

# Psoriazisli Hastalarda Düşük Doz Siklosporin Tedavisinin Etkinlik ve Toleransının Araştırılması

EVALUATION OF EFFICACY AND TOLERABILITY LOW DOSE  
SCLOSPORINE TREATMENT OF PSORIASIS

Doç. Dr.Nilgün ATAKAN\* Yard. Doç. Dr.Ayşen KARADUMAN\*  
Prof. Dr.Sevinç AKKAYA\*

HÜTF Dermatoloji ABD, ANKARA

## ÖZET

*Psoriazisli hastalarda düşük doz siklosporinin etkinlik ve toleransı araştırılarak, sonuçlar daha yüksek doz kullanım sonuçları ile karşılaştırıldı.*

*Bu amaçla 10 psoriazisli hastada oral siklosporin 2.5 mg/kg/gün dozunda 3 ay süre ile, 10 hastada 5 mg/kg/gün dozunda 1 ay süre ile kullanıldı. 5 mg/kg/gün dozunda siklosporin alan hastalarda 1 aylık tedavi sonunda psoriatik lezyonlarda %87'lik iyileşme sağlandı. Düşük doz siklosporin alan hastalarda ise iyileşme 1. ayın sonunda %74, 2. ayın sonunda %87, 3. ayın sonunda %92 oranında idi.*

*Tüm hastalarda tedavi süresince Mimik ve laboratuvar olarak toiere edilemeyen önemli bir yan etki gözlenmedi.*

*Psoriazisli hastalarda düşük doz uzun süreli siklosporin tedavisinin etkin bir alternatif tedavi yöntemi olabileceğine varıldı.*

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Düşük doz siklosporin A,  
immünsüpresif tedavi

T Klin Dermatoloji 1993, 3:87-71

Son yıllarda bilinen tedavi yöntemlerine direnç gösteren psoriazisli hastalarda siklosporinin oldukça etkin bir tedavi yöntemi olduğuna dair yayınlar giderek artmaktadır. **1979'da** ilk kez kullanıldıktan sonra 1984 yılından bu yana çeşitli merkezlerde ilaç, değişik dozlarda uygulanmış ve gerçekten etkin bir yöntem olduğu şeklinde fikir birliğine varılmıştır. **(1-7).**

Ancak immünsüpresif bir ajan olan ilacın uzun süreli kullanımında ortaya çıkabilecek yan etkilerine dikkat çekilmekte ve uygun doz araştırmalarına yö-

Geliş Tarihi: 1.2.93

Kabul Tarihi: 28.7.93

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Nilgün ATAKAN  
Hacettepe Üniversitesi  
Tıp Fak., ANKARA

Turk J Dermatol 1993, 3

## SUMMARY

*In psoriatic patients, effectiveness and tolerability of the low dose cyclosporins treatment was studied and the results were compared with the high dose regimen.*

*Cyclosporine was administered in the dose of 2.5 mg/kg/day for 3 months and 5 mg/kg/day for 1 month to two different groups made up of 10 psoriatic patients.*

*At the end of one month, patients on 5 mg/kg/day dose improved by 87% to the beginning. In the low dose group, this value varied according to the month of the treatment. At the end of one month it was 74%, 87% at the 2nd month, 92% at the end of the 3rd month.*

*In all patients, no serious side effect was observed in clinical and laboratory examinations during the course of the therapy.*

*At the end of the study, we decided that, low dose, long duration cyclosporine treatment might be an effective alternative way of treatment in psoriatic patients.*

Key Words: Psoriasis, low dose cyclosporine A,  
Immunosuppressive therapy

Turk J Dermatol 1993, 3:67-71

**nelik çalışmalar halen devam etmektedir. Çalışmaların ortak amacı tedavide maksimum terapötik etkiyi sağlamak ve minimum yan etki ile tedaviyi sürdürmektir.**

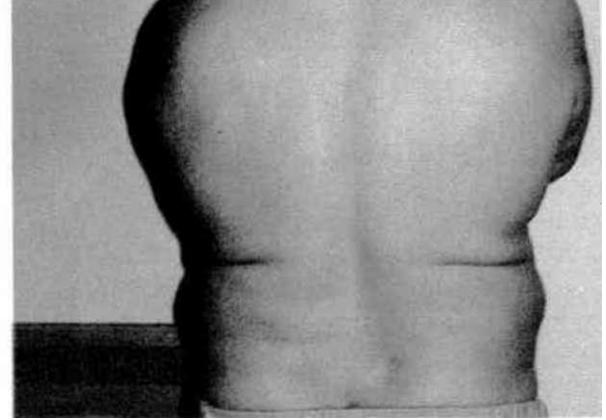
Biz de bu çalışmamızda psoriazisli hastalarda düşük doz siklosporinin etkinliğini ve toleransını araştırarak, sonuçları daha yüksek doz kullanım sonuçları ile karşılaştırdık. **Bu amaçla 10 psoriazisli hastada siklosporin, 2,5 mg/kg/gün dozda 3 ay süre ile kullanıldı. Etkinlik ve tolerans sonuçları 5 mg/kg/gün dozda siklosporin! 1 ay süre ile kullanan 10 hastanın sonuçları ile karşılaştırıldı.**

## MATERYEL VE YÖNTEM

Hastalar: Çalışmaya Eylül 1991 ve Mayıs 1992 tarihlerinde psoriatik hastalara başvurulan ve tanıları histopa-



Şekil 1. Bir hastanın tedaviden önce lezyonlarının görünümü



Şekil 2. 2.5 mg/kg/gün dozunda siklosporin alan aynı hastanın 3. (12. hafta) ayından sonraki durumu

tolojik olarak konan 20 psoriasis vulgarisli hasta alındı. Hastalar 10'ar kişilik 2 gruba ayrıldı. 1. grupta 6 kadın, 4 erkek hastanın yaşları 19-52 arasında değişiyordu (ort. 41.1). Tümü plak tip psoriasisli hastalardı. Bir hastada ilaçla regüle hipertansiyon dışında başka bir sağlık sorunu yoktu. Bir hastada da orta derecede psoriatik artrit mevcuttu.

2. grupta 2 kadın, 8 erkek hastanın yaşları 18-63 arasında (ort. 42.3) idi.

Tümü plak tipi psoriasisli olan hastaların başka bir sağlık sorunu olmayıp sadece bir hastada ağır derecede psoriatik artrit mevcuttu.

Tüm hastaların çalışmaya alınmadan önce son iki hafta içerisinde herhangi bir sistemik ve topikal tedavi almamış olmalarına dikkat edildi. Hastaların yapılan fizik muayeneleri sonrasında hematolojik ve biyokimyasal tetkikleri yapılarak, tedavi öncesi fotoğrafları çekildi. Tüm hastaların lezyonları psoriasis alan ve şiddet İndeksine (PASI) göre değerlendirildi (1)

Yukarıdaki tabloya göre değerlendirilen saçlı deri

PASI TABLOSU

Skor	0	1	2	3	4	5	6
Eri tem infiltrasyon	Yok	Hafif	Orta	Ağır	Çok Ağır	.....	.....
Deskuamasyon							
% alan	0	10	10<30	30<50	50<70	70<90	90<100

lezyonları 0.1, üst ekstremitelerde 0.2, gövde 0.3, alt ekstremitelerde 0.4 birim değerleri ile çarpılarak toplam PASI skoru elde edildi. 1. grupta PASI değerleri 16.8-60.0 arasında, ortalama olarak 40.7 olarak saptandı.

2. grupta PASI değerleri 23.0-72.0 arasında ve ortalama 44.6 olarak bulundu.

Tedavi: 1. gruptaki 10 hastaya 3 ay süre ile 2.5 mg/kg/gün dozda siklosporin günde iki doz şeklinde verildi. 2. gruptaki 10 hastaya 5 mg/kg/gün dozda sik-

losporin günde iki doz şeklinde 1 ay süre ile verildi. Tedavi süresince hastaların hiçbirinde topikal herhangi bir preparat kullanılmadı.

İzlem: 1. gruptaki hastalar 3 ay süre ile tedavini 1., 2., 4., 8., 12. haftalarında görülerek her kontrolde PASI değerlendirmesi ve kan basıncı kontrolü yapıldı. Her kontrolde hastaların kan siklosporin düzeyi, potasyum ve kreatinin düzeyleri incelendi. Yan etkiler kaydedildi. 2. gruptaki hastalarda aynı izlem, 2., 4. haftada yapıldı.

Tedavi bitiminde tüm hastalara detaylı fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri yapılarak fotoğrafları çekildi. İki grup arasındaki etkinlik ve tolerans sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Student's testi).

## SONUÇLAR

Klinik bulgular: 1. grupta tedavi öncesi ortalama 40.7 olan PASI değeri tedavi sonrasında ortalama 03.1 olarak bulundu. Bu indekse göre iyileşme, tedavinin 1

haftasında %8.9, 4. haftasında %74.3, 12. haftasında ise %92.7 olarak saptandı (Şekil 1,2).

2.5 mg/kg/gün dozunda siklosporin kullanan hastaların izlem sırasındaki PASI değerleri tablo 1'de görülmektedir. Bu grupta aritri olan hastanın aritrite yönelik şikayetlerinde 1. haftanın sonundan itibaren düzelme olduğu görüldü.

2. grupta tedavi öncesi ortalama 44.6 olan PASI değeri 1 aylık tedavi sonunda ortalama 05.6 olarak bu-

Tablo 1. 2.5 mg/kg/gün dozunda siklosporin alan hastalarda PASI değerleri

H. No	T.Ö	1. Hf	2. Hf	4. Hf	8. Hf	12. Hf
1	43.2	43.2	28.8	16.0	01.2	00.8
2	20.4	11.8	02.5	00.0	00.6	00.0
3	16.8	15.4	12.8	04.2	00.0	00.0
4	58.0	58.0	41.6	08.8	03.0	01.5
5	24.0	18.0	11.7	00.3	00.0	00.0
6	42.0	38.5	14.6	00.8	00.0	00.0
7	41.6	41.6	28.0	06.4	02.4	01.3
8	60.0	60.0	45.2	12.0	08.0	04.2
9	45.0	32.8	27.8	18.0	12.7	10.5
10	56.2	52.0	42.6	38.5	24.2	02.0
Ortalama	40.7	37.1	25.5	10.5	05.2	03.0

Tablo 2. 5 mg/kg/gün dozunda siklosporin alan hastalarda PASI değerleri

H. No.	T.Ö.	1. Hf	2. Hf	4. Hf
1	24.0	20.6	13.8	02.1
2	42.0	30.6	19.8	00.0
3	72.0	54.0	49.0	18.1
4	48.0	24.0	06.2	00.7
5	24.0	20.6	13.8	02.1
6	39.6	37.6	17.4	05.9
7	52.0	49.0	37.0	07.6
8	23.0	21.0	17.0	00.0
9	62.0	37.0	30.0	08.4
10	60.0	54.0	25.0	12.0
Ortalama	44.6	34.8	22.8	05.6

lundu. PASI değerleri tedavinin 1. haftasında %21.9, 2. haftasında %48.8, 4. haftasında %87.4'lük azalma gösterdi. 5 mg/kg/gün dozunda siklosporin kullanan hastaların izlem sırasındaki PASI değerleri Tablo 2'de görülmektedir. Bu grupta ağır artropatisi olan hastanın şikayetlerinde 1. haftanın sonunda azalma başladı. Ağrı ve şişlik 1. haftanın sonunda kayboldu ancak ağır şekil bozukluğunda bir düzelme olmadı.

İki gruptaki PASI değerlerindeki azalma karşılaştırıldığında aradaki fark 1., 2., 4. haftalarda önemli; 2. gruptaki 1. ayın sonundaki iyileşme ile 1. gruptaki 8. hafta ve 12. hafta iyileşme arasındaki fark ise önemsiz bulundu (Tablo 3.).

Yan etki: 1. grupta bir kadın hastada yüzde hipertrikoz, 2 hastada ellerde uyuşma, 1 hastada baş ağrısı mevcuttu. Ancak bu yan etkiler tedavinin kesilmesini

Tablo 3. Siklosporin tedavisi alan psoriasisli hastalarda PASI değerlerinde azalma yüzdeleri

	T.Ö	1.Hf (%)	2.Hf (%)	4 .Hf (%)	8,Hf (%)	12.Hf (%)
1. Grup (2.5 mg)	40.7	8.9	37.4	74.3	87.3	92.7
2. Grup (5mg)	44.6	21	48.8	87.4*	87.4*	87.4*
		p<0.001	p<0.01	p<0.01	p>0.5	p>0.5

Tablo 4. Çalışmaya alınan hastaların tedavi süresince saptanan ortalama serum potasyum, kreatinin ve siklosporin düzeyleri

		T.Ö	1.Hf(%)	2,Hf(%)	4.Hf(%)	8.Hf(%)	12.Hf (%)
Potasyum	2.5mg	4.6	4.6	4.6	4.9	4.9	4.7
3.80-5.00	5mg	4,6	4.8	4.8	4.6	—	—
Kreatinin	2.5mg	0.9	0.8	0.7	0.8	0.8	0.8
0.6-1.2	5mg	0.9	0.9	0.9	0.9	—	—
100-300	2.5mg	—	305.6	268.7	115.8	230.5	130.3
Siklosporin	5mg	—	707.6	842.2	567.5	—	—

gerektirmedi, 2. grupta 2. hastada midede yanma, 1 hastada vücut kıllarında artış olduğu gözlemlendi. Yan etkiler tedavinin kesilmesine neden olmadı.

Laboratuvar bulguları: 1. ve 2. gruptaki hastaların tedavi süresince bakılan ortalama serum siklosporin, potasyum ve kreatinin düzeyleri Tablo 4'de görülmektedir. Bakılan haftalık değerlerde herhangi bir önemli değişim ve farklılık saptanmadı.

Siklosporin kan düzeyi ise 1. grupta tedavinin ilk haftasında yüksek, daha sonra giderek azalan düzeylerde saptandı. 2. grupta ise tedavinin ikinci haftasında yüksek, daha sonra normal sınırlarda idi. Ancak ilaç kan düzeyi ile klinik düzelme arasında bir korelasyon gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Psoriasis etyopatogenezine yönelik çalışmalar son yıllarda immünyopatogenez üzerinde yoğunlaşmaktadır. Özellikle psoriatik lezyonlarda aktif T-lenfositlerinin gösterilmesinden sonra, immün süpresyon yapan ajanların tedavideki yerleri önem kazanmıştır. Bu ajanlardan biri olan siklosporin ise selektif olarak T-lenfositleri üzerinde süpresyon göstermesi ile diğer immünsüpresif ajanlara üstünlük sağlamaktadır (9).

Psoriasisli hastalarda siklosporinin etkinliğini gösteren pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda siklosporin değişik dozlarda ve değişik sürelerde denenmiş ve optimum bir doz sağlamak bu çalışmaların ortak amacı haline gelmiştir (1-7).

Thiovelet ve Fradin yaptıkları iki ayrı çalışmada siklosporini 5/mg/kg/günlük dozda 3 ay süre ile kullanmışlar. Bu çalışmalar sonunda PASI değerlerinde %69-80 arasında azalma olduğunu bildirmişlerdir (2,3). Daha sonra yapılan çalışmalarda siklosporin 1 ila 5 mg/kg/günlük dozlarda ve değişik sürelerde kullanılarak, bu dozlardaki etkinliği araştırılmıştır.

Çalışmalardan çıkan ortak sonuç psoriasisli hastalarda siklosporinin en etkin dozunun 5 mg/kg/gün olduğu şeklindedir. Ancak daha düşük dozlara da klinik olarak iyi cevap alınması mümkün görülmektedir (7). Biz de yaptığımız bu çalışma sonucunda siklosporinin 2.5 mg/kg/gün gibi düşük bir dozda psoriasisli hastalarda oldukça etkin olduğunu gördük. 5 mg/kg/gün dozunda siklosporin kullanılan hastalarımızda 1. ayın sonunda iyileşme %87.4 iken, 2.5 mg/kg/gün dozunda ilaç kullanılan hastalarda 1. ayın sonunda iyileşme %74.3 idi. Ancak düşük doz ile tedavi devam ettiğinde iyileşmenin 2. ayın sonunda %87.3, 3. ayın sonunda %92.7 olduğu görüldü.

Psoriasisle etkinliği bu çalışmalarla kanıtlanan siklosporinin dikkat çeken en büyük dezavantajı bazı yan etkilere neden olmasıdır. Bilindiği gibi ilaç uzun süreli

kullanımda, özellikle renal toksisiteye yol açan yan etkilere neden olabilmektedir (10). Yapılan çalışmalar yan etkilerin daha çok, yüksek dozlarda ortaya çıktığı görülmektedir. Organ nakillerinden sonra 14 mg/kg/günlük dozunda ilaç kullanılan hastalarda siklosporinin yan etkileri daha sık olarak gözlenmektedir (10-12). Bu dozda hastaların %50'sinde tansiyon artışı, %30'unda serum potasyum ve kreatinin düzeylerinde artış gözlenmektedir.

Feutren ve arkadaşları ise 563 kişilik bir seride 1,25 ve 2.5 mg/kg/günlük dozlarda siklosporin kullanan hastaların yan etkileri daha az olarak bulmuşlardır, 2 mg/kg/gün dozunda hipertansiyon gelişimini %12, 5 mg/kg/gün dozunda ise %10 olarak tesbit etmişlerdir (12). Meinardi ve arkadaşları 5 mg/kg/gün dozda siklosporin kullanan hastalarında kreatinin düzeyinde %30'dan fazla potasyum düzeyinde %10'luk artış saptarlarken; Griffiths ve arkadaşları 2.5 mg/kg/gün alan hastalarda bu değerlerde sadece %10'luk bir artış saptamışlardır (13).

Bizim yaptığımız çalışmada 2.5 mg/kg/gün dozunda siklosporin kullanan hastalardan ikisinde birkaç gün içinde potasyum ve kreatinin düzeylerinde normalin biraz üzerinde değerler tespit edildi. Ancak bu yükselmeler başlangıç değerlerinin %30'undan fazla olduğu ve tedavi sırasında kendiliğinden azalma göstermedi; için tedavinin kesilmesini gerektirmedi. 12 haftalık izlem sırasında bu değerlerin ortalamalarında belirli bir değişiklik olmadı. 5 mg/kg/gün dozunda ilaç kullanan gruptaki hastalarda ise artışlar daha fazla olmakla birlikte kritik sınırlar dışına çıkmadı. Bu artışlar sırasında hastalarda klinik olarak hiçbir etki görülmedi, kan basıncı değerleri normal sınırlar içinde kaldı. Hastalarda birinde ilaçla regüle hipertansiyon olmasına karşın siklosporin tedavisi sırasında kan basıncı değerlerinde yükselme saptanmadı.

Serum kreatinin ve potasyum düzeylerinde artış dışında ilacın toleransına yönelik yapılan çalışmaların bazıları karaciğer enzimlerinde de bir miktar yükselme olabileceği ancak nadiren ilacın kesilmesinin gerekebileceği bildirilmiştir (13). Tedavi sırasında izlenen diğer laboratuvar tetkiklerinde önemli bir değişiklik saptanmadığından siklosporin tedavisi esnasında sık aralıklarla potasyum ve kreatinin düzeyleri bakılması, belirli aralıklarla ise tüm laboratuvar tetkiklerinin yenilenmesi için yeterli gibi görünmektedir.

Çalışmamızda takip kriteri olarak kullanılan tetkiklerden bir diğeri de kan siklosporin düzeyi idi. ilaç düzeyi 2.5 mg/kg/gün dozunda siklosporin kullanan hastalarda 1. hafta sonunda ortalama olarak normal sınırların biraz üzerinde, diğer haftalarda normal sınırların içinde bulundu. Tek tek bakıldığında bazı hastalarda çok yük-

sek değerler saptanırken bazılarında düşük değerler bulundu. **Bu** farklılıklar bir nedene bağlanamadı. Ancak klinik olarak iyileşmede bu düzeylerin anlamlı birlikteliği yoktu. Çalışmaların bir çoğunda da ilacın kan düzeyinin tedavide çok önem taşımadığı bildirilmektedir (7). ilacın kan düzeyleri ile terapötik etki ve renal disfonksiyon arasında bir ilişki saptanamamıştır (14). Bu nedenle siklosporinin sadece 5 mg/kg/gün veya daha yüksek dozlarda kan düzeyi bakarak moniterize etmeye gerek olduğu bildirilmektedir (15).

Bizde çalışmamızda bu izlenimi edinerek siklosporinin 2.5 mg/kg/gün şeklindeki düşük dozlardaki tedavisi sırasında kan düzeyi takibinin çok yararlı olmadığı sonucuna vardık.

Siklosporinin psoriatik lezyonlar üzerindeki etki mekanizması kesin olarak anlaşılmamakla birlikte bu etkiyi başlıca aktif T-lenfositleri üzerinde inhibisyon yaparak sağladığı düşünülmektedir. Siklosporin hücre sinyal indüksiyon sistemi düzeyinde ve iyonize kalsiyumlar! bağlayan kalmodülün üzerinde inhibisyon yaparak interlökin 2 gen yapımını ve aktif T lenfositleri üzerinde İL - 2 reseptör oluşumunu engeller. Böylece hücre proliferasyonunu ve bu hücrelerden sitokin salınımını durdurur (16).

Etki mekanizması tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen siklosporinin psoriasisli hastalarda etkili olduğu pekçok çalışma sonucunda görülmüştür. Ancak hastalarda terapötik etkiyi sağlayacak minimal dozun ne olabileceği kesinlik kazanmamıştır. Çalışmamızda 2.5 mg/kg/gün dozunda siklosporin, psoriasisli hastalarda oldukça etkili olarak bulunmuştur. Tedavinin 2. ayında %87.3, tedavinin 3. ayında ise %92.7'lik bir iyileşme sağlanmıştır. Hastalarda tedavi süresince klinik ve laboratuvar olarak yan etkilerin de tolere edilebilir sınırlarda olduğu göz önüne alınırsa psoriasisli hastalarda düşük doz uzun süreli siklosporin tedavisinin **uygun** endikasyon gösteren hastalarda iyi bir seçenek olabileceği söylenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Mueller W, Herrmann B. Cyclosporine for psoriasis. N. Engl Med 1979; 301:555.
2. Thiovelet J, Barthelemy H, Rigot Muller G. Cyclosporin fo psoriasis. Lancet 1984; 27:981-2.
3. Fradin MS, Ellis CM, Voorhees JJ, Efficiency of cyclosporin A In psoriasis. Asummary of The United Stats experience Br. J. Dermatol 1990;122:36:21-5.
4. Fry L, Powles AV, Baker BS, et al. Longterm cyclosporin fo psoriasis. Acta Derm (Stockh) 1989; 146:138-9.
5. Griffiths CEM, Powles AV, Fadden JM et al. Br J Dermatol 1989; 120:253-60,
6. Powles AV, Baker BS, Valdimarsson P, Fry L. Four year: experience with cyclosporin A for psoriasis. Br J Dermatol 1990; 122:36:13-9.
7. Ti manen P, friend D, Abeywickrama K et al. Efficacy c low-dose cyclosporin A in psoriasis: results of dose-findini studies. Br J Dermatol 1990; 122;36:33-9.
8. Gottlieb AB. Immunologic mechanisms in psoriasis. J Invest Dermatol 1990; 95:180-190.
9. Bos JD. The pathomechanism of psoriasis, the immune system and cyclosporin. Br J Dermatol 1988; 118:141-53.
10. Fradin MS, Ellis Cn, Voorhees JJ, Arbor A. Management c patients and side effects during cyclosporin therapy for cutaneous disorders. J Am Acad Dermatol 1990; 23 1265-75.
11. Kahan DB, Flechner MS, Larher MI, et al. Complications c cyclosporine therapy. World Surg 1986; 110:348-60.
12. Feutren G, Friend D, Timonen P. Cyclosporine monitorin psoriasis. Lancet 1990; April: 866-7.
13. Meinardi MMHM, Bos JD. Cyclosporine maintenance the rayp in psoriasis. Transplant Pro? 1988; 20: 4: 42-8.
14. Powles AV, Baker BS, Mc Fadden J, Fry L. Psoriasis an cyclosporine with dravel. Lancet 1988; 27:513.
15. Lidholm A, Zaacharla H, Reitama S. Is cyclosporine bloo concentration monitoring necessary in patients treated fc severe plague form psoriasis. Transplantation proceeding 1990; 22:1293-5.
16. Copper KD, Voorhee JJ, Fisher G. Efects of cyclosporine o immunologic mechanisms in psoriasis. J Am Acad Dermatol 1990; 23:1318-28.