapie mit Cignolln Z Hautk 1983; 58(4):219-29.
22. Koral D, Turanlı AY, Cantiirk T, Kangüleç B, Özsan H. Psoriasisde cignolin dakika tedavisinin klinik ve hlistopatolojik değerlendirmesi. Adana: XIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı, 1990:445-55.
23. Akyol A, Gürler A, Erdem C, Şener S. Psoriasis vulgarisde cignolin tedavisine bağlı olarak ortaya çıkan püstüler lezyonların klinik ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi. Adana: XIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı, 1990:437-44.
24. Göransson AM. Irritation and stanning by dithranol (athralin) and related of compounds. Aça Derm Venereol 1984; 64:134-9.