

Kronik Plak Tip Psoriaziste İntralezyonel Siklosporin A Tedavisi

INTRALESIONAL CYCLOSPORIN A TREATMENT
IN CHRONIC PLAQUE TYPE PSORIASIS

İlknur Özen PAKSOY*, Nihal KUNDAKÇI"

* Uz.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD,

** Doç.Dr.Ankara Üniversitesi T., -1« nitesi Dermatoloji ABD, ANKARA

ÖZET

Bu çalışma İntralezyonel siklosporin A tedavisinin etkinliğini ve yan etkilerini araştıran amacıyla AÜTF Dermatoloji Anabilim Dalında kronik plak tip psoriazisi sekiz hasta üzerinde yapıldı. Simetrik iki adet psoriazis plağına 17 mg/ml siklosporin A veya serum fizyolojik intradermal olarak dört hafta boyunca haftada üç kere enjekte edildi, sekiz hastanın yedisinde intralezyonel siklosporin A tedavisi ile düzelme gösterilirken (%87.5), serum fizyolojik enjekte edilen kontrol plaklarının hiçbirinde iyileşme gözlenmedi. Böylece intralezyonel siklosporin A tedavisi pratik olması, uzun süreli remisyon sağlaması, ciddi sistemik ve bkal yan etkiler oluşturmamasıyla kronik plak tip psoriazisi olan seçilmiş olgularda etkili ve güvenle kullanılabilir bir tedavi alternatifi olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Psoriazis, siklosporin A

T Klin Dermatoloji 1996, 6:7-15

Psoriazis, prevalansı %1-3 olan, şiddeti değişkenlik gösteren, klinikte keskin sınırlı eritemli-skuamlı lezyonlarla karakterize, pek çok morfolojik varyantı bulunan, kronik ve nöksellerle seyreden inflamatuvar bir deri hastalığıdır(1-7).

Psoriazisin etyolojisi henüz tam olarak bilinmemesine rağmen patogenezi hakkında elde edilen bilgiler tedavide bir çok alternatifi sunulmasına olanak sağlamıştır. Tedavi seçeneği hastanın yaşı, cinsi, mesleği, ekonomik durumu, genel sağlık durumu, hastalığın tipi,

Geliş Tarihi: 28.11.1995

Yazışma Adresi: Dr.ilknur Özen PAKSOY
Çınar Sitesi 5/33
Ümitköy, ANKARA

T Klin J Dermatol 1996, 6

SUMMARY

This study was performed in order to investigate the efficiency and side effects of intralesional cyclosporine A treatment on eight patients with chronic plaque type psoriasis in Dermatology Department of Ankara University School of Medicine. The two symmetric plaques of psoriasis were injected intradermally with either 17 mg/ml concentration of cyclosporine A or normal saline solution, three times weekly for four weeks. While demonstrating the improvement with intralesional cyclosporine A treatment in seven of eight patients (%87.5), there wasn't any improvement in the control plaques injected with normal saline solution. In this way, intralesional cyclosporine A treatment is evaluated as an effective and safe alternative treatment in selected patients with chronic plaque type psoriasis by being practical, providing long remission period, having not any serious systemic and local side effects.

Key Words: Psoriasis, Cyclosporine A

T Klin J Dermatol 1996, 6:7-15

şiddeti ve yaygınlığı ile daha önce uygulanmış olan tedavi yöntemlerine göre belirlenmektedir (3-6). Amaç en etkili, en uzun süre remisyon sağlayan, buna karşılık akut ve kronik toksisitesi en az olan ajanın seçilmesidir.

Psoriazisin immüno-patogenezi ile ilgili yapılan araştırmalar, çeşitli antijenik yapılarla uyarılan yardımcı T lenfosit aktivasyonunun epidermal proliferasyon artışını başlattığını göstermiş ve bu mekanizmalara yönelik tedavilerle birlikte siklosporin A tedavisi de gündeme gelmiştir. Diğer tedavilere dirençli ve kronik seyirli psoriazis olgularında etkinliği gösterilen siklosporin A'nın zamana ve doza bağımlı ciddi yan etkilerinden kaçınabilmek için topikal ve intralezyonel uygulamaları denenmiş ancak sadece intralezyonel uygulamayı başarılı bulunmuştur (6,8-19).

Tablo 1. Hastalara ait tedavi öncesi bilgiler

Hasta no	Ad soyad	Cinsi-yet	Yaş	Vücut ağırlığı (kg)	Hastalık süresi (yıl)	Son psoriatik atağın süresi (hafta)	Daha önceki tedaviler	
							Topik	Sistemik
1	I.T.	E	65	58	20	2	Kalsipotriol Antralin Kortikosteroid	UVB Metotreksat
2	G.P.	K	34	55	7	6	Kortikosteroid Antralin	—
3	T.K.	E	57	67	30	4	Kortikosteroid	—
4	S.D.	K	16	54	12	8	Kortikosteroid	—
5	M.K.	K	30	71	1	8	Kortikosteroid	—
6	H.A.	E	29	79	2	12	Kortikosteroid	—
7	A.T.	E	35	78	8	12	Kortikosteroid Antralin	—
6	S.O.	K	33	73	7	24	Kortikosteroid Antralin	Antihistaminikler

Bizim çalışmamızda da kronik plak tip psoriazisli hastalarda intralezyonel siklosporin A tedavisinin etkinliği, yan etkileri, uygulama yöntemi değerlendirilip psoriazisin klasik tedavileri arasında yer alıp alamayacağı tartışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 1994 yılında Şubat-Eylül ayları arasında AUTF Dermatoloji Anabilim Dalına başvuran dördü kadın dördü erkek toplam sekiz kronik plak tip psoriazisli hasta üzerinde yapıldı.

Hastaların seçiminde; lezyonların vücut yüzeyinin %10-30'undan fazlasını etkilememiş olmasına, en az iki haftadır birbirine benzer özelliklerde 10 cm. uzaklıkta iki adet plak tarzında lezyon bulunmasına ve hastaların 4 hafta öncesine kadar sistemik, 2 hafta öncesine kadar da topik tedavi uygulamamış olmasına özen gösterildi. Ayrıca akut ve kronik enfeksiyonun, immunsupresyon durumunun, gebelik ve laktasyonun, kooperasyon güçlüğü, malignite ve epilepsi öyküsünün, hipertansiyonun, alkol bağımlılığının, siklosporin A'nın metabolizmasını değiştirecek ya da yan etkilerini arttırabilecek ilaç kullanımının olmamasına dikkat edildi. Hastaların hematolojik parametrelerinin, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin normal olmasına önem verildi.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, vücut ağırlıkları, hastalık süreleri, önceden kullandıkları topik ve sistemik tedaviler kaydedildi. (Tablo 1).

Standart siklosporin A parenteral solüsyonunun 1 ml. si 2 ml serum fizyolojik ile dilue edilerek 17 mg/ml konsantrasyonda siklosporin A solüsyonu elde edildi. Hastalardaki iki simetrik plaktan birine bu elde edilen siklosporin A solüsyonu, diğer kontrol plağına ise sadece serum fizyolojik insülin enjektörü yardımıyla 1-2cm. ara ile 0.2-0.5 ml. miktarlarda haftada üç kez

toplam dört hafta boyunca intralezyonel olarak uygulandı.

Tedavi öncesi ve haftalık kontrollerde her iki psoriatik plağın eritem, skuam, infiltrasyon ve püstülasyon (ESİP) dereceleri 0-4 arasında değişen şiddet skorlaması ile değerlendirildi (0: deri lezyonu yok, 1; hafif, 2: orta, 3: şiddetli, 4: çok şiddetli). Böylece bir lezyon için olabilecek maksimum toplam skor 12 olarak belirlendi. Tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre ortaya çıkan skor değişikliklerinin değerlendirilmesinde ve bunların kontrol plaklarındakilerle kıyaslanmasında istatistiksel olarak "iki ortalama arasında önemlilik testi" kullanıldı.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında fotoğrafları çekilip, radyoimmünoassay (RIA) yöntemi ile serum total siklosporin A düzeylerine bakıldı.

Tedavi öncesi ve sonrasındaki dermatopatolojik incelemelerde psoriazisin şu dermatopatolojik parametreleri temel alındı: Sürekli parakeratoz, Munro koleksiyonları, spongioform püstüller, granüler katmanda incelme, suprapapiller epidermiste incelme, bazal katmanın üzerindeki keratinositlerde mitotik aktivite artışı, reteler ve papillalarda incelme-uzama, dermal papillalarda dilate ve kıvrımlı kapillerler, dermal papillalarda perivasküler lenfosit infiltrasyonu ve papiller ödem. Bu dermatopatolojik parametrelerin herbiri 0 ile 3 arasında değişen 4 dereceli ölçek ile ayrı ayrı değerlendirildi ve elde edilen skorların toplamı hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki total dermatopatolojik şiddet skorlarını oluşturdu. (0: dermatopatolojik parametrelerin bulunmaması, 1: hafif derecede pozitiflik, 2: Orta derecede pozitiflik, 3: İleri derecede pozitiflik) total dermatopatolojik şiddet skorunda,

%100-75 gerileme: Belirgin derecede iyileşme

%74-50 gerileme. Orta derecede iyileşme

%49-25 gerileme: Minimal derecede iyileşme

%24-0 gerileme: İyileşme yok olarak kabul edildi.

Tedavi süresince her hafta analjeziklere dirençli baş ağrısı, ellerde tremor, ekstremitelerde parestezi, ısıya karşı akral sensitivite artışı, konvülsiyon, konfüzyon, letarji, kortikal körlük, hemipleji, işitme ve görme bozukluğu, kas ve eklem ağrıları, sinüzit, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, anafaksi, bulantı, kusma, diare, gingiva hiperplazisi, hipertrikoz, follikülit, akne, pilar keratoz, herpes simpleks virüs enfeksiyonu, sebase hiperplazi, göğüslerde hassasiyet ve benign fibroadenom gibi siklosporin A'nın neden olabileceği muhtemel yan etkileri sorgulanıp araştırıldı.

Laboratuvar tetkikleri olarak tam kan, tam idrar incelemesi, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yaptırıldı. Serum albumin ve total protein, trigliserid, kolesterol, total lipit, Na, Mg, K, Ca, P ve demir düzeyleri, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanlarına bakıldı.

İntralezyonel uygulamaya bağlı ortaya çıkabilecek kaşıntı, ağrı, eritem, ödem, hemorajik krut ve bül gelişimi gibi lokal yan etkiler haftalık kontrollerde değerlendirildi.

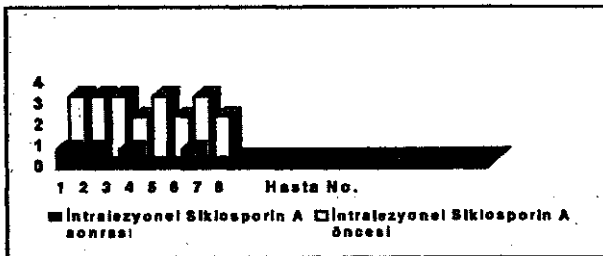
Hastalar tedavinin sonlandırılmasından sonra iki ay süreyle ayda bir kontrollerle nüks yönünden izlendi.

BULGULAR

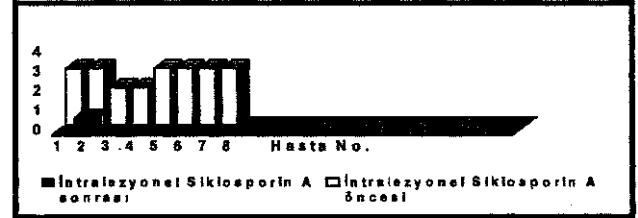
Çalışma grubumuzu dördü kadın (%50), dördü erkek (%50) toplam sekiz kronik plak tip psoriasisli hasta oluşturdu. Hastaların yaşları 16-65 (ortalama 37.38) arasında değişmekteydi. Tüm hastalarda psoriasis başlama süresi 1-30 yıl (ortalama 10.88) arasında değişirken, son psoriatik atağın başlama süresi de 2-24 hafta (ortalama 9.50) idi.

Tüm olguların lezyonlarının yaygınlığı %5-30 (ortalama 8.65) arasında değişmekteydi. Sekiz hastanın yedisinde dört hafta boyunca toplam 12 defa intralezyonel siklosporin A uygulamasıyla düzelme gözlemlendi (%87.5).

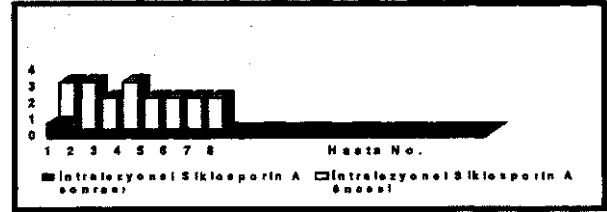
İntralezyonel siklosporin A tedavisi öncesi ve sonrasında hastaların ESİP dereceleri sırasıyla Şekil-1,2,3'de gösterilmiştir. Yalnız bir hastada tedavinin 3. haftasında hafif şiddette püstülasyon ortaya çıkmıştır. Tedavi öncesi lezyonların ortalama psoriatik global şiddet skoru 7.75 iken tedavi sonrasında 0.88 olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) bir azalma



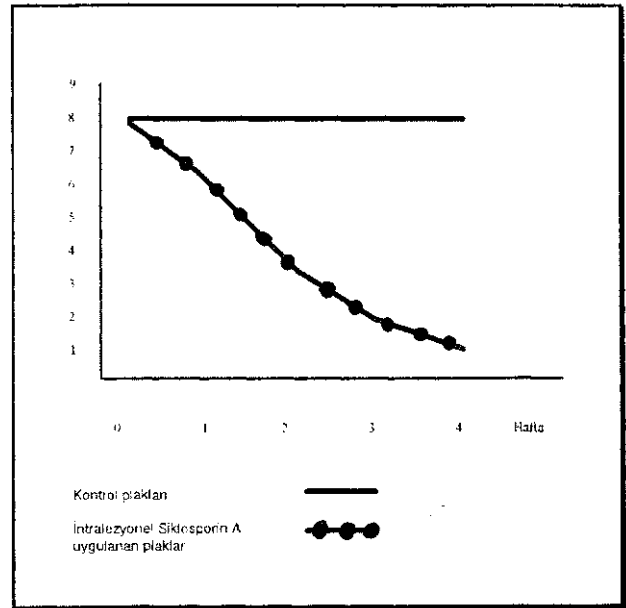
Şekil 1. İntralezyonel siklosporin A tedavisi uygulanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası eritem dereceleri.



Şekil 2. intralezyonel siklosporin A tedavisi uygulanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası skuam dereceleri.



Şekil 3. intralezyonel siklosporin A tedavisi uygulanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası infiltrasyon dereceleri.



Şekil 4. Ortalama psoriatik global skor değişimleri.

göstermiştir (Şekil 4). İntralezyonel serum fizyolojik uygulanan kontrol plaklarının ortalama psoriatik global skoru ise tedavi öncesi 7.75 iken tedavi sonrasında 7.88 olup istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p > 0.05$).

İntralezyonel siklosporin A tedavisi ile klinik düzelme ilk haftasının sonunda gözlenmeye başlanmıştır. Psoriatik şiddet skoru yüksek olan plaklarda düzelme daha yavaş ve geç gerçekleşmiştir. Resim 1 ve 2'de yedi numaralı hastanın intralezyonel siklosporin A uy-



Resim 1. Intralezyonel siklosporin A uygulanan psoriatik plağın tedavi öncesi klinik görünümü.



Resim 2. Intralezyonel siklosporin A uygulanan psoriatik p.,^n tedavi sonrası klinik görünümü.

gulanan psoriatik plağının tedavi öncesi ve sonrasındaki görünümü gösterilmiştir. Resim 3 ve 4'de ise aynı hastanın intralezyonel serum fizyolojik uygulanan psoriatik plağının tedavi öncesi ve bilimindeki görünümleri gösterilmiştir.

Tedavi öncesi ve sonrasında araştırılan dermatopatolojik parametreler ve skorları Tablo 2de gösterilmiştir. Tedavi öncesi dermatopatolojik şiddet skorlarının ortalaması 15.87 iken tedavi sonunda 4.88 olması istatistiksel olarak anlamlı bir azalmayı göstermiştir ($p < 0.01$). Sekiz hastanın altısında belirgin derecede, bi-



Resim 3. Intralezyonel serum fizyolojik uygulanan psoriatik plağın tedavi öncesi klinik görünümü.



Resim 4. intralezyonel serum fizyolojik uygulanan psoriatik plağın tedavi sonrası klinik görünümü.

Tablo 2. İntralezyonel siklosporin A uygulanan psoriatik plakların tedavi öncesi (TÖ) ve sonrası (TS) dermatopatolojik özelliklerinde görülen değişiklikler

Dermatopatolojik\ Hasta no. Parametreler	TÖ		TS		TÖ		TS		TÖ		TS		TÖ		TS	
	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS
Sürekli Parakeratoz	2	2	3	0	0	0	0	0	2	0	3	0	0	0	0	0
Munro koleksiyonları	2	2	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Spongiform püstüller	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Granüler katmanda inceleme	3	2	3	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0
Suprapapiller epidermiste inceleme	2	2	3	1	2	0	3	2	2	0	2	1	2	0	3	1
Bazal katmanın üzerindeki keratositlerde mitotik aktivite artışı	2	2	3	1	1	0	2	0	1	0	2	1	2	0	1	0
Reteler ile papillalarda inceleme ve uzama	3	2	3	1	3	0	3	1	3	1	2	1	3	1	3	1
Dermal papillalarda dilate ve kıvrımlı kapiller	2	1	2	0	2	0	1	1	1	0	1	0	2	0	3	0
Dermal papillalarda perivasküler lenfosit infiltrasyonu	2	1	2	1	2	1	1	1	2	1	1	0	2	1	3	1
Papiller ödem	3	2	1	0	2	0	0	0	1	0	1	0	2	0	3	0
Diğer																
Dermatopatolojik total şiddet skoru (0-yok, 1-hafif, 2-orta, 3-şiddetli)	24	18	23	4	12	1	10	5	13	2	15	3	13	2	17	3
Dermatopatolojik total şiddet skorunda gerileme yüzdeleri		%25		%83		%92		%50		%85		%80		%80		%82

rinde orta derecede iyileşme saptanırken bir hastada iyileşme yok olarak kabul edildi.

Tedaviye başlamadan önce ve bittikten sonraki serum total siklosporin A düzeylerindeki değişiklikler şekil-5'de gösterilmiştir. Tedavi bitiminde ortalama değer 16.38mg/ml olarak tespit edilmiştir. Siklosporin A'nın sistemik etkinliği için serumda 100 mg/ml düzeyinin üzerinde bulunması gerektiğinden sistemik absorpsiyonun anlamlı boyutlara ulaşmadığı gösterilmiştir.

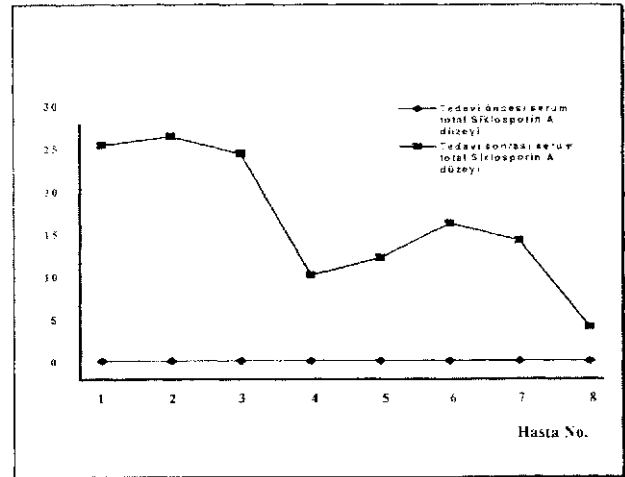
İntralezyonel siklosporin A tedavisinin sistemik yan etkilerinin oluşmadığı klinik ve laboratuvar değerlendirmelerde ortaya konuldu.

İntralezyonel siklosporin A uygulanan psoriatik plaklarda ortaya çıkan yan etkilere ait bilgiler Tablo-3'de gösterilmiştir. Sekiz olguda ağrı (%100), altı olguda ödem (%75), beş olguda eritem (%62.5), dört olguda kaşıntı ve hemorajik krut oluşumu (%50) gelişmiştir. Hiçbir hastada bül oluşumuna rastlanmamıştır. Gözlenen tüm bu yan etkiler tedavinin kesilmesini gerektirecek boyutta olmamış ve tedavinin bitimiyle birlikte ortadan kalkmıştır.

Tedavi bittikten sonra iki ay süreyle izlenen hastalardan sadece birinde bir ay içinde nüks gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Psoriasisde epidermal proliferasyon artması, anormal keratinizasyon, epidermin bariyer fonksiyonunda defekt olması, inflamatuvar reaksiyonlar ve vasküler



Şekil 5. Tedavi öncesi ve sonrasındaki serum total siklosporin A düzeyleri.

değişiklikler sonucu eritemli-skuamli lezyonlar meydana gelmektedir (4,6,20-26).

Epidermiste yüksek oranda bulunan serin proteazlar ve polimorf nüveli lökositlerce salgılanan enzimlerin stratum korneumdaki pso p 27 gibi saklı antijenleri ortaya çıkarıp antikorları buraya göç ettirdiği düşünülmektedir (23). Psoriatik epidermiste CD1⁺ DR⁺ langerhans hücrelerine ilaveten CD1⁺ DR⁺ epidermal ve dermal antijen sunan hücre popülasyonu da aktive olmaktadır ki bu da T lenfositler için çok stimülatördür. Böylece

Tablo 3. İntralezyonel siklosporin A tedavisi uygulanan psoriatik plaklarda görülen lokal yan etkiler (0:yok, 1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli)

Hasta No	Ağrı	Kaşıntı	Eri tem	Ödem	Bül	Hemorajik Krut
1	3	1	2	2	0	0
2	2	0	1	2	0	0
3	2	0	1	0	0	1
4	2	1	1	1	0	1
5	1	0	0	1	0	0
6	1	0	0	1	0	1
7	2	1	1	1	0	1
8	1	1	0	0	0	0

antijen bağımlı T hücre aktivasyonunun yanısıra antijen bağımlı olmayıp hücre yüzey moleküllerindeki değişikliğe bağlı aktivasyon da olabilmektedir ve böylece lenfokin salınımları artmaktadır (1,14,26-33). Keratinosit proliferasyonunu hem bu lenfokinleri ile direkt yoldan hem de keratinositlerin kendi büyüme faktörlerinin salınımlarını arttırıp indirekt yoldan indüklemektedir. Lenfokinler; endotelde de hücre yüzey adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırıp dolaşımdaki monosit, lenfosit ve lökositlerin endotele yapışmalarını arttırıp salgıladıkları sitokinleri ile keratinosit proliferasyonunu ve inflamatuvar olayları başlatabilmektedirler (1,21,26-41).

Siklosporin A da bu sitokinlerin oluşumun önleyip başlıca yardımcı T lenfositleri olmak üzere psoriasis patogenezinde rolü olan pek çok hücre tipi üzerine doza ve zamana bağımlı etkisi bulunan immunosupresif özelliği olan bir ajandır (6,8-14, 28,42-44).

Oral olarak uygulanan siklosporin A tedavisinin doza ve zamana bağımlı ciddi yan etkilerinin bulunması topik siklosporin preparatlarının kullanımına yönelik çalışmaları başlatmıştır. Topik %5-10 konsantrasyonda siklosporin A preparatının uygulanmasının etkisiz bulunması üzerine intralezyonel uygulanımı gündeme gelmiştir (8,10,12,16-19, 45-50).

Siklosporin A'nın dermşe injeksiyonu ile T lenfositlere ulaşılabilen ve yardımcı T lenfositlerin sayı ve fonksiyonlarında azalma, CD⁺ DR⁺ keratinositlerde artma, CD⁺ DR⁺ keratinositlerde azalma, epidermal ve dermal monositlerde azalma ile keratinositlerin hücre yüzey adezyon moleküllerinin ekspresyonunda azalmaya paralel olarak psoriasis lezyonlarında da düzelme olduğu gösterilmiştir (10,12,15,17-19,49,51,52).

1988 yılında hem Powles hem de Baker çalışmalarında 12 günde toplam 6 kere iki simetrik psoriatik plaktan birine siklosporin A'yı diğerine ise baz maddeyi serum fizyolojik ile dilue ederek uygulamışlardır (18,19). Yine Ho ve arkadaşlarının çalışmasında benzer özellikteki üç adet psoriatik plaktan birincisine sadece serum fizyolojik, ikincisine serum fizyolojik ile dilue edilmiş baz madde ve üçüncüsüne de serum fizyolojik ile dilue edilmiş siklosporin A'yı dört hafta boyunca

ca haftada üç kere intralezyonel olarak uygulamışlardır (17). Burns ve arkadaşları ise üç psoriatik plaktan birine dilue siklosporin A, ikincisine dilue baz madde verip üçüncü plağı tedavi etmeden izlemişlerdir (15).

Biz de dört hafta boyunca haftada üç kere olacak şekilde birbirine benzer özellikteki iki psoriatik plaktan birine 2ml. serum fizyolojik ile dilue edilmiş siklosporin A solüsyonu (17 mg/ml konsantrasyonda), diğerine ise sadece serum fizyolojik solüsyonu intralezyonel olarak uyguladık.

Povvles ve Baker çalışmalarında lezyonların eritem, skuam, infiltrasyon (ESİ) durumuna O'dan 4'e kadar; Burns ve arkadaşları ise eritem, skuam, infiltrasyon ve püstülasyonu (ESİP) 1'den 7'ye kadar; Ho ve arkadaşları ise ESİP'i O'dan 6'ya kadar şiddet skolasması ile belirtmişlerdir (15,17-19). Povvles ve arkadaşlarının çalışmalarında siklosporin A enjekte edilen psoriatik plaklarda psoriatik global skor 9'dan 2.5'a düşerken kontrol plaklarında 9'dan 7.9'a düşmüştür (18). Ho ve arkadaşları ise siklosporin A uygulanan plaklardaki ortalama psoriatik global skorda 4.8'den 1.2'ye, kontrol plaklarında ise 4.8'den 4.0'a düşüş gözlemişlerdir (17). Sayrak ve Derin'in 15 plak tip psoriasisli olguda gūnaşırı altı kere intralezyonel siklosporin A uygulaması ile toplam ortalama skor 8.0'dan 1.7'ye düşerken; kontrol grubunda 6.6'dan 5.5'e düşmüştür (53). Baykal ve arkadaşlarının 20 plak tip psoriasisli olguda haftada üç kere toplam dört hafta intralezyonel siklosporin A uygulanan lezyonların toplam ortalama skorunda placebo grubuna göre anlamlı bir düzelme saptanmıştır (49).

Biz de çalışmamızda lezyonların ESİP derecelerini O'dan 4'e kadar giden şiddette skolasma ile tedavi öncesi ve haftalık kontrollerde değerlendirdik. İntralezyonel siklosporin A uygulanan psoriatik plakların ortalama psoriatik global skorları 7.75 iken 0.88, kontrol plaklarında ise 7.75 iken 7.88 olmuştur. Literatürle uyumlu olarak kalın psoriatik plaklarda düzelme daha yavaş ortaya çıkmıştır ve psoriatik plaklarda belirgin düzelmenin 1. haftadan itibaren başladığı gözlenmiştir.

Ho ve arkadaşları tedavi öncesinde, tedavinin 5. gününde ve tedavinin sonunda psoriatik plaklardan insizyonel biopsi alıp epidermal kalınlık, intraepidermal mitotik şekillerin sayısı, lenfosit ve lökositlerin infiltrasyon dereceleri açısından değerlendirmişlerdir. Tedavinin sonunda epidermal kalınlıkta, mitoz sayısında azalma saptanırken, perivasküler infiltrasyon derecesinde istatistiksel olarak anlamlı azalma belirlemişlerdir. Parakeratotik özellikteki stratum korneumun tedavi ile ortokeratotik hale dönüştüğünü gözlemlemişlerdir (17). Akbaş ve arkadaşlarının sistemik siklosporin A tedavisi alan psoriasisli hastalarının klinik ve histopatolojik değerlendirmesini yaptıkları çalışmalarında histopatolojik açıdan epidermal kalınlık, intraepidermal mitoz, perivasküler hücre infiltrasyonu, hiperkeratoz, parakeratoz, retelerde uzama-küntleşme-birleşme, suprapapiller bölgede incelleme, papilla genişliği, melanositler ve pigment miktarı, hücre proliferasyonu ve bazal membran incelenmiştir. Tüm bu parametreler ayrı ayrı (—)'den (+++)'e kadar puanlandırılmalarıdır. Tedavilerinin sonunda psoriasis ile ilgili histopatolojik bulgularda iyileşme gidış saptamakla beraber "bunun klinik iyileşmeden daha yavaş gerçekleştiğini belirtmişlerdir (54).

Biz de intralezyonel siklosporin A tedavisi uygulanan psoriatik plakların insizyonel biopsi materyallerinde sürekli parakeratoz, Munro kolleksiyonları, spongioform püstüller, granüler katmanda incelleme-suprapapiller epidermiste incelleme, bazal katmanın üzerindeki keratinositlerde mitotik aktivite artışı, reteler ile papillalarda incelleme ve uzama, dermal papillalarda perivasküler lenfosit infiltrasyonu ve papiller ödem parametrelerinin herbirini 0'dan 3'e kadar değişen dört dereceli ölçek ile değerlendirdi. Tedavi öncesinde dermatopatolojik total şiddet skoru ortalaması 15.87 iken tedavi sonunda 4.88'e düştü. Altı hastamızda belirgin derecede, bir hastamızda orta derecede iyileşme gözlemlendi. Bir hastamızda ise iyileşme yok olarak belirlendi ki bu hasta kontrollerde klinik olarak nüks görülen tek hastamızdı. Tedavi sonrasındaki dermatopatolojik total şiddet skorunun 4.88 olarak kalması, psoriasisin dermatopatolojik parametrelerinin tamamen gerilemesinin klinik düzelmeye göre daha yavaş olduğunu göstermektedir.

Ho ve arkadaşlarının çalışmalarında serum total siklosporin A düzeyleri 40 ng/ml'nin altında tespit edilmiştir. (17). Burns ve arkadaşları da serum total siklosporin A düzeylerini 20 ng/ml'nin altında bulup klinik düzelmelerin siklosporin A'nın serum düzeyi ile ilişkili olmadığını vurgulamışlardır (15). Biz de, intralezyonel tedavi öncesi serum siklosporin A düzeylerini 0.5 mg/ml'nin altında, tedavi bitiminde de ortalama 16.38 olarak tespit ettik.

Literatürde intralezyonel siklosporin A tedavisi sırasında hastaların vital bulgularında, fizik ve dermatolo-

jik muayenelerinde, laboratuvar değerlerinde sistemik yan etki olarak değerlendirilebilecek belirtilere rastlanılmadığı belirtilmektedir (15,17). Biz de bir hastamızda tedavinin 3. haftasında tedavi uygulanan ekstremitede ortaya çıkıp tedavinin bitmesi ile kendiliğinden kaybolan parestezi şikayeti dışında siklosporin A'nın sistemik yan etkilerine ait bir bulguya rastlamadık. İki hastamızda görülen halsizlik, yorgunluk, iştahsızlığın ve bir hastamızda görülen sık tekrarlayan follikülit ve sinüzit atağının tedavi öncesinde bulunması nedeniyle tedavi ile ilişkiz olduğu kanısına varılmıştır.

Yapılan tüm çalışmalarda intralezyonel siklosporin A'nın en önemli dezavantajının enjeksiyon bölgesinde oluşan ağrı olduğu bildirilmektedir (10,15,17,18,49,53). Burns ve Powles'in çalışmalarında ikinci sıklıkta psoriatik plak çevresinde ortalaya çıkıp üç saat içinde kaybolan kaşıntılı eritem dikkati çekmektedir (15,18). Yine Burns ve Ho ise birkaç enjeksiyon sonrasında psoriatik plaklarda hafif ödem geliştiğini ve tedavi sonunda gerilediğini belirtmişlerdir (15,17). İlaveten Powles ve arkadaşları ise enjeksiyon yerlerine uyan küçük noktasal hemorajik krutların varlığına dikkat çekmişlerdir (18). Biz de çalışmamızda en sık lokal yan etki olarak ağrıyı tespit ettik, sekiz hastanın hepsinde ağrı, altısında ödem, beşinde eritem, dördünde kaşıntı ve hemorajik kurt oluşumu gözledik. Literatürle uyumlu olarak bu lokal yan etkilerin hepsi tedavi bitimiyle kaybolmuştur.

Ho ve arkadaşlarının tedavi sonrasında 6-8 hafta izledikleri hastalarının tamamen iyileşen psoriatik plaklarında nüks ortaya çıkmaz iken, parsiyel düzelmeye gözledikleri üç plaktan birinde iki hafta içinde nüks ortaya çıkmıştır (17). Burns ve arkadaşları da intralezyonel siklosporin A uygulanan plaklarda 4 haftada nüks ortaya çıkmadığını ancak vücudun diğer bölgelerinde yeni psoriatik plakların geliştiğini belirtmektedirler (15). Bizim de tamamen iyileşme gözlemediğimiz yedi hastamızda 8 hafta içinde nüks ortaya çıkmamış ancak klinik ve dermatopatolojik olarak tam iyileşmeyle sonuçlanmayan bir hastamızda 4 hafta içinde yaygın nüks ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda; kronik lokalize plak tip psoriasisli olgularda intralezyonel siklosporin A tedavisi etkili bulunup iyi bir tedavi alternatifi olabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Baadsgard O, Fisher G, Voorhees J, Cooper K: The role of the immune system in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990, 95(5 Suppl): 32-4.
2. Arnold HL, Odom RB, James WD: psoriasis. *Andrew's Diseases of the Skin*, 8th ed. WB Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto. 1990: 198-212.
3. Baker H. Psoriasis. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL *Textbook of Dermatology*. 4th ed. Blackwell Scientific Publication, London. 1986, 1469-1512.

4. Christophers E, Starry W. Epidermis: Disorders of cell kinetics and differentiation. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Austen KF, Wolff K. *Dermatology in General Medicine*. 4th ed. Mc Graw Hill Book Company. 1993, 489-514.
5. Tüzün Y, Kotogyan A, Saylan T. Psoriasis. *Dermatoloji*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 1985, 347-362.
6. Camica C. *Psoriasis*. Blackwell Scientific Publications, Boston. 1994.
7. Hab κ TP. *Clinical Dermatology*. 2nd ed. The CV Mosby Conpay St Lois, Baltimore, Philadelphia, Toronto. 1990: 143-161.
8. Gunther L. Cyclosporin. In: Wolverton S, Wilkin JK. *Systemic Drugs for Skin Diseases*. WB Saunders Company, Philadelphia. 1991, 167-186.
9. Sharpe GR, Fisher C. Time dependent inhibition of growth of human keratinocytes and fibroblasts by cyclosporin A. Effect on keratinocytes at therapeutic blood levels. *Br J Dermatol* 1990, 123: 207-213.
10. Griffiths CEM. Systemic and local administration of cyclosporin in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1990, 23: 1242-1247.
11. Fradin MS, Ellis CN, Voorhees JJ. management of patients and side effects during cyclosporinotherapy for cutaneous disorders. *J Am Acad Dermatol* 1990, 23: 1265-1275.
12. Fradin MS, Ellis CN, Voorhees JJ. Efficacy of cyclosporin A in psoriasis. A summary of the United States' experience. *Br J Dermatol* 1990, 122(Suppl 36): 21-25.
13. Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ, Goldfarb HT, Ho VC, Rocher LL. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. *Arch dermatol* 1990, 126: 339-350.
14. Bos JD, Joost TV, Powles AV, Menardi MMHM, Heu e F, Fry L Use of cyclosporin in psoriasis. *Lancet* 1989, 23/30: 1500-2.
15. Burns MK, Ellis CN, Eisen D, Duell E, Griffiths CEM. Intralesional cyclosporine for psoriasis. *Arch Dermatol* 1992, 128: 786-90.
16. Moziguchi M, Kawaguchi K, Ohsuga Y, Ikari Y, Yanagawa A, Mizushima Y. Cyclosporin ointment for psoriasis and atopic dermatitis. *Lancet* 1992; 339(2): 1120.
17. Ho VC, Griffiths CEM, Ellis CN, Gupta AK, Mc Cuaig CC, Nickoloff BJ. Intralesional cyclosporine in the treatment of psoriasis. *J Am Dermatol* 1990, 22: 94-100.
18. Powles AV, Baker BS, Mc Fadden J, Rutman AJ, Griffiths CEM, Fry L Intralesional injections of cyclosporine in psoriasis. *Lancet* 1988, 5: 537.
19. Baker BS, Powles AV, Savage CR, Mc Fadden JP, Valdimarsson H, Fry L. Intralesional cyclosporin in psoriasis. Effect on T lymphocyte and dendritic cell subpopulations. *Br J Dermatol* 1989, 120: 207-213.
20. Moschella SL, Hurley HJ, Gibson LE, Perry HO. Psoriasis. In: *Dermatology* 3rd ed. WB Saunders Company, Philadelphia. 1992, 607-22.
21. Gottlieb AB. Immunologic mechanisms in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990, 95(5 Suppl): 18 S.19
22. Petzelbauer P, Stingl G, Wolf K, Volc-Platzer B. Cyclosporin A suppresses ICAM-1 expression by papillary endothelium in healing psoriatic plaques. *J Invest Dermatol* 1991, 6(3): 962-69.
23. Karaduman A, Atakan N, kölemen F, Akan T, Akkaya S. Aktif psoriasis ve psoriasis vulgariste polimorfonükleer lökosit kemotaksisi. XII. Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı, İstanbul, Teknografik Matbaacılık, 1989: 131-137.
24. Valdimarsson H, Baker B, Jonsdottir I, Fry L. Psoriasis. A disease of abnormal keratinocyte proliferation induced by T lymphocytes. *Immunol Today* 1986, 7(9). 256-9.
25. Sasaki T, Ikezawa Z, Nakajima H. Treatment of severe psoriasis with low dose cyclosporine A and the effect on the helper-suppressor T cell ratio in peripheral blood. *J Dermatol* 1988 15: 480-6.
26. Mozzanica N, Pigatto PD, Fenzi AF. Cyclosporin in psoriasis. Pathophysiology and experimental data. *Dermatology* 1993, 187 (Suppl 1): 3-7.
27. Griffiths C, Voorhees J. Immunologic mechanisms involved in psoriasis. *Springer Seminars in Immunopathology* 1992, 13.441-54.
28. Wong RL, Winslow CM, Cooper KD. The mechanisms of action of cyclosporin A in the treatment of psoriasis. *Immunol Today* 1993, 14(2). 69-74.
29. Kristensen M, Deleuran B, Eedy DJ, Feldmann M, Breathnach SM, Brennan FM. Distribution of interleukin 1 receptor antagonist protein (IRAP), interleukin 1 receptor and interleukin 1 alpha in normal and psoriatic skin. Decreased expression of IRAP in psoriatic lesional epidermis. *Br J Dermatol* 1992, 127. 305-311.
30. Mc Gregor JM, Barker JNWN, Ross EL, Mac Donald DM. Epidermal dendritic cells in psoriasis possess a phenotype associated with antigen presentation. In situ expression of beta-2 integrins. *J Am Acad Dermatol* 1992, 27. 383-8
31. Prens EP, Benne K, Joost T, Benner R. The autologous mixed epidermal cell-T lymphocyte reaction is elevated in psoriasis. A crucial role for epidermal HLA-DR/CDi~" antigen-presenting cells. *J Invest Dermatol* 1991, 96: 880-7.
32. Demidem A, Taylor JR, Grammer SF, Streilein JW. T lymphocyte activating properties of epidermal antigen presenting cells from normal and psoriatic skin. Evidence that psoriatic epidermal antigen presenting cells resemble cultured normal Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 454-460.
33. Cooper KD, Voorhees JJ, Fisher GJ, Chan LS, Gupta AK, Baadsgaard O. Effects of cyclosporine on immunologic mechanisms in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1990, 23. 1318-1328.
34. Edwards BD, Andrew SM, O'Driscoll JB, Chalmers RJG, Ballardie FW, Freemont AJ. Changes in numbers of epidermal cell adhesion molecules caused by oral cyclosporin in psoriasis. *J Clin Pathol* 1993, 46. 713-717.

35. Cooper KD, Baadsgaard O, Ellis CN, Duell E, Voorhees JJ. Mechanisms of cyclosporine A inhibition of antigen-presenting activity in uninvolved and lesional psoriatic epidermis. *J Invest Dermatol* 1990, 94: 649-56.
36. Chang EY, Hammerberg C, Fisher G, Baadsgaard O, Ellis CN, Voorhees JJ, Cooper KD. T cell activation is potentiated by cytokines released by lesional psoriatic, but not normal epidermis. *Arch Dermatol* 1992, 128: 1479-85.
37. Gootjeb AB, Krueger JG, Khandke L, Grossman RM, Krane J, Carter M. Role of T cell activation in the pathogenesis of psoriasis. *Ann Ny Acad Sci* 1991, 30(636). 377-79.
38. Karasek MA. New developments in our understanding of the biology of psoriasis. *Cutis* 1990, 46(4). 307-10.
39. Shiohara T, Imanishi K, Sagawa Y, Nagashima M. Differential effects of cyclosporine and etretinate on serum cytokine levels in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1992, 27. 568-74.
40. Bos JD. The pathomechanisms of psoriasis, the skin immune system and cyclosporine. *Br J Dermatol* 1988, 118. 141-55.
41. Sola J, Vila L, Pug L, Moragas JM. Metabolism of exogenous arachidonic acid by polymorphonuclear leukocytes from psoriatic patients. *Arch Dermatol Res* 1991, 283. 77-80.
42. Kaniakakis J, Thivolet J. Cyclosporine. *Arch Dermatol* 1990, 126. 369-75.
43. Khadke I, Krane JF, Ashlnoff R, Staino-Coico I, Granella-Piperno A, Luster A. Cyclosporine in psoriasis treatment. *Arch Dermatol* 1991, 127. 1172-79.
44. Lowe NJ. Systemic treatment of severe psoriasis. The role of cyclosporine. *N Engl J Med* 1991, 31. 333-34.
45. Faulds D, Goa KL, Benfield P. Cyclosporin. *Drugs* 1993, 45(6). 953-1040.
46. Schultze HJ, Mahrla G, Steigleder GK. Topical cyclosporine A in psoriasis. *Br J Dermatol* 1990, 122. 113-14.
47. Bousema MT, Tank B, Heule F, Naafs B, Stolz E, Van Joost T. Placebo controlled study of psoriasis patients treated topically with a 10% cyclosporine gel. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22(1). 126-7.
48. Bunse T, Schulze HJ, Mahrle G. Lokale Anwendung von cyclosporin bei psoriasis vulgaris. *Zeitschrift für Hautkrankheiten* 1990, 65(6). 538-42.
49. Baykal K, Taştan HB, Gür AR, Kurumlu Z. Lokalize plak tip psoriaziste intralezyonel siklosporin A tedavisi, deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi 1994, 28(4). 199-204.
50. Black KS, Nguyen DK, Procton CM, Patel MP, Hewitt CW. Site specific suppression of cell mediated immunity by cyclosporine. *J Invest Dermatol* 1990, 94. 644-8.
51. Baker BS, Fry L, Powles AV. Effects on Sandimmun on T lymphocyte and dendritic cell subpopulations in psoriasis (letter). *Arch Dermatol Res* 1990, 282. 351-2.
52. Edwards B, Ballardie F, Andrew S, Freemont A, O'Driscoll J, Chalmers R. Epidermal ICAM-1 in psoriasis after long term cyclosporin. *Lancet* 1991, 337(8). 1420.
53. Sa.ırak F, derin T. Psoriaziste intralezyoner siklosporin enjeksiyonu, deri hastalıkları ve Frengi Arşivi 1991, 25. 263-6.
54. Akbaş A, Atakan N, Gököz A, Akkaya S, kölemen F, Akan T. Siklosporin tedavisi alan psoriazisi hastalarda klinik ve histopatolojik değerlendirme. XIV. Ulusal Dermatoloji Kongresi 1, Erzurum, Doğu Ofset. 1992.103-8.