

# Psoriasis Tedavisinde Asitretin-PUVA Kombinasyonunun (Re-PUVA) Etkinliğinin Araştırılması

## THE EFFICACY OF ACITRETIN-PUVA COMBINATION (RE-PUVA) IN TREATMENT OF PSORIASIS

Özlem KARABUDAK\*, Oktay TAŞKAPAN\*\*, Bilal DOĞAN\*\*, Yavuz HARMANYERİ\*\*\*

\* Dr.,GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Dermatoloji ve Aileni Kliniği,

\*\* Yrd.Doç.Dr.,GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Dermatoloji ve Allerji Kliniği,

\*\*\* Doç.Dr.,GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Dermatoloji ve Allerji Kliniği, İSTANBUL

### Özet

Asitretin-PUVA kombinasyonunun (Re-PUVA) etkinlik ve güvenilirliğini belirlemek amacıyla yapılan bu çalışmaya, yaşları 19 ile 24 arasında değişen 20 erkek hasta alındı. Hastaların son bir ay içinde herhangi bir topikal veya sistemik tedavi görmemiş ve karaciğer/böbrek fonksiyonlarının normal sınırlar içinde olması koşulu arandı. Hastaların tümüne iki hafta süreyle 50 mg/gün asitretin verildi. Daha sonra doz 25 mg/gün'e indirildi ve PUVA tedavisine başlandı. PUVA, remisyon sağlanana dek (haftada üç gün) ya da maksimum 10 hafta süreyle uygulandı. Başlangıç dozu deri tipine göre belirlendi ve her iki ayda bir 0.5 j/cm<sup>2</sup> olarak artırıldı. Hastalar aylık olarak PASI skoru ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede "t testi" kullanıldı. Tam remisyon hastaların tümünde 30-60 günde (ortalama: 43 gün), 8-20 uygulamada (ortalama: 13) ve 26-105 j/cm<sup>2</sup> (ortalama: 52.4 j/cm<sup>2</sup>) kümülatif UVA dozuyla sağlandı, izleme süresi sonunda (üç ay) iki hastada nöks gözlemlendi. Klinik yan etkiler genelde hafif ve tolere edilebilir düzeydeydi. Trigliserid, kolesterol ve karaciğer enzim düzeylerindeki (ALT, AST) yükselmeler istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Ancak bu yükselmeler geçiciydi ve tedavi programının sonlandırılmasını gerektirmedi. Tedavi öncesi ve sonrasında belirlenen PASI skorları arasında istatistiksel bir anlam farklılığı vardı (p<0.05). Bu çalışma, Re-PUVA'nın yaygın psoriasisle etkin bir tedavi olduğunu doğrulamaktadır. Asitretinin PUVA tedavisine eklenmesi, PUVA uygulama sayısını ve kümülatif UVA dozunu azaltmaktadır. Bu da PUVA'nın aklilik hasar ve deri kanserleri gibi uzun dönemdeki yan etkileri yönünden oldukça önemlidir. Diğer yandan Re-PUVA, yalnızca PUVA tedavisinin uygulama sayısı ve süresini azaltmakla kalmamakta, aynı zamanda PUVA monoterapisine oranla daha uzun süren remisyonlar sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Psoriasis, Asitretin, PUVA

T Klin .1 Dermatol 1999, 9:79-86

**Geliş Tarihi:** 05.08.1998

**Yazışma Adresi:** Dr.Oktay TAŞKAPAN  
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi  
Dermatoloji ve Allerji Kliniği  
81327, İSTANBUL

T Klin.J Dermatol 1999, 9

### Summary

The present study was designed with 20 male patients, ages varied between 19 and 24, in order to determine the effectiveness and safety of acitretin-PUVA combination therapy (Re-PUVA). For inclusion, the patients were required not to have any systemic or topical treatments in the last month, and to have normal liver/renal functions. All patients were given 50 mg acitretin per day for two weeks. Then, acitretin dosage was reduced to 25 mg/day and PUVA therapy was started. PUVA exposure was given three times a week until the remission was obtained or for maximum 10 weeks. Initial PUVA dosage was determined according to skin type. The UVA dose was increased by 0.5 j/cm<sup>2</sup> for every two exposures. Follow-up examinations were carried out monthly and the efficacy of treatment was evaluated by using PASI score. In statistical evaluation, "t test" was used.

Results: Complete remission was obtained in all patients in 30-60 days (mean: 43 days), and by 8-20 exposures (mean: 13) with 26-105 j/cm<sup>2</sup> (mean: 52.4 j/cm<sup>2</sup>) cumulative doses. At the end of the follow up period of three months, relapse was observed in two patients. The clinical side effects were generally mild and easily tolerable. The increase of triglycerid, cholesterol and liver enzymes (ALT, AST) was statistically significant (p<0.05). But the elevations were transient and didn't require stopping of the therapy. A statistically significant difference was determined between the pretreatment and posttreatment: PASI scores (p<0.05).

This study confirms that Re-PUVA is an effective mode of therapy for severe psoriasis. The addition of acitretin to PUVA decreases the number of treatments and cumulative dose of UVA. This is very important for the long term hazards of PUVA, such as actinic damage and skin cancers. On the other hand, Re-PUVA not only allows a reduction in the number and duration of PUVA treatments, but also provides longer lasting remissions than PUVA therapy alone.

**Key Words:** Psoriasis, Acitretin, PUVA

T Klin Dermatoloji 1999, 9:79-86

Psoriasis, toplumda sık görülen, kronik, nökslerle seyreden, eriteni ve skuamlarla karakterize bir deri hastalığıdır. Çok farklı klinik tip ve yaygınlıkta kendini gösterebilen bu hastalığın tedavisinde amaç, hastanın lezyonlarını uygun terapötik ajanlarla, olabilecek en az düzeyde tutmaktır. Kullanılan ajanların kısa ve uzun dönemde oluşturabileceği yan etkilerin dikkatle izlenmesi oldukça önemlidir. Psoriasisde birçok ajan, tek başına ya da bir arada kullanılabilir. Kombine tedavilerin çıkış noktası, hem monoterapiye oranla daha etkili bir iyileşme elde etmek, hem de yan etkilerin en az düzeyde tutulmasını sağlamaktır.

Bu yaklaşımların ışığında, biz de araştırmamızda, kronik plak tip psoriasis olgularında, oral retinoidlerle (acitretin), fotokemoterapi (PUVA) kombinasyonunun etkinliğini ve monoteraplere olan üstünlüğünü belirlemeye çalıştık.

### Gereç ve Yöntem

Araştırmaya Şubat 1996 ile Nisan 1997 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Servisi Polikliniği'ne başvuran klinik ve histopatolojik olarak kronik plak tip psoriasis tanısı konmuş 19 hasta (%95) ve yaygın guttat tip psoriasis tanısı konmuş 1 hasta (%5) olmak üzere toplam 20 erkek hasta alındı. Hastaların yaşları 19-24 arasında değişiyordu (ortalama: 20,05). Olguların deri tipleri 10 olguda (%50) Tip I, 8 olguda (%40) Tip III, 2 olguda (%10) ise Tip IV olarak belirlendi.

Kliniğe yatırılan bu olgularda son bir aydır hastalıkları ile ilgili herhangi bir tedavi almamış olmaları önkoşulu arandı. Çalışmaya alınan hastalara asitretin tedavisi altındayken başka hiçbir ilaç kullanmamaları, ancak topikal olarak safvazelin uygulayabilecekleri belirtildi.

Ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneden sonra, tam kan, sedimantasyon hızı, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, trigliserid, kolesterol düzeyleri, tam idrar tetkikleri yaptırıldı ve tedavi boyunca bu incelemeler ayda bir kez yinlendi. Lipid metabolizması için risk faktörleri (diabetes mellitus, obezite, sigara ve alkol kullanımı) dikkatle değerlendirildi. Dekompanse akut veya kronik böbrek yetmezliği olanlar, kontrol edilemeyen diabetli olanlar, hamileler veya hamile-

lik şüphesi olan kadınlar, emziren anneler araştırma kapsamı dışında tutuldular. Olgulara hastalık ve tedavi hakkında bilgiler verildi ve hekim kontrolü altında yapılacak tedavinin herhangi bir riskinin bulunmadığı vurgulandı.

Olgulara tedavi süresince sigara ve alkol kullanılmaları önerildi. Ayrıca hastalar PUVA tedavisinin uygulandığı günlerde, güneş ışığından sakınmaları ve güneş gözlüğü kullanmaları konusunda uyarıldılar.

Asitretin kullanımına bağlı oluşabilecek yan etkiler (dudaklarda kuruma, kaşıntı, deride yanma hissi ve incelme, hafif bir saç dökülmesi gibi) genel olarak anlatıldı ve bunların geçici olduğu belirtildi.

10 ve 25 mg'lık kapsül formlarında bulunan asitretin (Neotigason®), hastalara ilk iki hafta 50 mg/gün olarak uygulandı. Daha sonra doz 25 mg/güne düşürülürken, tedaviye haftada üç gün PUVA uygulaması eklendi. 8 MOP (Geroxalen®) kapsül 0.6 mg/kg dozunda, hastalara PUVA'dan iki saat önce verildi. PUVA uygulaması deri tipi II olanlar için 2 j/cm<sup>2</sup>, deri tipi III olanlar için 3 j/cm<sup>2</sup> olarak başlandı ve her iki seansta bir 0.5 j/cm<sup>2</sup> artırıldı. Hastalar, tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında haftada bir kez, tedavi sonrasında ise ayda bir kez olmak üzere PASI skorlaması ile değerlendirildiler (Tablo 1). Asitretin 25mg/gün dozunda PUVA tedavisi boyunca kullanıldı ve aşırı eriteni olan olgularda PUVA bir seans atlandı, asitretine devam edildi.

Bu skorlamada 0,0 lezyonun hiç olmadığını, 72,0 ise en ağır derecede psoriasis varlığını göstermektedir. Olgulardan PASI skoru 0 olanlar veya 2 hafta üst üste PASI skoru değişmeyenler veya maksimum 12 hafta PUVA uygulananların tedavisine son verilmiştir.

Olguların klinik iyileşmesi, tedavi öncesi ve sonrası PASI skorlarının oranlanarak gerilemenin (%) belirlenmesi sonucu şöyle değerlendirilmiştir:

Tam düzelme: % 100

Çok iyi derecede düzelme: %90-99

İyi derecede düzelme: %70-89

Orta derecede düzelme: %50-69

Düzelme yok: %0-19

Tedavi bitiminde hastalar aylık kontrollerle takip edilmişlerdir. Kontrollerde PASI skorunun, başlangıç skorunun %50'sini aştığı durum relaps olarak kabul edilmiştir. Olguların istatistiksel değerlendirmesinde "t testi" kullanılmıştır.

### Bulgular

Tedaviye alınan hastalar ortalama 43 (30-60) günde, 52,4 (26-105) j/cm<sup>2</sup> kümülatif dozla, 13 (8-20) seans sonunda iyileşmişlerdir. Olguların tedaviye yanıtları, tedavi öncesi ve sonrası alınan PASI skorları ile (Tablo 1) değerlendirilmiş olup, skor farkları yapılan t testi ile anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Olgularımızdan birisininin tedavi öncesi ve sonrasında çekilen fotoğrafları Şekil 1 ve Şekil 2'de görülmektedir.

Tedavi sonrasında olguların 6 sında (%30) "tam", 7 sinde (%35) "çok iyi", 6 sında (%30) "iyi", 1 inde (%5)"orta" derecede iyileşme sağlanmıştır. Orta derecede düzelen tek olgunun lay sonra kontrole geldiğinde, lezyonlarının tamamen gerilediği gözlenirken, diğer hasta gruplarından hiçbirinde nüks olmadığı saptanmıştır. Sonuç olarak 1.ay kon-

trolünde hastaların hepsinde remisyonun sürdüğü gözlenmiştir.

2.ay kontrole 20 olgudan 18'i gelmiştir. "İyi" derecede düzelen hasta grubunda bulunan bir hastada nüks gelişmiştir. Bu olgunun öyküsünde stress saptanmıştır. Diğer olguların tümünde, remisyonun sürdüğü belirlenmiştir.

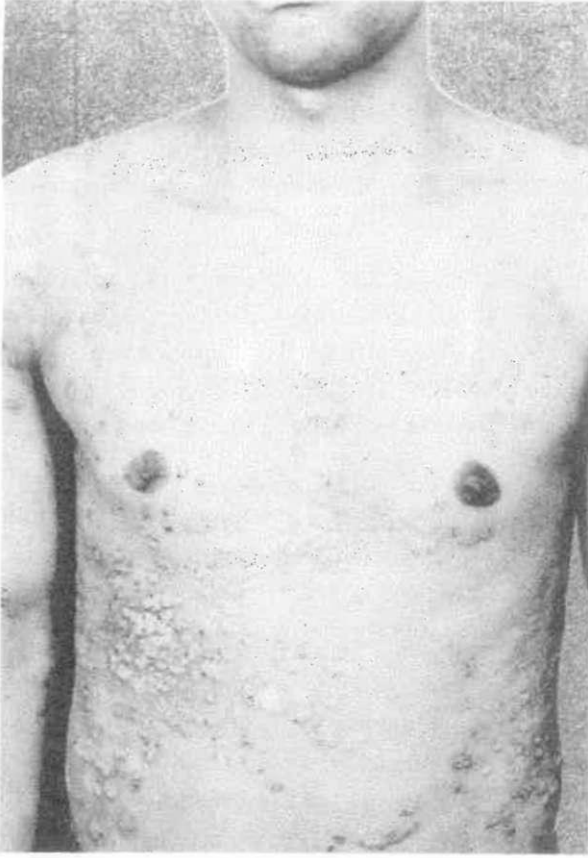
3.ay kontrole yine 20 olgudan 18'i gelmiştir. "Çok iyi" derecede düzelmiş olan gruptaki olgulardan birinde nüks gözlenmiş ve sonuç olarak, 3.ay sonunda izlenen 18 olgudan 2'sinde nüks saptanırken, 16'sının remisyonunda olduğu saptanmıştır.

Olguların deri tipleri gözönüne alındığında, tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki PASI skorları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

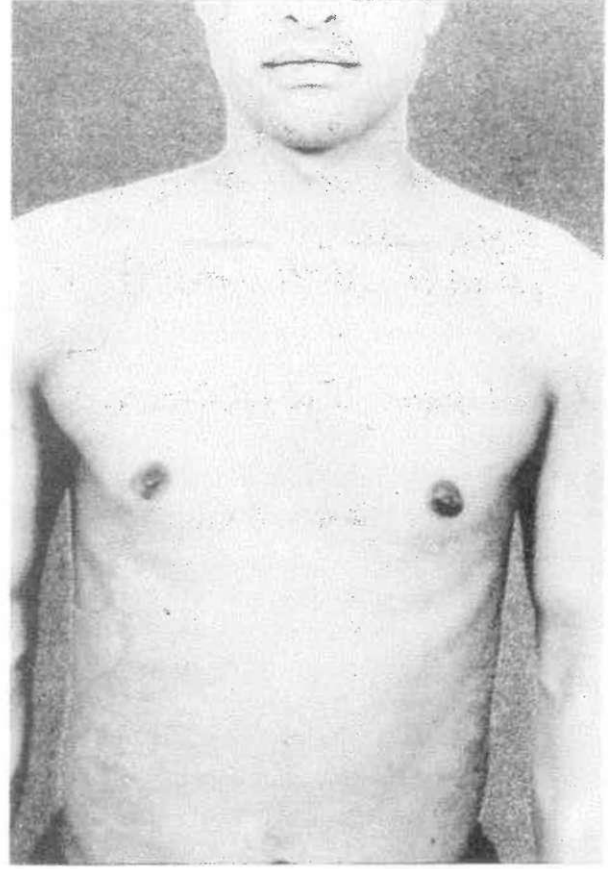
Asitretine bağlı yan etkiler Tablo 2'de görülmektedir. Bunların en önemlisi dudaklarda ve burunda kurumadır. Topikal yumuşatıcı ajanlar kullanılarak bu şikayetler kontrol altına alınmıştır. Başağrısı şikayeti gelişen olguların A vitamini in-

Tablo 1. Olgulara uygulanan tedavi ve alınan yanıtlar: Tedavi öncesi, sonrası ve aylık kontrollerdeki PASI skor düzeyleri

Adı Soyadı	Yaş	Deri Tipi	PUVA Seans sayısı	Total UVA Dozu (j/cm <sup>2</sup> )	Tedavi süresi (gün)	PASI T.Ö	Skoru T.S	Kontrol I	Kontrol II	Kontrol III
M.E	21	IV	13	57	43	5.8	1.1	2	5.4	5.3
K.O	21	III	13	57	43	10.7	0.9	0.4	0	0
T.E	21	II	10	26.5	30	24	1.1	0.8	0	0
R.Ç	21	III	8	30	38	15.3	2.1	1.9	3.9	3.5
C.U	24	II	10	26	35	8.8	4.1	0	0	0
S.Ç	21	II	12	48.5	45	28.2	2.7	1.4	0	0
S.E	22	III	10	40	36	17.9	1.0	2.2	2.8	2.4
I.G	21	III	8	30	32	8.7	0.8	0.8	1.4	1.2
A.C	21	II	14	39	52	10.6	1.2	1.4	12.8	-
M.D	20	III	13	57	43	16.6	0.8	1.4	0	0.6
E.T	23	III	16	68.5	52	12	0.5	2.3	3.6	16.1
N.T	21	III	18	90	60	8.2	0.9	0.4	-	-
Ş.B	21	II	11	34.5	45	18.4	2.2	0	0	0
K.A	20	IV	20	105	60	23.6	0	2.2	2.8	2.8
S.K	22	III	15	67.5	42	15.7	0	0	0	0
O.Y	22	II	13	41	42	16	0	0	0	0
L.D	20	II	15	53.5	50	10.4	0	0	-	-
H.Z	20	II	17	59.5	55	9.9	2.4	2.2	1.8	0.8
A.G	19	II	16	60	49	9.3	0	0	0	0
O.B	22	II	13	56.5	45	16.4	0	0	0.8	-



Şekil 1. Olgunun (KA) tedavi öncesi görünümü (PASI skoru: 23,6).



Şekil 2. Olgunun (KA), asitretin ve 20 seans (toplam, 105 j/cm<sup>2</sup>) PUVA tedavisi sonundaki görünümü (PASI skoru: 0).

toksikasyonu açısından değerlendirilmesi için nöroloji konsültasyonu istenmiş; yapılan muayene sonucunda intoksikasyon lehine bir bulgu saptanmamıştır. Göz kuruluğu olan olgular için yapılan göz konsültasyonları sonucunda, yapay gözyaşı tedavisine başlanmıştır.

Yan etkilerin gözleendiği olguların tümünde şikayetler kontrol altına alınarak, Re-PUVA tedavisine devam edilmiştir. Bütün olgularda, asitretin kullanımına bağlı olarak trigliserid, kolesterol, ALT ve AST düzeylerinde tedavi öncesi düzeylerine göre hafif bir yükselme olmuş, ancak bunların hiçbirisi tedavinin kesilmesini gerektirecek düzeyde olmamıştır ( $p<0.005$ ). Tedaviden bir ay sonra yapılan rutin biyokimyasal analizlerinde, bu

Tablo 2. Asitretin kullanımına bağlı olarak gelişen yan etkiler

	n (20%)
<b>Mukozada</b>	
Dudaklarda kuruma, keilitis	19 (%95)
Burunda/ ağızda kuruma	18(%90)
Gözde kuruma, konjunktivitis	8 (%20)
<b>Deride</b>	
Deride incelleme ve soyulma	18(%90)
Deride kuruma	8 (%40)
Kaşıntı	12(%60)
<b>Saç / Tırnakta</b>	
Saçta seyrelme	1 (%5)
Tırnaklarda fragilite	2 (%10)
<b>Diğer</b>	
Başağrısı	2(%10)
Artralji / İvfyalji	1 (%5)
Yorgunluk	1 (%5)

değerlerin düştüğü gözlenmiştir. PUVA'nın akut yan etkilerinden olan eriteni 2 hastada aşırı düzeyde gözlenmiş, tedaviye 1 seans ara verilmesiyle yakınmalar gerilemiştir. Tam kan ve tam idrar analizlerinde, anlamlı bir değişiklik saptanmamış, asitretine bağlı gelişen klinik yan etkilerin bir ay sonraki kontrolde tümüyle gerilediği gözlenmiştir.

### Tartışma ve Sonuç

Psoriasis, toplumda sık rastlanan, nükslerle seyreden, kronik bir deri hastalığıdır. Etiyolojisinin tam aydınlatılamamasına karşın, patogenezinin her geçen gün biraz daha çözülmesi hekimlere yeni tedavi alternatifleri sunmaktadır. Ancak halen uygulanmakta olan tedavilerin hiçbiri nüksleri önleyememektedir. Kullanılan tedavilerde, aynı ilacın farklı doz veya sürelerde uygulanmasının bile sonuçları değiştirdiği gözlenmiştir. Bir hastada remisyona sağlayan dozun, diğer bir hastada nüksü engelleyememesi veya yan etki oluşturması tedavide bir standardizasyona ulaşmayı güçleştirmektedir.

Etkin bir tedavi uygularken en az yan etki, uzun süren remisyona sağlayabilme ana prensip olmalıdır. Bu düşünceden yola çıkarak, sinerjik etkili tedavilerin birlikte kullanılmasının daha uygun olacağı sonucuna varılabilir. Sistemik kombine tedaviler özellikle yaygın psoriasisde kullanılmaktadır. Bunlardan en önemlisi Re-PUVA'dır.

A vitamininin sentetik analogları olarak bilinen retinoidler, epitelyal hücrelerin büyüme ve farklılaşması, inflamasyon, malignité, hücrelerarası iletişim gibi pek çok farklı olayda etkin rol oynayan moleküllerdir (1). Bugün için en çok kullanılan oral retinoidlerden birisi olan asitretin, ikinci kuşak bir retinoid olan etretinate'ın aktif metabolitidir. Yarılma ömrünün kısa oluşu (2 gün) ve dokularda birikmemesi, etretinate oranla en önemli avantajıdır (2). Retinoidlerin hücre çekirdeğinde gen ekspresyonunu etkileyerek transkripsiyon aşamasında RNA polimeraz enziminin affinitesini değiştirdikleri, böylece mRNA sentezinde çeşitli global değişikliklere neden oldukları öne sürülmektedir (2,3). Oral retinoid uygulaması ile önce epidermal hiperplazi, tonofilamentlerde ve tonofilament dansitesinde azalma, glikojen artışı, poliribozom

sayılarında artma, desmozomal bağlantılarda azalma, korneositlerin birbirinden ayrılması, epidermal hiperplazinin normale dönmesi ve intra/intersellüler amorf bir materyal birikimi saptanmıştır. Yapısı tam çözilemeyen amloid ya da müköz benzeri bu materyal stratum korneumda frajilleşme ve gevşemenin oluşumuna katkıda bulunmaktadır (4-6).

Bilindiği gibi, ışığa duyarlandırıcı maddelerin (psoralen), UVA ile birlikte kullanılması yöntemine PUVA tedavi yöntemi denilmektedir. Fototerapi uygulaması ile deride oluşan serbest oksijen radikallerinin, DNA ile etkileşerek, sentezi ve mitozu süprese ettiği; inflamasyondan sorumlu prostaglandin ve lökotrienleri fotokimyasal olarak etkileyerek, inflamasyon ve hiperproliferasyonu baskıladığı saptanmıştır (7,8).

Asitretin-PUVA kombinasyonunun psoriasisdeki yerini tartışmadan önce her iki tedavinin de monoterapi olarak etkinliğini kısaca gözden geçirmek ve kısıtlayıcı faktörleri saptamak yerinde olacaktır.

1988 yılında etretinatın bir metaboliti olarak asitretinin bulunmasının ardından, psoriasisde etkinliğini saptamak için "doz" ve "süre" faktörlerinin temel alındığı birçok bilimsel çalışma yapılmıştır.

Gupta ve arkadaşları 1989 yılında yaptıkları plasebo kontrollü bir çalışmada, yaygın psoriasisli 38 hastaya, 8 hafta boyunca çift kör olarak günlük 10, 25, 50, 75 mg.lık plasebo veya asitretin kullanmışlardır. Daha sonra açık faz dönemine geçerek hastalara, çift kör dönemde en iyi yanıt elde ettikleri, 50mg/gün asitretin uygulamaya başlayan çalışmacılar; 6. ay sonunda hastaların %68 'inde iyi veya mükemmel sonuç almışlardır. Bu hastaların tedavilerini en azından 1 ay keserek izlemişler, alevlenme gözlenenlere ikinci 6 aylık tedavi önermişlerdir. Bu dönemde de (geriye kalan) 19 hastanın 13 ünden çok iyi yanıt alınarak tedavileri sonlandırılmıştır. Kalan 6 hastaya ise mükemmel bir sonuç istemeleri nedeniyle 3. bir 6 aylık tedavi daha uygulanmıştır.

Yan etkiler açısından olgular incelendiğinde, her üç dönemde de hastaların %33-39'unda trigli-

serid, %14-17'sinde ise kolesterol değerlerinde yükselmeler kaydedilmiştir. Sonuçta, klinik olarak en etkin dozun 50 mg/gün, relatif olarak daha az etkin olmakla birlikte, en az yan etkinin görüldüğü dozun 25 mg/gün olduğu saptanmıştır (9).

Goldfarb ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise, vücut yüzeylelerinin %10-70'i tutulmuş 38 yaygın psoriasisli hastaya, 8 hafta boyunca 10, 25, 50 ve 75 mg/gün dozunda asitretin verilmiştir. 10mg/gün dozundaki asitretinin plaseboya yakın bir etki gösterdiği, 50-75 mg/günlük dozlarda ise belirgin bir iyileşme sağlandığı bildirilmektedir (10).

Buna karşılık 1989 yılında Berbis ve arkadaşlarının 58 hasta üzerinde yaptıkları çift kör bir çalışmada, olgular üç ayrı gruba bölünmüş ve aşağıda belirtilen dozlar ikişer hafta süreyle uygulanmıştır: I. grup: 10, 30, 50 mg/gün; 2.grup: 30, 30, 30 mg/gün; 3.grup:50, 30, 10 mg/gün. Altıncı hafta sonunda PASI skoru ile değerlendirilen klinik sonuçlar birbirine yakın olmakla birlikte (I.grup: %62,7, II.grup: %55,9, III.grup: %67,1) 3.grubun yanıtının biraz daha iyi olduğu gözlenmiştir. Daha sonra 6 haftalık açık faz döneminde, tedaviye, elde edilen klinik yanıtı göre, 10, 30 veya 50 mg/gün asitretin ile devam edilmiştir. 12. haftanın sonunda (en hızlı 3. grup iyileşmiş olmakla birlikte) her üç gruptaki iyileşme yüzdesinin birbirinden farksız olduğu belirlenmiştir. Sadece 30mg/gün asitretin uygulanmasıyla bile 3.ayda %67'lik bir iyileşme sağlanması dikkat çekicidir (11).

Yine Lassus ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 17 yaygın psoriasisli hastaya 25mg/gün dozunda asitretin uygulanmasıyla 8 hafta sonunda PASI skorunda %80'lik bir gerileme elde edildiği belirtilmektedir (12).

Etretinatın psoriasis tedavisinde kullanılmaya başlandığı dönemlerden itibaren, oral retinoidlerin psoriasisde güvenli bir sistemik tedavi ajanı olacağı, uzun süreli remisyonlar sağlayacağı umuluyordu. Ancak hastaların çok az bir kısmında kısa sürede yanıt alınmış, etkin bir sonuç çoğunluğunda uzun bir tedavi süreci sonrasında elde edilebilmiş; bu durum ciddi yan etkileri de beraberinde getirmiştir (13).

PUVA tedavisi de, yaygın psoriasisde son derece etkili bir tedavidir. Hastaların %90-95 'inde lezyonlar 6 ile 8 hafta içinde tümüyle veya tüme yakın yok olmaktadır. PUVA'nın deri üzerindeki kozmetik etkisi son derece iyidir. Kaşıntı, mide bulantısı gibi akut oluşan yan etkiler, kolayca kontrol altına alınabilir. Ayrıca kişinin hospitalize edilmeden, sosyal yaşantısına devam edebileceği bir yöntem olması da son derece önemlidir. PUVA 'nın bu olumlu özelliklerine karşın, psoriasis gibi nükslerin sık olduğu hastalıklarda tekrar tekrar kullanılmasını kısıtlayan en önemli riski, karsinojenik etkilerinin bulunmasıdır. "Uzun dönem yan etkiler" olarak adlandırılan bu belirtiler, PUVA 'nın kümülatif dozu-na bağlı olarak gelişmektedir (14).

1995 yılında McKenna ve arkadaşları yaptıkları retrospektif bir çalışmada, nonmelanotik deri kanseri riskini en aza indirmek için, PUVA kümülatif dozunun 250j/cm<sup>2</sup>, toplam seans sayısının 100 olması gerektiği sonucuna varmış; PUVA kümülatif dozunu ve seans sayısını düşürmek için kombine tedavi yöntemlerini ve özellikle retinoid kullanımını önermişlerdir (15).

Retinoid (etretinate) - PUVA kombinasyonu ilk kez 1978 yılında Fritsch ve arkadaşları tarafından çalışılmış ve yayınlanmıştır (13). Daha sonra 1980'li yıllarda yapılan çoğu çalışmada (henüz asitretin bulunmadığı ya da yeni kullanıma girdiği için) oral retinoid olarak etretinate kullanılmıştır.

1988 yılında Saurat ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 20 psoriasisli olguya ilk 15 gün süresince 50 mg/gün asitretin verilip , 15. günden itibaren haftada 3 gün PUVA tedavisi eklenmiş; PUVA'nın başlamasıyla asitretin dozu 25 mg/güne indirilmiştir. Olgulardan birinde trombositopeni gelişmesi üzerine tedavisinin sonlandırıldığı, tedaviye devam eden diğer olguların klinik olarak PASI skoru ile değerlendirilmesi sonucunda, tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir fark gözlemlendiği bildirilmektedir. Olgular ortalama 47,8 günde, 13,7 seansta ve 57,8j/cm<sup>2</sup> total UVA dozuyla tamamen iyileşmişlerdir. Aynı çalışma grubunda plasebo-PUVA uygulanan 20 hastada total PUVA dozu ortalaması 97,2, seans sayısı 19 ve tedavi süresi ise 65 gün olarak saptanmıştır (16).

1991 yılında yaptıkları çift kör bir araştırmada, kronik plak tip psoriasisli 30 olguya ilk 5 gün 1 mg/kg/gün dozunda asitretin uygulayıp, 6.günden itibaren PLJVA tedavisine başlayan Tanevv ve arkadaşları, lezyonlar tümüyle kaybolduktan sonra veya 11. hafta sonunda tedaviyi kesmişler ve sonuçta Re-PUVA uygulama süresini ortalama 40,2 gün, PUVA seans sayısını 15,3, kümülatif UVA dozunu ise 58,7 j/cm<sup>2</sup> olarak saptamışlardır. Plasebo-PUVA uyguladıkları 30 olguda ise tedavi süresi 50 gün, PUVA seans sayısı ortalama 21,4, kümülatif UVA dozu ise 101 j/cm<sup>2</sup> olarak bulunmuştur. Kombine tedavi uygulaması ile toplam PUVA dozunun ve seans sayısının azaldığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada Re-PUVA grubunda 29 hastada (%97) keilitis, 17 hastada (%57) burun kuruluğu ve 15 (%50) hastada ağız kuruluğu saptanmıştır (17). Gerek tedavi süresi, PUVA seans sayısı ve kümülatif doz açısından; gerekse de karşılaşılan yan etkiler yönünden bu değerler bizim çalışma sonuçlarımıza yakındır.

Saurat ve arkadaşlarının çalışmasında 2 (%20) hastada trigliserid değerleri yükselmiş, bir hastada trombositopeni gelişmiş ve bu olguların tedavileri sonlandırılmıştır (16). Tanevv ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada ise , trigliserid 8 (%28), kolesterol 5 (%18), SGOT 4 (%15) ve SGPT 1 (%4) hastada normal sınırların üstüne çıkmıştır (17).

Çalışmamızda hiçbir hastada tedaviyi sonlandırılacak düzeyde anormal laboratuvar değeri saptanmadı. Her iki çalışmada da hasta yaşları 40 civarında iken, bizim hastalarımızın 20'li yaşlarda, genç kişiler olması, trigliserid ve kolesterol değerlerindeki yükselme farklılıklarının olası nedenidir.

Araştırmamızın sonunda, kendi verilerimiz ve diğer araştırma sonuçlarının ışığında şu değerlendirmeleri yaptık:

\* Asitretin-PUVA kombinasyon tedavisi (Re-PUVA), her iki monoterapiye de dirençli olgularda etkin bir terapötik yaklaşımdır.

\* Asitretin ve PUVA monoterapilerine oranla daha kısa sürede klinik iyileşme ve daha düşük dozlarda çalışma olanağı sağlamaktadır.

\* Asitretinle sağlanan hızlı yanıt ve PUVA ile sağlanabilecek uzun remisyonlar tedaviyi etkin kılmaktadır.

\* Re-PUVA, asitretin kullanımına bağlı olarak gelişebilecek doza bağlı yan etkileri ve PUVA'nın uzun dönem yan etki risklerini azaltma şansına sahiptir.

## KAYNAKLAR

1. Peck GL, Digiiovanna JJ. Retinoids. In: Fitzpatrick TB, Bisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF, ed. *Dermatology in General Medicine*. 4th ed. New York: MC Graw-Hill Book Company, 1993: 2883-908.
2. Pilkington T, Brogden RN. Acitretin: A review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1992; 43: 597-627.
3. Chytil F, Sherman DR. How do retinoids work? *Dermatológica* 1987; 175 (suppl): 8-12.
4. Cunliffe W.I. Retinoids in Dermatology. *Biochemical Society Transactions* 1986; 14: 943-5.
5. Elias PM. Retinoid effects on the epidermis. *Dermatológica* 1987; 175 (suppl): 28-36.
6. Vahlquist A, Torma H. Retinoids and keratinization: Current concepts. *Int J dermatol* 1988; 27: 81-95.
7. Lever RR, Faar PM. Skin cancers or premalignant lesions occur in half-dose PUVA patients. *Br J Dermatol* 1994; 131: 215-9.
8. Paul BS, Larko O, Swanbeck G, Parrish JA. Therapeutic Photomedicine. Phototherapy. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM., Austen KF, ed. *Dermatology in General Medicine*, 4th ed. New York: MC Graw-Hill Book Company, 1993: 1717-27.
9. Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN, Voorhees JJ. Side effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1088-93.
10. Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK, Tincoff T, Hamilton TA. Acitretin improves psoriasis in a dose dependent fashion. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 655-88.
11. Berbis P, Geiger J.M, Vaisse C, Rogning C, Privat Y. Benefit of progressively increasing doses during the initial treatment of psoriasis with acitretin. *Dermatológica* 1989; 178: 88-92.
12. Lassus A, Geiger JM. Nyblom N, Virrankoski T, Kaartamaa M. Treatment of severe psoriasis with RO 10-1670. *Br J Dermatol* 1987; 117: 333-41.
13. Honigsman H, Wolff H: Result of therapy for psoriasis using retinoid and photochemotherapy *Pharmac Ther* 1989; 40: 67-73.
- RHönigsman H, Fitzpatrick TB, Pathak MA, Wolff K. Oral Photochemotherapy with Psoralens and UVA (PUVA): Principles and Practice. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, ed. *Dermatology in General Medicine*, 4th ed. New York: MC Graw-Hill Book Company, 1993: 1728-54.

15. McKenna KE, Patterson CC, Handley J, McGinns S, Allen G. Cutaneous neoplasia following PUVA therapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 639-42.
16. Saurai .III, Geiger JM, Amblard P, Beani JC, Boulanger A, Gaudy A, Frenk Ii, Guihou .II, Grosshans E, Merot Y, Topernoux B. Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA; etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatológica* 1988;177:211-24.
17. Tanew A, Guggenbicler A, Hönigsmann H, Geiger JM, Fritsch P. Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: A randomized, double-blind comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 682-4.