

Psoriasis Tedavisinde Kullanılan Tedavi Ajanlarının Patogenetik Etki Mekanizmaları ve Tedavi Kombinasyonları

THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF THE ANTIPSORIATIC AGENTS AND COMBINATION THERAPIES

Emel ÇALIKOĞLU*, Nihal KUNDAKÇI**

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Araştırma Görevlisi,

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Öğretim Üyesi, ANKARA

Özet

Psoriasis, çoğunlukla benign seyirli olan ancak remisyon ve nöksler ile seyretmesi nedeniyle ömür boyu tedavi gerektiren bir hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen bu hastalığın patogeneğinde genetik faktörler, presipite edici faktörler (travmalar, enfeksiyonlar, ilaçlar, alkol ve iklim koşulları), hücreler (keratinosit, fibroblast, lenfositler, mast hücreleri, endotel hücreleri, polimorfo nükleer hücreler (PNL), Langerhans hücreleri) ve bu hücrelerden sekrete edilen moleküller suçlanmaktadır.

Bu makalede sıklıkla kullanılan antipsoriatik tedavi ajanlarının patogenetik etki mekanizmaları ve kombinasyon tedavileri derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Antipsoriatik ilaçlar, Patogenetik etki mekanizmaları, Kombinasyon tedavileri

T Klin Dermatoloji 2000, 10:30-36

Summary

Psoriasis, which is usually a benign disorder, may need treatment all life long because of the recurrences and remissions of the disease. The etiology of psoriasis is unknown. Hereditary factors, precipitating factors (trauma, infections, drugs, alcohol and climate), cells (keratinocytes, fibroblast, lenfocyte, mast cells, endothelial cells, polimorfo nuclear cells (PNC) and Langerhans cells) and some molecules secreted from these cells are discussed in the etiopathogenesis of the disease.

In this manuscript, the pathogenic mechanisms of the commonly used antipsoriatic agents and the combination therapies are reviewed.

Key Words: Psoriasis, Antipsoriatic agents, Pathogenic mechanisms, Combination therapies

T Klin J Dermatol 2000, 10:30-36

Psoriasis, çoğunlukla benign seyirli olan ancak remisyon ve nöksler ile seyretmesi nedeniyle ömür boyu tedavi gerektiren bir hastalıktır (1).

Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen bu hastalığın patogeneğinde genetik faktörler, presipite edici faktörler (travmalar, enfeksiyonlar, ilaçlar, alkol ve iklim koşulları), hücreler (keratinosit, fibroblast, lenfositler, mast hücreleri, endotel hücreleri, polimorfo nükleer hücreler (PNL), langerhans hücreleri) ve bu hücrelerden sekrete edilen moleküller suçlanmaktadır (2,3). Psoriasis plağı al-

tı aşamada oluşmaktadır (3):

1. Stimülasyon: İnflamatuar reaksiyon, psoriasis patogeneğinde suçlanan bir ya da birden fazla hücre tipinin uyarılması ile başlamaktadır.

2. Sekresyon: Stimüle edilen hücreler cevap olarak bazı sitokinleri salgırlar. Sinir uçlarından VİP (Vazomotor İntestinal Peptit) ve substans P, makrofajlardan TNF α (Tümör Nekrotize eden Faktör alfa), keratinositlerden ve langerhans hücrelerinden TNF α ve IL-1 (İnterlökin-1), mast hücrelerinden histamin ve PAF (Platelet Aktive eden Faktör) ve lenfositlerden IF γ (Gama interferon) sekrete edilir.

3. Adezyon: Sekrete edilen sitokinler, keratinosit, lenfosit, makrofaj ve endotel hücreleri arasında etkileşime yol açar. α ve γ interferon, endotel

Geliş Tarihi: 10.11.1998

Yazışma Adresi: Dr.Emel ÇALIKOĞLU
Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, ANKARA

hücrelerinin ve keratinositlerin yüzeyindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Bu moleküller, inflamatuvar hücrelerin damar yatağından epidermis ve dermise geçişini kolaylaştırır.

4. Proliferasyon: Lenfosit, makrofaj, keratinosit ve fibroblastlardan sekrete edilen IL-6 (İnterlökin 6), keratinositleri uyararak TGF- α (Tümör Büyüme Faktörü) salınmasına neden olur. EGF(Epidermal Büyüme Faktörü) moleküllerine bağlı olan TGF- α , keratinosit yüzeyindeki EGF reseptörlerine bağlanır. Sonuçta epidermiste proliferasyon gelişir.

5. Kemotaksis: Keratinositler, aynı zamanda IL8 (İnterlökin 8) ve LB4 (lökotrien B 4) salgırlar. Bunlar PNL için kuvvetli kemotaktik ajanlardır. Böylece epidermiste yoğun bir şekilde PNL toplanması ve spongioform püstüllerin gelişimi gözlenir.

6. Dermoepidermal yeni yapılanma: Dermis ve epidermis yapısında büyük değişiklikler olur. Dermiste fibroblastlardan proteazlar ve FGF β (Fibroblast Büyüme Faktörü beta) salgılanır. TNF α ve FGF β ile birlikte endotel hücrelerini etkiler ve dermal papillada değişikliklere yol açar. Epidermal düzeyde keratinosit proliferasyonu devam eder ve keratinosit diferansiasyonunda değişiklikler (parakeratoz) vardır. 55 kDa ve 55 kDa keratin sadece psoriatik epidermiste vardır. Öte yandan psoriasisde lezyonel deride K14 (Keratin 14) çok yüksektir ve epidermin tüm tabakalarında bulunur (3).

Psoriasis tedavisinde kullanılan topik ve sistemik tedavi ajanları, hastalığın gelişiminde suçlanan bu patogenetik mekanizmaların bir veya birden fazlasında değişiklikler oluşturarak etkili olmaktadır (3). Monoterapinin etkisiz olduğu durumlarda kombinasyon tedavileri kullanılmaktadır. Kombinasyon tedavileri iyi seçilirse aditif ve sinerjistik etki ile daha düşük dozlarda ve daha az yan etki ile kısa sürede tedavi olanağı sağlayabilmektedir. Buna karşılık iyi seçilmeyen tedavi kombinasyonları tedavi maliyetini attırdığı gibi aynı organa yönelik yan etkilerin kümüle olmasına da yol açmaktadır (1).

Psoriasis tedavisinde öncelikle topik tedavi seçenekleri göz önüne alınmalı, PUVA ve sistemik tedavi alternatifleri ancak bu tedavilere cevap ver-

meyen yaygın, şiddetli olgularda kullanılmalıdır (1).

A. Topik Tedavi Ajanları

Katran

Katran etkisini DNA sentezini inhibe ederek gösterir. Ayrıca antiinflamatuvar ve antipruritik etkileri de vardır. Tek başına çok az ya da orta derecede antipsoriatik etkisi vardır (1,4,5,6). UVB tedavisine katran eklendiğinde UVB dozu daha az tutularak terapötik etki elde edilebilmektedir (1).

Antralin

Antralin DNA sentezini ve mitozu inhibe eder (4). Ditranolün indüklediği inflamasyonun nötrofiliye yol açan GM-CSF ve IL-1'in sitümlasyonu ile oluştuğu bildirilmiştir (7). Öte yandan ditranolün lokal kullanımında oluşan sistemik etkilerin, dolaşan ditranolün direkt etkisinden çok T lenfositler aracılığı ile olduğu düşünülmektedir (8).

Antralin tek başına kullanılabildiği gibi aditif etkisinden faydalanılarak, bazı infiltrate plakların tedaviye cevabını artırmak amacıyla, antralin, topik steroidler, UVB, UVA, PUVA, MTX ve siklosporin birlikte de kullanılabilir (4,5).

Antralinin çevre dokuda oluşturduğu irritasyon topik steroidlerin kullanılmasıyla azalmaktadır. UVB ile antralinin birlikte kullanımı Ingram yöntemi kadar etkili bulunmuştur. Antralinin MTX ve PUVA ile kombinasyonu, antralinin oluşturduğu boyanma nedeniyle özellikle ayaktan takip edilen hastalarda tercih edilmemektedir (1).

Sadece siklosporin kullanımına yanıt vermeyen olgularda, antralinin keratinosit proliferasyonunu azaltıcı etkisi nedeniyle, siklosporin ve antralinin birlikte kullanımının daha başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir (9).

Topik Kortikosteroidler

Topik kortikosteroidler, stratum korneuma penetre olan ve steroid reseptörlerine bağlanan küçük moleküllerdir. Bu tedavi ajanları, DNA sentezini bozar ve inflamasyonu inhibe ederler (4,5).

Topik kortikosteroidler, ditranol, oral retinoidler ve özellikle UV alamayan deri bölgelerine aditif etki sağlanması amacıyla psoriasisli olgularda UV tedavileri ile kombine edilebilirler (4,10).

Bazı çalışmalarda, UVB'ye topikal kortikosteroidlerin eklenmesinin etkinliği artırdığı savunulurken, bazı çalışmalarda ise remisyon süresinin kısalmasına yol açtığı bildirilmiştir. Bu nedenle, tedavi maliyetinin de artacağı göz önüne alınarak, UVB tedavisine topikal kortikosteroidlerin eklenmesi önerilmemektedir (1). Yüksek potansi olan topikal steroidler, temizlenmeyi hızlandırmak amacıyla PUVA tedavisine eklenebilir. Böylece gerekli UVA dozu azaltılabilir. Ancak bu tedavi yöntemi ile de remisyon süreleri kısalmaktadır. Bu nedenle, temizlenme sağlandıktan sonra topikal kortikosteroidlerin kesilip, tedaviye PUVA ile devam edilmesiyle, relaps oranının artmadığı bildirilmektedir (1).

Topikal kortikosteroidler, metotreksat (MTX) kullanan hastaların az sayıda olan rezidüel plaklarına da uygulanabilir. Siklosporin ve retinoidlere topikal steroidlerin eklenmesi, bu ilaçların dozlarının daha düşük tutulması sonucunu doğurmaktadır (1).

Hidrokolloid oklüzif örtücüler (HOÖ), nemlendirme ve deskuamasyonu azaltma özelliklerinin yanı sıra topikal kortikosteroidlerle birlikte ya da tek başına kullanımında, epidermal keratinizasyon ve inflamasyonu azaltarak antipsoriatik etki göstermektedir (11).

Topikal kortikosteroidlerin HOÖ (Duoderm E) ile birlikte kullanımıyla, tek başına kullanımlarına göre 3-7 kat daha az topikal kortikosteroid kullanımına yol açtığı bildirilmektedir (1).

Topikal kortikosteroid ve HOÖ kullanımı, tek başına UVB ve topikal kortikosteroid kullanımına göre daha üstün bulunmuştur. Plastik örtücülere göre daha az maserasyon ve bakteriyel üremeye neden olması bu tedavinin en önemli özelliklerinden biridir (4).

D3 Vitamini Analogları

D3 vitaminin aktif formu (1, 25 dihidroksi vitamin D3) olan kalsitriol ve analogları epidermal keratinositlerdeki proliferasyonu inhibe ederler (12).

Kalsipotriol (1 α 25 hidroksi vitamin D3) epidermal keratinositlerdeki proliferasyonu inhibe eder (13).

Kalsipotriol ve topikal steroid kombinasyonu aditif etkilerinden dolayı önerilmektedir (1).

Kalsipotriol, UVB, PUVA ve siklosporinle birlikte kullanılabilir (4).

Kalsipotriol ve UVB ve UVA'nın kombine kullanılmasında etkinliğin arttığı savunulmaktadır. Ancak kalsipotriolün UVB'yi bloke edici etkisi vardır. Öte yandan, UVB'den önce kalsipotriol kullanılan hastalarda tedavi yanıtının tek başına UVB ve UVB uygulanmasından sonra kalsipotriol kullanımına göre daha başarılı olduğu savunulmaktadır (1).

Lebwohl ve arkadaşları (13), kalsipotriolün UVB'nin minimal eritem dozlarını ve UVA'nın ani pigment koyulaşmasını değiştirmediklerini ve UVA'nın kalsipotriol konsantrasyonunu azalttığını bildirmişlerdir. Bu nedenle, UVA ile kalsipotriol birlikte kullanılacaksa kalsipotriolün UVA'dan sonra uygulanması önerilmiştir.

İnsan keratinositlerinde terminal differansiasyonu indükleyen kalsipotriolün, IL-1'e karşı T hücre proliferasyonunu ve IL-6 benzeri proteini azaltarak immün sistem üzerinde de etkili olduğu bildirilmiştir. Öte yandan, Kalsipotriolün siklosporinin IL-2 üzerindeki immünsüpresif etkisini artırdığı gösterilmiştir. Siklosporin (2 mg/kg/gün) ile birlikte kalsipotriol kullanımının tek başına siklosporin kullanımı ile karşılaştırıldığında daha etkili olduğu bildirilmiştir (14).

Topikal Retinoik Asitler

AGN 190168 (Tazoraten) yeni jenerasyon retinoidlerin asetilenik retinoidler grubundandır (15,16). Retinoidler, gen aktivitelerini düzenleyen küçük hormonlardır (17). Bu ajanların, RAR (α , β , γ) ve RXR (α , β , γ) olmak üzere iki grup nükleer reseptörleri vardır. Deri primer olarak %90 oranında RAR γ reseptörlerine sahiptir. Tazoraten RAR β γ reseptörleri için selektiftir. Tazoraten, psoriasis patogenezinde etkili olan anormal keratinizasyonun normale dönüştürülmesi, keratinosit proliferasyonunda azalma ve inflamasyonda azalmaya neden olmaktadır (18,19).

B. Fototerapi-Fotokemoterapi

UVB

Aktif D vitamini sentezini indükleyen UVB ışınları, günlük kullanım sırasında eritem oluşturan ama yanığa yol açmayan dozlarda, psoriasis tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (1,20).

UVB'nin nemlendiricilerle birlikte kullanımı, UVB'nin nemli ortamda deriye daha iyi penetre olmasına neden olmaktadır (4,5).

Yaygın ve rekalsitran psoriasis olgularında, UVB, %2 katran ve %1-10 antralin 30-60 dk uygulandıktan sonra tedaviye eklenebilir (1,4).

Topik kortikosteroidler ile birlikte UVB kullanımını ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Tedavi maliyetinin artışı göz önünde tutularak bu kombinasyon önerilmemektedir (1).

Kalsipotriol ile birlikte UVB kullanımının tedavi etkinliğini artırdığı bildirilmektedir. Ancak bu konudaki çalışma sonuçları çelişkili olmakla birlikte, kalsipotriolün UVB'yi bloke edici etkisinin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (1).

UVB ve PUVA kombinasyonu, PUVA tedavi sayısında %30 oranında azalmaya yol açmaktadır (1).

PUVA

PUVA tedavisi, psoralenlerin biyolojik hedefleri olan DNA'ya bağlanma yetenekleri temeline dayanmaktadır. Fotoaktif olmuş 8-metoksipso-ralen (8-MOP) timidin tek sarmallarının oluşumuna yol açar ve DNA'da çapraz bağlanmalara yol açarak mitoz sırasında sarmalların birbirinden ayrılmasını engeller. Fotoaktif olmuş psoralen, serbest oksijen radikallerinin ve reaktif oksijen ürünlerinin etkisi ile sitotoksikite ve mutasyona yol açarak deri yaşlanması ve karsinogenez oluşumunda da etkili olur. Öte yandan, PUVA uygulanan kültüre edilmiş keratinositlerde HSP-90 ve HSP-70 ısı şok proteinlerinin sentezinin arttığı bildirilmiştir (21).

PUVA'nın katran ile kombine edilmesi, fototoksik reaksiyonlar ve karsinogenezin artması nedeniyle iyi bir tedavi alternatifi değildir. PUVA ve antralinin birlikte kullanımı ise, boyanma gibi yan etkiler nedeni ile tercih edilmemektedir (1).

PUVA ile birlikte topikal kortikosteroidlerin kullanımını, ışın almayan deri bölgelerinin tedavisi için önerilmektedir (1).

PUVA'nın UVB ile kombinasyonu ile etkinlik %30 artmaktadır (1).

PUVA ve MTX kombinasyonu, PUVA tedavisinin süresinin kısalması ve daha az metotrek-sat kullanımını sağlaması nedeniyle etkili olmak-

tadır. Ancak bu birliktelik, fototoksik reaksiyonlara ve maligniteye yol açması nedeniyle önerilmemektedir (1,22).

Re-PUVA tedavisinde, PUVA ile birlikte, asitretin ya da etretinat kullanılabilir. Bu kombinasyon, aditif etkiler oluşturmakta ve temizlenme için gerekli PUVA sayısını yarıya indirirken kullanılan retinoid dozunu da azaltmaktadır (1).

PUVA ve siklosporin kombinasyonu tedavi açısından etkili bulunmuştur. Ancak bu tedavi kombinasyonu, karsinogenez riskinin artması nedeniyle tercih edilmemektedir (1).

Banyo, ıslatma ve boya PUVA olmak üzere farklı topikal PUVA tedavileri tanımlanmıştır. Bu tedavi yöntemleri ile, hastalarda psoralenlerin oluşturduğu bulantı gibi sistemik yan etkiler daha az görülmektedir. Yapılan çalışmaların verileri, banyo ve ıslatma şeklinde uygulanan PUVA tedavilerinde psoralenlerin sistemik emiliminin minimal olduğunu göstermektedir (23,24).

C. Sistemik Tedavi

Retinoidler

Psoriasisde hem araşidonik asit hem de poliamin sentezinde değişiklikler olmaktadır. Retinoidler, lökotrien ve hydroxyeicosatetraoneic acid (HETE) ürünlerini inhibe ederek bu ürünlerin nötrofil kemotaksisi üzerine olan etkilerini azaltırlar. Retinoidler, ornitin dekarboksilazı inhibe eder ve bu enzimin aktivasyonu sonucunda oluşan inflammatuar proliferasyonu azaltırlar. Retinoidlerin, B hücrelerinden immünglobulin salınımında ve periferik lenfositlerden mitojen oluşumunda azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (25).

Psoriasis tedavisinde, keratinizasyon bozukluklarında kullanılan etretinat ya da asitretin (İkinci jenerasyon retinoidler) kullanılmaktadır (26).

Topikal kortikosteroid ile birlikte retinoidlerin kullanımını gerekli retinoid dozunu azaltmaktadır. Antralin ile retinoid kombinasyonu etkili olmakla birlikte, irritasyon oluşma olasılığı nedeni ile önerilmemektedir (1).

Retinoidler, jeneralize püstüler psoriasisli eritrodermiddeki olgularda, UVB (ReUVB) ve PUVA (RePUVA) ile kombine edilebilirler. Bu tedavi kombinasyonunda retinoidler, PUVA tedavisinden 10-14 gün önce verilirler ve hem gerekli UVB ve

UVA dozu hem de retinoid dozu azaltılmış olur (1,26).

Psoriasis tedavisinde retinoidler, metotreksat ile birlikte de kullanılabilirler. Metotreksat ile retinoidlerin kombine edilmesi de etkili bulunmuştur. Ancak, bu kombinasyonda, karaciğer toksisitesi riski artmaktadır (25).

Tedavilere dirençli psoriasis tedavisinde, etretinat (25 mg/gün) ile siklosporin (2 mg/gün) tedavisinin kullanımı önerilmektedir. Siklosporin T lenfositleri aracılığı ile etkisini göstermektedir. Bu ajanın keratinositler üzerinde etkisi yoktur. Etretinat, keratinositlerin terminal differansiasyonunu değiştirmektedir. Farklı etki mekanizmaları olan bu iki ilacın birlikteliği etkiyi artırmakta ve bu iki ilacın farklı yan etki spektrumunun olması, renal toksisite ve karsinogenez gibi ciddi yan etkilerin potansiyalize olmasını engellemektedir (27). Siklosporin ile etretinat kombinasyonunda, serum lipitleri üzerine etkilere dikkat edilmelidir. Bu kombinasyona balık yağı eklenmesinin, retinoidlerin oluşturduğu hipertrigliseridemi ve siklosporinin oluşturduğu hipertansiyonu engellediği bildirilmektedir (1).

Metotreksat

Metotreksat (MTX), dihidrofolat redüktaz enziminin, bu enzimin doğal substratı olan folik aside benzeyen, folik asitle yarışarak etkisini gösteren potent bir inhibitördür. Böylece, MTX dihidrofolattan tetrahidrofolat oluşumunu engeller. Tetrahidrofolat, DNA ve RNA sentezinde gerekli olan timidilat ve pirimidin nükleotidlerinin sentezi için gerekli timidilat sentetaz enziminin koenzimidir (28).

MTX, bazı rezidüel plakların tedavisinde, topik kortikostteroidler, antralin ve kalsipotriol ile kombine edilebilir. Bu topikal tedavi ajanlarının kullanılması terapötik etkinlik için gerekli MTX dozunu azaltmakta ancak tedavi maliyetini artırmaktadır (1).

MTX, UVB, PUVA, etretinat ve siklosporin ile kombine edilebilir. UVB ile MTX'ın birlikte kullanımı etkili olmakla birlikte, fototoksik etkilerin artışına yol açabilmektedir. PUVA-MTX kombinasyonu etkili bulunmuştur. Ancak bu kombinasyon ile, fototoksik yan etkilerin dışında neoplazi oluşum riski de artmaktadır. Etretinat ve MTX bir-

likteliği etkili olmakla birlikte, karaciğer toksisitesinin artması nedeniyle önerilmemektedir. Siklosporin ve MTX kullanımı ile etki artmaktadır. Ancak, siklosporinin oluşturduğu nefrotoksisite, MTX'ın renal atılımını azaltır. Öte yandan, MTX'ın oluşturduğu karaciğer toksisitesi de siklosporinin metabolizmasının azalmasına neden olur. Bu kombinasyon, her iki ilacın da toksisitesinin artmasına neden olduğu için önerilmemektedir (1).

Siklosporin

Siklosporin, kemik iliğini baskılamadan selektif olarak yardımcı T hücreleri (Th) üzerinden etkisini gösteren bir immünsüpresif tedavi ajanıdır. Siklosporin, makrofaj migrasyonunu engelleyen faktör (MİF), IL-2 ve IL-1'in sentezini azaltırken, sitotoksik ve Th lenfositlerde azalmaya yol açar. Siklosporin, kalsiyum bağımlı mekanizmalarda etkili olan kalmodülin ve siklofilini de inhibe eder (29).

Siklosporin, antralin ve topik steroidler ile kombine edilebilir. Temizlenme sonrasında ya da psoriasisin şiddetli ve yaygın lezyonları ortadan kalktıktan sonra, dirençli lezyonların tedavisinde, temizlenmeye yakın dönemde, bu ajanlar kullanılabilir. Bu şekilde daha az siklosporin kullanılması sağlanmış olur (1). Düşük doz siklosporin (2.5mg/kg/gün) ile birlikte antralin kullanımı, 0.5 mg/kg/gün dozunda kullanılan etretinata göre daha başarılı bulunmuştur (30).

Siklosporinin PUVA ile kombinasyonu etkili olmakla birlikte bu kombinasyon her iki ilacın da karsinogenetik etkilerinin potansiyalize olmasına yol açtığı için önerilmemektedir (1).

Siklosporin ile etretinatın birlikte kullanılması bu iki ajanın farklı etki mekanizmaları ile etkilerini göstermeleri aditif etkilere yol açmaktadır. Retinoidler antineoplastik etki gösterirken, siklosporinin neoplazi oluşturma riski vardır. Bu ilaçların farklı organlarda yan etki oluşturmaları, birbirlerinin renal toksisite ve karsinogenez gibi yan etkilerini artırmamalarına yol açmaktadır (27).

Siklosporin ve MTX kombinasyonu psoriasis tedavisinde başarılı bulunmuştur. Ancak, MTX ve siklosporin, birbirlerinin ekskresyonlarını inhibe ederek aditif immünsüpresyona yol açarlar. Siklosporinin oluşturduğu nefrotoksisite, MTX'ın renal atılımını azaltır. Öte yandan, MTX'ın oluştur-

duğu karaciğer toksisitesi de siklosporinin metabolizmasının azalmasına neden olur. Bu kombinasyon, her iki ilacın da toksisitesinin artmasına neden olduğu için önerilmemektedir (1).

D. Genel Yaklaşımlar

Antibiyotikler

Psoriasis ve enfeksiyon arasındaki ilişkiden yola çıkılarak, guttat ve plak psoriasis tedavisinde penisilin, eritromisin ve rifampisin kullanılmıştır. Rifampisin antibakteriyel özelliklerinin yanı sıra, immünsüpresif ve antipruritik etkileri de vardır. Ancak bu konudaki çalışmaların sonuçları henüz tartışmalıdır (4).

Antifungaller

Klotrimazol krem ve ketokonazol krem gibi preparatlar, daha çok intertriginöz alanlarda yerleşen psoriasis lezyonlarında görülen candida albicans kolonizasyonunu engellemek amacıyla kullanılırlar. Öte yandan saçlı deri psoriasisinde ise ketakonazol grubu şampuanlar, P.ovale kolonizasyonunu azaltmak amacıyla kullanılırlar (4,5).

Diyet

Balıktan ve doymamış yağ asitlerinden zengin gıdalarla beslenen eskimolarda psoriasis nadir olarak geliştiği dikkati çekmiştir. Bu nedenle, bitkisel yağların ve balık yağının kullanılması gündeme gelmiştir. Bitkisel yağlar ve linoleik asit ve gama linoleik asitten zengin olan çuha çiçeği yağının diyetle eklenmesi ile, PG1 (Prostoglandin 1) serisinin yapımı artmakta ve lökotrienlerin oluşumu azalmaktadır (4).

Balık yağı içerisinde yer alan omega 3 poliansatüre yağ asitleri PG3 (Prostoglandin 3) serisini oluştururlar. Plak tip psoriasisde monoterapi olarak ya da siklosporin ve retinoidlere adjuvan olarak kullanılabilir. Ancak kanama zamanını uzatması nedeniyle, kanama diatezi olan bireylerde kullanılmaması gerekmektedir (4,31).

Psikiyatrik Yaklaşımlar

Santral sinir sisteminin psoriasis üzerinde stres faktörü üzerinden etkili olduğunun belirlenmesi, standart tedavilere ek olarak psikolojik ve psikofarmakolojik yaklaşımların gerekliliğini ortaya koymuştur. Bu nedenle psoriasis tedavisinde klorpromazin kullanımı, psikoterapi, relaksasyon, hipnoz,

biofeedback ve grup tedavileri gündeme gelmiştir (32).

Alpsoy ve arkadaşlarının (33) gerçekleştirdiği araştırmada, psoriasis vulgariste topikal steroidlerle eş zamanlı olarak kullanılan moklobemidin tedavi etkinliğini arttırdığı bildirilmiştir.

Seng ve arkadaşları (34) ise psoriasisli olgulara adjuvan olarak grup terapisi yapılmasının tedavi etkinliğini ve hastanın tedaviye olan uyumunu arttırdığını bildirmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Kundakçı N. Psoriasisde kombine tedavi yöntemleri. XIII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu. Ana konular. Bayt Ltd. Şti. Ankara. 1997: 1-11.
2. Camisa C. Psoriasis. Blackwell Scientific Publ. Cambridge, Massachusetts. 1994: 7-24.
3. Saurat JH, Salomon D, Feldman R. Psoriasis. Sandoz Pharma Ltd. Switzerland. 1994: 67-84.
4. Kundakçı N. Psoriasis tedavisi. XII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu. Ana konular. Bayt Ltd. Şti. Ankara. 1995: 148-76.
5. Erboz S. Tedavi açısından psoriasis. X. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu. Ana konular. Yargıçoğlu matbaası. Ankara. 1992: 232-46.
6. Memişoğlu HR. Psoriasis tedavisinde tedavisinde yenilikler. IX. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu. Ana konular. Yargıçoğlu matbaası. Ankara. 1990: 1-16.
7. Kavanagh GM, Burton JL, Donnel VO. Effects of dithranol on neutrophil superoxide generation in patients with psoriasis. Br J Dermatol 1996; 134: 234-7.
8. Goodfield MJD, Hull SM, Cunliffe WJ. The systemic effect of dithranol treatment in psoriasis. Acta Derm Venereol 1994; 74: 295-7.
9. Gottlieb SL, Heftler NS, Gilleaudeau P et al. Short-contact anthralin treatment augments therapeutic efficacy of cyclosporine in psoriasis: a clinical and pathologic study. J Am Acad Dermatol 1995; 33: 637-45.
10. Giannotti B, Pimpinelli N. Topical steroids. Drugs 1992; 44: 65-71.
11. Vlijmen- Willems van IMJ, Chang A, Boezeman JBM, Kerkhof Van De PCM. The immunohistochemical effect of a hydrocolloid occlusive dressing (DuoDERM E) in psoriasis vulgaris. Dermatol 1993; 187: 255-62.
12. Perez A, Chen TC, Turner A, Raab R, Bhawan J, Poche P, Holick MF. Efficacy and safety of topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for the treatment of psoriasis. Br J Dermatol 1996; 134: 238-46.
13. Lebowohl M, Hecker D, Martinez J, Sapadin A, Patel B. Interactions between calcipotriene and ultraviolet light. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 93-5.

14. Grossman RM, Thivolet J, Claudy A et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: Results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 68-74.
15. Marks R, Wales C. Clinical safety of tazarotene in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 25-32.
16. 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.
17. Chandraratna RAS. Tazarotene: the first receptor-selective topical retinoid for treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 12-7.
18. Duvic M, Nagpal S, Asona AT, Chandraratna RAS. Molecular mechanisms of tazarotene action in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 18-24.
19. Ribot TE, Chandraratna RAS, Kaya DAL, Sefton J, Duvic M. Response of psoriasis to new topical retinoid, AGN 190168. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 581-90.
20. Prystowsky JH, Muzio PJ, Sevran S, Clemens TC. Effect of UVB phototherapy and oral calcitriol (1,25-dihydroxy vitamin D3) on vitamin D photosynthesis in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 690-5.
21. Masaud ASAL, Cunliffe WJ, Holland DB. Are stress proteins induced during PUVA therapy? *Br J Dermatol* 1996; 134: 892-9.
22. Okamoto H, Fukuda A, Mizuno K, Matsuyoshi N, Fujii K, Imamura S. Reactivation of phototoxicity test for psoralens plus ultraviolet A by low-dose methotrexate. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994; 10: 134-6.
23. Hallman CP, Koo JYM, Omohundro C, Lee J. Plasma levels of 8-methoxypsoralen after paint PUVA on nonpalmo-plantar psoriatic skin. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 273-5.
24. Streit V, Wiedow O, Christophers E. Treatment of psoriasis with polyethylene sheet bath PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 208-10.
25. Wolverton SE. Retinoids. In: Wolverton SE, Wilkin JK. *Systemic Drugs For Skin Diseases*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991: 187-217.
26. Pilkington T, Brogden RN. Acitretin. *Drugs* 1992; 43: 597-627.
27. Brechtel B, Wellenreuther U, Toppe E, Czarnetzki BM. Combination of etretinate with cyclosporine in the treatment of severe recalcitrant psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 1023-24.
28. Callen JP, Shorten CLK. Methotrexate. In: Wolverton SE, Wilkin JK. *Systemic Drugs For Skin Diseases*. W.B Saunders Company. Philadelphia. 1991: 187-217.
29. Guenther L. Cyclosporine. In: Wolverton SE, Wilkin JK. *Systemic Drugs For Skin Diseases*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991: 187-217.
30. Mahrle G, Schulze HJ, Farber L, Weidinger G, Steigleder GK. Low-dose short-term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: Improvement of skin, nail, and joint involvement. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 78-88.
31. Oliwecki S, Burton JL. Evening primrose oil and marine oil in the treatment of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 127-9.
32. Kundakçı N. Psoriasis patogenezinde psikonöroimmünolojik mekanizmalar. IX. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu. *Ana Konular. Yargıcı Matbaası*. Ankara, 1994: 115-22.
33. Alpsoy E, Özcan E, Çetin L, Özgür O, Er H, Yılmaz E, Karaman T. Is the efficacy of topical corticosteroid therapy for psoriasis vulgaris enhanced by concurrent moclobemid therapy? A double blind placebo controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38 (2Pt1): 197-200.
34. Seng TK, Siew T. Group therapy: a useful and supportive treatment for psoriasis patients. *Int J Dermatol* 1997; 36: 110-2.