

# Psoriasis'li Hastalarda Siklosporin A Tedavisinin Klinik Etkileri<sup>1</sup>

## THE CLINICAL EFFECTS OF CYCLOPORIN A THERAPY IN PSORIATIC PATIENTS

Emel BÜLBÜL BAŞKAN\*, Semra ÇIKMAN\*\*, Şükran TUNALI\*\*\*, Hayriye SARICAOĞLU\*\*\*\*

\* Uz.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,  
\*\* Arş.Gör.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,  
\*\*\* Prof.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,  
\*\*\*\*Doç.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, BURSA

### Özet

**Amaç:** Siklosporin A üzerinde çok araştırma yapılan immunomodülatör ajanlardan biridir ve son zamanlarda immunolojik olarak tetiklenmiş bir çok dermatolojik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Siklosporin A'nın terapötik etkinliği, T hücrelerinden lenfokin üretiminin baskılanmasına dayanmaktadır. Bu ilaç immunolojik etkilerinden dolayı özellikle şiddetli psoriasis hastalarında kullanılmaya başlanmıştır. Psoriasis, kronik bir hastalık olması, remisyon ve alevlenmelerle seyretmesi nedeniyle tedavisi de uzun süreli olmaktadır. Psoriasis hastalığında Siklosporin A tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği konusunda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda, rotasyonel olarak kullanılmış ve uzun veya kısa süreli kullanımı tartışılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Biz bu çalışmamızda generalize psoriasis'i olan, diğer tedavi ajanlarına yanıt vermeyen veya bu ilaçlar kontraendike olduğu için siklosporin tedavisi verilen hastaları retrospektif olarak inceledik. Siklosporinin etkinliği PASI skorundaki değişimler göz önüne alınarak değerlendirildi ve tedavi süresince rastlanılan yan etkiler kaydedildi.

**Bulgular:** Siklosporin A tedavisi sonrasında PASI skorundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ). Tedavi sonrası renal fonksiyonlarda bozukluk saptanmadı. Hiçbir hastada tedavi kesilmesini gerektirecek bir yan etki gözlenmedi. Hastaların yaklaşık yarısında tedavi kesiminden ortalama 37.3 gün sonra nöks gelişti.

**Sonuç:** Şiddetli ve yaygın psoriasis vakalarında uygun süre ve dozlarda kullanıldığı takdirde Siklosporin A'nın güvenilir ve etkili bir ilaç olduğu kanısına vardık.

**Anahtar Kelimeler:** Psoriasis, Siklosporin A

T Klin Dermatoloji 2004, 14:123-127

### Summary

**Objective:** Cycloporine A is one of the most widely studied immunosuppressive drugs and has been used in various dermatological diseases triggered by immunological mechanisms. The therapeutic efficacy of cycloporine A depends on the suppression of lymphokine production by T cells. This drug is currently introduced in severe psoriatic patients due to its immunosuppressive effects. Since psoriasis is a chronic disease with a course of remissions and exacerbations, the drug therapy lasts long-term. There are limited number of studies about the clinical efficacy and safety of cycloporine A therapy in psoriasis. It is either used rotationally or long and short term use of this drug is discussed in various studies.

**Material and Methods:** In this study we retrospectively evaluated the generalized psoriasis patients refractory to conventional therapies or have contraindications and previously administered cycloporine A therapy. The efficacy of cycloporine A was based on the changes of PASI scores and side effects during the therapy were recorded.

**Results:** The decrease of PASI scores after Cycloporine A therapy was statistically significant ( $p<0,05$ ). No pathological change in the renal functions were found at the end of the therapy. No side effect requiring the drug withdrawal was observed. Recurrence was seen in nearly half of the patients 31.3 days after the end of the therapy.

**Conclusion:** We conclude that Cycloporine A is an effective and safe drug if used in appropriate dosages and durations in patients with severe and generalized psoriasis.

**Key Words:** Psoriasis, Cycloporine A

T Klin J Dermatol 2004, 14:123-127

Psoriasis, hastaların yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen ve ömür boyu tedavi gerektirebilen kronik bir hastalıktır (1,2). Etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen bu dermatozda aşırı fakat kontrollü hücre çoğalması

ile beraber inflamasyon görülmektedir. Klinik olarak; kronik ve nökslerle seyreden, keskin sınırlı, eritemli, üzeri sedefi beyaz renkli skuamlarla kaplı ve çoğunlukla vücudun ekstansör yüzlerine yerleşen plaklarla karakterizedir (3,4). Tüm

dünyada %1-3 oranında görülen ve her iki cinsi de eşit olarak etkileyen psoriasis prevalansı coğrafik bölgelere göre değişiklik göstermektedir (3). Psoriasis birçok etmene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Ailesel yatkınlığı olan kişilerde hastalığın ortaya çıkışından önce ekzojen uyarılara gereksinim vardır (5). Histopatolojik olarak lezyonlarda; keratinositlerin hiper ve parakeratotik farklılaşmaları ile birlikte, bunların aşırı derecede çoğalması, polimorfonükleer lökositlerin epidermise göçü, papiller dermis ve epidermiste mononükleer infiltrat varlığı gözlenir (6).

T hücreleri papillar tabakadaki inflamatuvar infiltratın başlıca elemanıdır ve aynı zamanda hiperplastik epidermis içinde de bulunmaktadır (6). Aktif T hücrelerinin psoriasis nasıl tetiklediği tam olarak bilinmemekle birlikte salgıladıkları sitokinlerin keratinosit yüzeyindeki reseptörleri etkilemesi olasıdır (7). Histopatolojik olarak dermal T-lenfosit infiltrasyonu epidermal çoğalma ortaya çıkmadan önce görülmektedir. İlk olarak aktif CD4+ lenfositler birikirken takiben monositler göç etmekte ve sonunda intradermal CD8+ lenfositler aktif hale geçmektedir (5,8). T hücrelerinin keratinosit çoğalmasını nasıl uyardıkları, burada keratinositlerle doğrudan etkileşimin mi yoksa otoantijen, superantijen veya antijen sunan hücrelerin dolaylı bir rolünün mü olduğu tam olarak bilinmemektedir. Belki de hastalık sadece T-hücreler ile çoğalma potansiyeli olan keratinositler arasında doğrudan ve kontrolsüz bir etkileşim sonucu ortaya çıkmaktadır (5,6). Bu nedenle psoriasis tedavisinde kullanılan metotreksat, Siklosporin A (CsA), tacrolimus ve PUVA gibi T-hücre immun baskılayıcı tedavilerin etkinliği bu görüşleri desteklemektedir (3,4,9,10).

Hastalığın hafif formlarında topikal kortikosteroid, kalsipotriol, katran ve ditranol tedavileri yeterli olmakla birlikte şiddetli ve generalize psoriasisde fototerapi ve sistemik tedavi uygulanmaktadır. Şiddetli olgularda kullanılan sistemik tedavilerin yan etkileri uzun dönem uygulamaları kısıtlamaktadır. Psoralen ve ultraviyole A (PUVA) fototerapisinin deri kanseri riskini arttırması, metotreksatın hepatotoksite riski ve sistemik retinoidlerin teratojenitesi, yaygın psoriasis olgularında yeni

sistemik ilaçların denenmesine yol açmaktadır (11,13).

Terapotik etkinliği, T hücrelerinden lenfokin üretiminin baskılamasına dayanan ve üzerinde birçok araştırma yapılan immun düzenleyici CsA tedavisinin uzun ve kısa dönem kullanıldığı kontrollü çalışmalarda etkili olduğu gösterilmiştir (14-19). Bu çalışmalardan ortaya çıkan genel kanı CsA'nın total vucut yüzey alanının %30'undan fazlasını tutan şiddetli psoriasis olgularında kullanılması yönündedir. Bu olgularda CsA tedavisinin psoriasisde hızlı ve dramatik bir cevap sağladığı gösterilmiştir (20). Bu tedavi 2 yıla kadar güvenle kullanılabilmeyle birlikte nefrotoksite gelişme riskinden dolayı bu süre 12 ayı geçmemelidir (21). Genel kanı kullanılacak CsA dozunun 5 mg/kg/günü geçmemesi yönündedir. Bazı yazarlar 2,5 mg/kg/gün başlanarak klinik cevaba göre aylık 0,5 mg/kg/g artırılmasını önerirken diğerleri maksimal dozda başlanıp cevaba göre en düşük doza inilmesini tercih ederler (20). Hastaların takibinde serum kreatinin seviyesinin aralıklı olarak bakılması önerilmekle birlikte tek başına yeterli değildir. Öte yandan böbrek biyopsisi gibi ileri teknikler pratik görünmemektedir (22).

Biz de bu çalışmamızda kliniğimizde şiddetli ve yaygın psoriasis nedeniyle CsA tedavisi alan hastalarımızı, ilaç etkinliği ve yan etkileri açısından retrospektif olarak inceledik. İlaç etkinliğini değerlendirirken PASI skoru değişimlerini ve nefrotoksite açısından üre, kreatinin ve kreatinin klerensindeki değişiklikleri gözönünde bulundurduk.

### Gereç ve Yöntemler

Çalışma kapsamına 1994-2003 yılları arasında U.Ü.T.F. Dermatoloji polikliniğine başvuran 37 hasta alındı. Hastaların yaş ortalamaları 40.2 olup, 8-73 yaş arasında değişmekte idi. Hastaların 17'si kadın, 20'si erkek idi. Serum kreatininini normal düzeyin %10 üstünde olmayan, karaciğer enzim bozuklukları saptanmamış, hiperkalemi, hipertürisemi, malignite öyküsü, akut enfeksiyonu, kontrolsüz hipertansiyonu ve nefrotoksik ilaç kullanım hikayesi olmayan hastalar ve önceki sistemik tedavilerine cevap vermeyen hastalara CsA (Sandimmun neoral kapsül-Novartis) verildi. Has-

ta ların generalize psoriasis, generalize püstüler psoriasis, palmoplantar püstüler psoriasis tanısı bulunmaktaydı. Hastaların laboratuvar değerleri ve ortalama kan basınçları tedavi başlangıcından, 12.haftaya kadar 15 günde bir, daha sonra ayda bir olmak üzere incelendi. Hastalardaki klinik iyileşme PASI skoru (Psoriasis Area and Severity Index) ile takip edildi. PASI skorunun değerlendirilmesinde; baş, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremitelerdeki plaklarda eritem, infiltrasyon ve deskuamasyonun şiddeti gözönünde bulunduruldu (23). Tedavi sırasında rastlanan yan etkiler hasta dosyalarından tarandı. Tedavi kesiminden sonra da takipte olan hastaların nüks süreleri yine dosya taramaları ile saptandı. CsA tedavisinin PASI skoru, üre, kreatinin düzeyleri ve kreatinin klerensleri üzerine etkileri Pearson yöntemi ile değerlendirildi ve  $p<0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Hastaların başlangıç PASI skorları 6.6 ile 44.4 arasında (ortalama 20.7), tedavi sonrası PASI skorları 0-22 arasında (ortalama 3.58) değişmekteydi. Hastaların başlangıç CsA dozu 2,5-5 mg/kg/gün (ortalama 4.1), son CsA dozu 1-5 mg/kg/gün arasında (ortalama 3.09) idi. Hastaların PASI değişimleri ve CsA dozları Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların tedavi sonrası PASI değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ). Hastaların tedavi öncesi ortalama üre ve kreatinin seviyeleri 29.0/0.75, tedavi sonundaki ortalama üre ve kreatinin seviyeleri 29.9/0.80 idi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum kreatinin, üre değerlerinde ve kreatinin klerensinde anlamlı bir değişikliğin olmadığı saptandı. CsA tedavisinde en sık rastlanan yan etkilerden olan hipertansiyon dört hastada, hipertrikoz üç hastada, gingival hiperplazi ve bulantı birer hastada rastlandı.

Hastaların 19 tanesinde tedavi kesiminden sonra nüks gelişti. Bu hastalarda ortalama relaps süresi ise 37.3 gün idi. (5 gün-6 ay). Bir hastada tedavinin 4. ayında reaktivasyon gözlemlendi.

### Tartışma

CsA şiddetli ve yaygın psoriasis tedavisinde etkili bir tedavi ajanı olmakla birlikte zaman ve

doza bağlı nefrotoksisite riski kullanımını sınırlamaktadır (24,25). Bundan dolayı devamlı CsA tedavisinin iki yılı aşmaması önerilmektedir (21). Ayrıca Ho ve ark. çalışmalarında kısa dönem aralıklı tedavi ile devamlı tedavi arasında nüks süresi açısından çok az bir farklılık olduğunu ileri sürmüşlerdir (26). Bizim çalışmamızda CsA tedavi süresinin 2 ile 36 ay arasında değiştiğini saptadık. Sadece üç hastada hastalığın şiddeti nedeniyle klinik olarak iyileşme gözlenene kadar (27-29-36 ay süresiyle) kullanılmıştır. Hastalarda kullanılan CsA dozları 1,5-5 mg/kg/gün arasında değişmekte olup literatür verileri ile uyumluydu (14-19). CsA tedavisi alan hastalarımızda gözlenen PASI skorundaki gerileme istatistiksel olarak da anlamlıydı ( $p<0.05$ ) ve ortalama PASI skoru 20,7'den 3,58'e düşmüştü. Bu durum CsA tedavisinin etkinliğini desteklemekteydi. Touw ve ark. nın yaptıkları 255 hasta içeren çalışmada da hastaların PASI skorları 20,7'den 2,0'a inmişti (27). Arıca ve ark ise 8 haftanın sonunda 8 hastanın 5'inde PASI skorlarında %98.34'e varan düzelme saptamışlardır (28). İlaç kesildikten sonraki nüks süresi 5 gün ila 6 ay arasında (ortalama 37.3 gün) idi. Literatürde de bu süre 109-113 gün arasındadır (26).

Hastalar tedaviyi iyi tolere etmişlerdi ve hiçbir hastada ilaç kesilmesini gerektirecek bir yan etki gözlenmemişti.

CsA tedavisinin en çok çekinilen yan etkisi olan nefrotoksisitenin takibi ve tesbiti için yapılan çalışmalarda glomeruler filtrasyon oranı ve kreatinin klerensinin yol gösterici olduğu bildirilmiştir (22). Böbrek biyopsisi gibi ileri tetkikler pratik değildir. Heydendael ve ark. literatür verilerini inceledikleri çalışmalarında kısa süreli ve 3 mg/kg/gün altındaki dozlarda rutin monitorizasyonun gerekli olmadığı sonucunu çıkarmışlardır (22). Biz de çalışmamızda hasta dosyalarında rutin olarak bulunan CsA takip formlarından yararlandık. Heydendael ve ark.nın yaptıkları çalışmalarında 3 mg/kg/gün ile tedavi edilmiş 17 hastanın serum değerleri normal sınırlar içinde idi. Ancak 3-5 mg/kg/gün ile tedavi edilmiş üç hastanın ikisinde bu değerler yüksek saptandı. Bu hastaların hiçbirinde renal disfonksiyon bulgusu saptanmadı. Sonuç olarak 3 mg/kg/gün'ün altındaki dozlarda se-

**Tablo 1.** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası PASI skorları, CsA dozları ve laboratuvar verileri

Hasta no	Başlangıç PASI skoru	Başlangıç Üre/kreatinin	Başlangıç CsA dozu	ortalama CsA dozu	tedavi sonrası PASI skoru	tedavi sonu CsA dozu	tedavi sonu üre/kreatinin	tedavi öncesi/sonrası kreatinin klerensi(ml/dk)
1.	19,6	40/0,7	2,5	2,5	2,0	2	25/0,9	53,9/112,2
2.	17,9	27/0,7	4,5	1,5	1,8	4,5	30/0,7	159,7/159,7
3.	21,9	20/0,5	3	3	0	2,5	11/0,8	159,2/99,5
4.	32,9	13/0,4	5	5	4,8	5	13/0,4	119,1/119,1
5.	44,4	35/1,0	5	2,5	6,4	3	56/2,0	106,2/52,9
6.	21,0	36/0,8	5	3	3,0	1,5	25/0,9	56,2/151,2
7.	16,2	14/0,6	5	3	0	3	29/0,7	115,3/98,8
8.	10,8	25/0,9	4	2,5	0,9	2	25/0,9	85,1/85,1
9.	12,3	41/0,7	4	2	4,0	1,5	41/0,8	90,3/70,1
10.	29,3	42/0,7	5	3,5	6,0	1	42/0,7	129,3/90,5
11.	10,8	27/0,5	3	3,5	2,4	4	29/0,3	212/354
12.	29,2	12/0,5	3	2	22	2	28/0,7	122/94
13.	32	17/0,7	3	2	2,9	2	40/0,8	111/97
14.	12	25/0,9	4,5	3,5	0	2	25/0,9	131/131
15.	7,7	27/0,8	3	3	4,0	2,5	23/0,9	100/89
16.	36,0	20/1,2	3	3	3,0	3	24/0,8	78/117
17.	14,4	42/0,6	5	3,2	2,4	3	41/0,7	129/111
18.	12,8	23/0,9	3,5	3,0	1,2	2,5	19/0,8	97/109
19.	29,9	30/0,8	5	3,5	11,4	2,5	48/0,6	119/157
20.	12,0	25/0,9	3,5	2	0	2	20/0,8	106/120
21.	15,8	30/0,9	4	3	12,0	4	35/1,2	104/75
22.	8,4	32/0,8	5	5	0	5	29/0,9	81/72
23.	13,5	35/0,7	4	2,5	2	1,5	38/0,8	76/66
24.	24,0	42/0,8	4	4,5	3	5	21/0,7	87/100
25.	12,0	21/0,9	5	5	12	5	41/0,8	143/160
26.	15,8	35/1,0	4,5	3,5	3	3	35/0,9	84/93
27.	12,0	28/0,9	5	5	3	5	38/0,7	72/92
28.	12,0	45/0,6	4	3,5	0	3,5	32/0,7	110/95
29.	12,0	46/0,85	5	4	0	3,5	25/0,9	91/80
30.	6,6	34/0,7	3	3	1,8	3	23/0,6	102/120
31.	12,0	45/0,8	4	3,5	1,2	3	38/0,9	125/111
32.	6,6	22/0,5	5	5	0	5	29/0,6	110/92
33.	8,0	37/0,8	3,5	3	2,4	3,5	22/0,9	120/105
34.	11,4	25/0,7	5	4	1,2	3	28/0,7	84/85
35.	20	18/0,9	5	4,5	1,0	4	25/0,8	136/153
36.	24	25/0,7	5	4	7	3	32/0,9	105/82
37.	12,8	15/0,6	5	3,2	5,7	1,5	28/0,7	142/122

rum değerlerinin ölçümüne gerek olmadığı, bununla beraber 3 mg/kg/gün'ün üzerinde kullanıldığında rutin monitarizasyonun gerekli olduğu sonucunu çıkarmışlardır (22). Ho ve ark. nın Siklosporin A'yı dört kez aralıklı olarak uyguladıkları 400 hastalık çalışmada ise olgularda sırayla %10, 18, 20 ve 27 oranlarında serum kreatinin değerlerinde % 30'dan fazla artma saptanmış ancak bunların yalnızca 2 tanesinde tedavinin sonlandırıldığı bildirilmiştir (26). Erboz ve ark.ları da 5 psoriasis hastasına uyguladıkları siklosporin tedavisi sonrasında kreatinin değerlerinin değişmediğini saptadılar (29).

Klinik izlenimlerimiz CsA'nin yaygın ve diğer tedavilere direnç gösteren psoriasis olgularında etkili, uygun doz ve sürelerde kullanıldığında yan etkisi düşük olan bir tedavi ajanı olduğunu desteklemektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Finlay AY, Coles EC. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol* 1995; 132: 236-44.
2. Spuls PI, Witkamp L, Bossuyt PMM, Bos JD. A systemic review of five systemic treatments for severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1997; 137: 943-9.
3. Camp RDR. Psoriasis. In :Champion RH, Burton JL, Burns DA, Bretnach SM, eds. *Textbook of Dermatology*. 6<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Science, 1998: 1589-649.
4. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, FitzpatrickTB, eds. *Dermatology in General Medicine*. 5<sup>th</sup> ed New York: McGraw Hill, 1999: 495-521.
5. Portonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 140 (Suppl. 54): 1-7.
6. Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunol Today* 1999; 40: 40-6.
7. Nickoloff N. The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1104-9.

8. Griffiths TW, Griffiths CEM, Voorhees JJ. Immunopathogenesis and immunotherapy of psoriasis. *Dermatol Clin* 1995; 4: 739-48.
9. The European FK 506 Multicenter Psoriasis Study Group. Systemic tacrolimus (FK506) is effective for the treatment of psoriasis in a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol* 1996; 132: 419-23.
10. Johnson R, Staiano-Coico L, Austin L, Cardinale I, Nabeya-Tsukifuji R, Krueger JG. PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T lymphocytes. *Photochem Photobiol* 1996; 63: 566-71.
11. Stern RS, Liard N, Melski J. Cutaneous squamous cell carcinoma in patients treated with PUVA. *N Engl J Med* 1984; 310: 1156-61.
12. Roenigk HH Jr, Auerbach H, Maibach H et al. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 478-85.
13. Paul C, Dubertet L. Etretnate and acitretin: strategy for use and long-term side effects. In: *Psoriasis* (Roenigk HH Jr, Maibach H eds), 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 1998: 671-83.
14. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA et al. Cyclosporin improves psoriasis in a double blind study. *JAMA* 1986; 256: 3110-6.
15. Von Joost T, Bos JD, Heulo F, Meinardi MMHM. Low dose cyclosporine A in severe psoriasis. A double blind study. *Br J Dermatol* 1988; 118: 183-90.
16. Ellis CN, Frandin MS, Messana JM et al. Cycloproine for plaque psoriasis. Results of a multidose, double blind trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 277-84.
17. Christophers E, Mrowietz U, Henneke HH et al. Cyclosporine in psoriasis: a multicenter dose-finding study in severe plaque psoriasis. The German Multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 86-90.
18. Ellis CN, Fradin MS, Hamilton TA, Voorhees JJ. Duration of remission during maintenance cyclosporine therapy for psoriasis. Relationship to maintenance dose and degree of improvement during initial therapy. *Arch Dermatol* 1995; 131: 791-5.
19. Shupack J, Abel E, Bauer E et al. Cyclosporine as a maintenance therapy in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 423-32.
20. Lebwohl M, Ellis CN and Gottlieb A: Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 25: 464-75.
21. Berth Jones J, Voorhees JJ. Consensus conference on cyclosporine A microemulsion for psoriasis, June 1996. *Br J Dermatol* 1996; 135: 775-7.
22. Heydendael VMR, Spuls PI, Ten Berge IJM, Opmeer BC, Bos JD, De Rie Ma. Cyclosporine trough levels: is monitoring necessary during short-term treatment in psoriasis? A systemic review and clinical data on trough levels. *Br J Dermatol* 2002; 147: 122-9.
23. van de Kerkhof PCM. The psoriasis area and severity index and alternative approaches for the assesment of severity: persisting areas of confusion. *Br J Dermatol* 1997; 137: 661-3.
24. Feutren G, Abeywickrama K, Friend D, vonGraffenried B. Renal function and blood pressure in psoriatic patients treated with cyclosporin A. *Br J Dermatol* 1990; 122: 57-69.
25. de Rie MA, Meinardi MMHM, Bos JD. Analysis of side effects medium-and low dose cycloproine maintenance therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1990; 123: 347-53.
26. Ho VC, Griffiths CEM, Albrecht G, Vanaclocha F et al. Intermittent short courses of cyclosporine for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicenter randomized study. *Br J Dermatol* 1999; 141: 283-91.
27. Touw CR, Hakkaart-Van Roijen, Verboom P, Paul C, Rutten FFH, Finlay AY. Quality of life and clinical outcome in psoriasis patients using intermittent cyclosporin. *British Journal of Dermatology* 2001; 144: 967-72.
28. Arıca M, Pınar ÖZ, Aytakin S, Derici M. Psoriasis tedavisinde oral siklosporin. XV. Ulusal Dermatoloji Kongresi bildiri kitabı. 1996: 510-4.
29. Erboz S, Öztürk G, Hemmati H, Üdün K, Dereli T. Psoriasisde Siklosporin A kullanımı. X. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu kitabı. 1992: 553-65.

---

**Geliş Tarihi:** 07.01.2004

**Yazışma Adresi:** Dr. Emel BÜLBÜL BAŞKAN  
Uludag Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD, Görükle 16059 BURSA

¶Bu çalışma XVI: Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumunda poster olarak tebliğ edilmiştir (31 Ağustos-4 Eylül 2003, Ankara)