

ARAŞTIRMALAR

Psöriazis Tedavisinde Topikal Kloetazol Propionat ile Antralin Dakika Tedavisinin Etkinliğinin Karşılaştırılması

THE COMPARISON OF TOPICAL CLOBETASOL PROPIONATE AND ANTHRANOLIN MINUTE IN THE TREATMENT OF PSORIASIS

Nevzat AKYAR*, İbrahim KÖKÇAM*

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

** Yrd.Doç.Dr.Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, ELAZIĞ

ÖZET

Su çalışmada psöriazisli hastalarda antralin dakika tedavisi ile topikal klobetazol propionatın etkinliği karşılaştırıldı. Hastaların sağ vücutlarına %0.25-0.5'lik antralin günde bir kez uygulandı ve 30 dakika sonra sabunla yıkandı. Aynı hastaların sol vücut yarlarına klobetazol propionat merhem günde iki kez uygulandı.

Çalışma 4 hafta sürdürüldü. Uygulanan tedaviler her iki grupta da etkin bulunmasına karşın, klobetazol propionat tedavisinde iyileşme, antralin dakika tedavisinden daha erken başladı ve etkin bulundu.

Anahtar Kelimeler: Psöriazis, Antralin, klobetazol propionat

T Kiiri Dermatoloji 1995, 5:61-85

Psöriazisin etyolojisi belli olmadığından tedaviler nedene yönelik olmamakta, bir süre için iyilik sağlayan yaklaşımlardan ileri gidememektedir. Tedavi şekli; hastalığın yeri, yaygınlığı, şiddeti, süresi, önceden uygulanan tedaviler, hastanın yaşı ve sosyal durumuna göre değişebilir. Tedavide genel amaç DNA sentezini inhibe ederek epidermiste mitotik aktiviteyi azaltarak epidermal yenilenme zamanını normale indirmek ve hastalığı lokalize lezyonlar halinde remisyonda tutabilmektir (1). Tedavinin temelini oluşturan topikal ajanlar, minimal yan etki ile ilacın direk hasta alana uygulanabilme avantajına sahiptir (2). Bugün için topikal kortikosteroidler en sıklıkla kullanılan etkin antipsöriyatiklerdir (3-6). Ancak bilinen yan etkileri ve eski bir ilaç olan antralinin uygulamasında geliştirilen yeni teknik de gündemdedir (7-12).

Geliş Tarihi: 28.7.1994

Yazışma Adresi: Uz.Dr.Nevzat AKYAR
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji ABD, ELAZIĞ

T Klin J Dermatol 1995, 5

SUMMARY

In this study, effectiveness of anthralin minute treatment and topical clobetasol propionate treatment was compared in patients with psoriasis, 0.25%-0.5% anthralin was applied daily to the right side of the patients' bodies and washed with a soap after 80 minutes, Clobetasol propionate ointment was applied twice daily to the left side of the same patients' bodies.

This study has been continued for 4 weeks. Although the treatments were found effective in both groups, at the end of the study, clobetasol propionate treatment was more effective and rapidly cured than anthralin minute treatment.

Keywords: Psoriasis, Anthralin Clobetasol propionate

T Klin J Dermatol 1995, 5:61-65

Biz bu çalışmamızda psöriazisli hastalarda, antralin dakika tedavisi ile topikal klobetazol propionatın etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYEL VE METOD

Kasım 1992-Kasım 1993 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, her hafta kontrole gelebilecek, 14 erkek, 13 kadın olmak üzere toplam 27 psöriazis hastası çalışmaya alındı. Tanıları klinik görünümüne göre konan hastaların son bir ay içinde hiçbir lokal veya sistemik tedavi almamış olmalarına dikkat edildi.

Hastaların lezyonlarındaki kepekler çalışmanın başında 3 gün boyunca %5'lik vazelin salisilik uygulaması ile uzaklaştırıldı. Daha sonra hastaların vücutları sağ ve sol olmak üzere ayrılarak her bir yan için PASI (Psoriatic Area Severe Index) değeri hesaplandı. Hastaların sağ vücut yanlarındaki lezyonlara günde bir kez, %0.25'lik antralin krem uygulandı ve 30 dakika sonra bölge sabunlu su ile yıkandı. Sol vücut yanlarındaki lezyonlara ise klobetazol propionat merhem günde iki

Tablo 1. Antralin ve clobetazol gruplarında haftalık ortalama PASI değerleri ve iyileşme yüzdeleri

Başlangıç PASI	Antralin			
	1. hafta (%)	2. hafta (%)	3. hafta (%)	4. hafta (%)
7.34	4.93 (32.83) p<0.005	4.03 (45.09) p<0.005	3.37 (54.08) p<0.005	3.14(57.22) p<0.005
6.86	3.71 (45.91) p<0.005	2.18(68.22) p<0.0005	1.43 (79.15) p<0.0005	1.20 (82.50) p<0.0005

kez uygulandı. Çalışma 4 hafta sürdürüldü. Antraline lezyonların cevabı ve irritasyon durumuna göre hastaların bir kısmında %0.5'lik yoğunluğa çıkıldı. Klobetazol propionat uygulamasına ise haftada 3 gün saf vazelin merhem ile ara verildi.

Hastalar haftada bir kez kontrole geldiler ve her kontrolde, her İki vücut yarısı için ayrı ayrı PASI değerleri yine hesaplandı, yan etkiler izlendi (Şekil 1,2,3,4).

BULGULAR

Çalışmaya 14'ü erkek, 13'ü kadın toplam 27 hasta alındı. Kadınların yaşları 4-70 arasında olup ortalama 20.61, erkeklerin yaşları 7-65 arasında olup ortalama 29.42 idi.

Tedavi öncesi her iki grup arasında PASI değerleri yönünden fark yoktu (p>0.05).

Birinci haftadan itibaren her iki grupta da tedavi öncesine göre PASI değerlerinde anlamlı düşme gözlemlendi. Antralin grubunda başlangıçta 7.34 olan ortalama PASI değeri 4. hafta sonunda 3.14'e düşüp, ortalama iyileşme yüzdesi %57.22 oldu. Bu düşme istatistik olarak anlamlıydı (p<0.005). Klobetazol grubunda başlangıçta 6.86 olan ortalama PASI değeri 4. hafta sonunda 1.20'ye indi ve ortalama iyileşme yüzdesi %82.50 oldu. Bu iyileşme oranı istatistik olarak anlamlı bulundu (p<0.0005).



Şekil 1. Bir hastanın tedaviden önceki dirsek lezyonları.

İki tarafın birbirlerine karşı iyileşme oranları yönünden ise, klobetazol grubu, antralin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha fazla bir iyileşme oranına sahipti (p<0.05).

Tablo 1'de her iki grup arasında PASI değerlerindeki düşüş görülmektedir.

Çalışma sonunda antralin grubunda hastaların 17 (62.96)'sinde tam ve tama yakın (PASI düşüşü %80'in üstünde), 3 (%11.11) hastada kısmen (%30-80) ve 3 (%11.11) hastada da çok az (%0-30) iyileşme gözlemlendi, 4 (%14.81) hastada ise tabloda kötüleşme (PASI'da artış) saptadık. Bu 4 hastanın antralin uygulanan vücut yarılarında şiddetli irritasyon ve ardından yeni lezyon oluşumu (koberizasyon) gözlemlendi. Tam ve tama yakın iyileşen hastalarımızda iyileşme süresini 24.60 gün bulduk.

Klobetazol grubunda 20 (%74.07) hastada tam ve tama yakın, 5 (18.51) hastada kısmi ve 2 (%7.40) hastada da çok az iyileşme saptadık. Bu grupta PASI değerinde tedavi öncesine göre artış olan hasta olmadı. Klobetazol tedavisi ile tam ve tama yakın iyileşen hastalarımızda ortalama tedavi süresini 19.90 gün bulduk.

TARTIŞMA

1916'da psöriazis tedavisine girmiş olan antralin, krizarobinin sentetik türevi bir hidrokarbondur. 80 yıla yakındır başarıyla kullanılan Haç, 1953 yılında Ingram



Şekil 2. Aynı hastanın tedaviden önceki diz lezyonları.



Şekil 3. Aynı hastanın tedaviden sonraki dirsek lezyonları.



Şekil 4. Aynı hastanın tedaviden sonraki diz lezyonları.

tarafından katran banyosu ve UVB ile birlikte bir kür halinde uygulanması ile yıllarca popüler kalmıştır. Ancak hiçbir sistemik yan etkisinin olmamasına rağmen, deri ve çamaşırları boyaması, hastanede kalma ve uzman hemşire gerektirmesi, dikkat edilmediği takdirde irritasyona neden olması, zamanla kullanımını azaltmıştır (13,14).

1980'li yıllarda yapılan çalışmalarda antralinin psöriazisteki parakeratoz alanına çok hızla penetre olduğu, 30-60 dakikalık Haç uygulamaları ile daha önceki 24 saatlik çalışmalarla sağlanan derecede iyileşmeler gözlemlendiği ama yan etkilerin çok daha az olduğu farkedilmiş ve Dakika Tedavisi geliştirilmiştir. Bu metot, mümkün olduğunca yüksek yoğunlukta antralinin, kısa süre lezyona uygulanması esasına dayanır. Psöriazisin temel özelliği olan parakeratoz alanından antralinin kısa sürede emilmekte, etraftaki normal stratum korneumdan ise daha geçmeden ilaç artıkları uzaklaştırıldığı için hem iyileşme sağlanmakta hem de ilaca bağlı yan etkiler minimuma indirilebilmektedir.

Antralinin sistemik absorpsiyonu olmadığından, hiçbir sistemik yan etkisinin olmaması gibi çok büyük bir avantaja sahiptir. Irritasyon ve çevre derinin boyanması gibi yan etkilerden korunmak için de son yıllarda ilacın düşük yoğunlukta, deriyi alıştırarak ve kısa süre uygulanması, zamanla yoğunluğunun artırılması gündeme gelmiş ve Dakika Tedavisi adıyla anılmaya başlanmıştır (7-12,15-18).

Topikal kortikosteroidler bugün hastalar ve doktorlarca psöriazis tedavisinde en çok kullanılan ve etkin bulunan ajanlardır. Potenslik arttıkça, antipsöriatik etkinin de artması prensibiyle süperpotent olarak da bilinen klobetazol propionat, psöriaziste kullanılan en etkin topikal kortikosteroidlerdendir (3-5,19,20)

Antralinin dakika tedavisi uyguladığımız tarafta 4. hafta sonunda başlangıca göre PASI skorunda anlamlı düşme tesbit ettik ($p < 0.005$). Runne, %1, 2 ve 3 yoğunlukta antralinle 10-20 dakikalık tedavisinde ilk 3-4 günden itibaren klinik olarak gözlenebilir bir iyileşme

saptadığını belirtmiştir. Yazar antralinin dakika tedavisinde optimal uygulamanın "%2 yoğunlukta ve 10 dakikalık süreyle" olduğunu, ortalama iyileşme süresinin 26.9 gün olup. 12-46 gün arasında değiştiğini bildirmiştir (8).

Yapılan bir çalışmada antralinin dakika tedavisi ile hastalarda; %77.5 tamamen, %12.5 kısmen, %6 çok az iyileşme, %4 oranında da irritasyon ve tabloda kötüleşme bildirilmiştir (15).

Bizim çalışmamızda %62.96 tam veya tama yakın, %11.11 kısmen, %11.11 çok az iyileşme, %14.81 oranında da irritasyon ve tabloda kötüleşme gözledik. Ortalama iyileşme süresini 24 60 gün bulduk.

Hyndrick ve ark. dakika tedavisi uyguladıkları 40 hastanın 18 (%45)'inde tam veya tama yakın iyileşme bildirirken, 14 (%35) hastada değişiklik olmadığını, 8 (%20) hastanın da kliniğinde kötüleşme olduğunu belirtmişler, 4-20 hafta izledikleri hastaların ortalama iyileşme sürelerini 12.5 hafta bulduklarını belirtmişlerdir (17).

Mc Donald ve ark. %2'lik antralinle, dakika tedavisi uyguladıkları hastalarında, "hemen sürüp yıkama", 5, 10, 15 ve 20 dakika içinde yıkama yaptıkları hastalarda iyileşme süreleri yönünden fark görmemişler, ortalama 22.6 günde tüm gruplarda iyileşme sağlandığını bildirmişlerdir (18).

Dartanel ve ark. %1 ve 2'lik antralinle yaptıkları dakika tedavisinde, iyileşme oranını %75, ortalama iyileşme süresini ise 27.5 gün bulmuşlardır (15).

Özğözt'a'sı, %1'lik antralinle yaptığı kısa süreli tedavinin sonunda hastaların %88'inde tam veya tama yakın iyileşme olduğunu ve bunlarda ortalama iyileşme süresini 18.3 gün bulunduğunu bildirmiştir (7).

Hyndrick'ın çalışması dışındaki kaynaklarla, bizim sonuçlarımız, iyileşme oranı ve ortalama iyileşme süreleri yakın bulunmuştur. Aradaki küçük farklar, kullanılan antralinin yoğunluğu, hastanın hastane veya ev tedavisi görmesi, araştırmacının iyileşmeyi değerlendirmede durumu gibi nedenlerden olabilir.

Literatürde, dakika tedavisinde antralinin başlangıç yoğunluğunun %0.1-3 arasında olması, eğer hasta ilacı evde kendisi uygulayacaksa, %0.1 ile başlayıp 30 dakika içinde yıkaması ve 48 saat içinde irritasyon belirtilerine dikkat etmesi önerilmektedir. Toleransa göre antralinin yoğunluğu %1-3 arasına çıkılabilir ve haftada 3 kez uygulanabilir. Bu yoğunlukta uygulama haftada 1 keze kadar azaltılabilir, ancak tedaviye 2 haftadan fazla ara verilir ve yeniden başlanmak istenirse, yine düşük yoğunlukta başlanmalıdır (9).

Klobetazol propionate, bugün bilinen en güçlü topikal kortikosteroidlerdendir (19,20). Psöriazis tedavisinde topikal kortikosteroidlerle yapılmış çok sayıda çalışma vardır (3,4,5). Kullanımlarının kolay, uygulamanın temiz olması, hızlı cevap alınması gibi nedenlerle, hastalar ve çoğu dermatologlarca ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Ancak kısa sürede etkinliğinin azalması (Taşiflaksi fenomeni), uzun dönemde ciddi lokal ve bazen de sistemik yan etkilerin olması, ilacı bıraktıktan sonra klinik tablonun eskisinden daha şiddetli olarak geri dönmesi (Rebound fenomeni) gibi yan etkileri vardır (1,6,20). Ayrıca potent topikal kortikosteroid preparatlarının bırakılmasıyla hastalıkta püstüler alevlenmelerin görüldüğü de bildirilmiştir (2,21).

Hradil ve ark. 1978'de klobetazol propionatı 2 hafta boyunca, günde bir şekilde psöriazis tedavisinde uygulamışlar, lezyonlardaki infiltrasyonda klinik ve histopatolojik olarak hızlı bir iyileşme sağlandığını, 2 haftadan sonra haftada bir kez destek klobetazol uygulaması ile 12 hastanın 8'inde 5 ayın üzerinde remisyon gerçekleştiğini bildirmişlerdir. İlk 2 haftalık tedavi sırasında klinik yan etki görülmemiştir (22).

Çalışmamızın sonunda klobetazol uygulanan tarafta hastaların %74.07'sinde tam veya tama yakın iyileşme, %18.51'inde kısmen, %7.40'ında çok az iyileşme gözledik. Klobetazol tarafında hastalığında tedavi öncesine göre alevlenme (PASI'da artış) görülen hasta olmadı. Tam veya tama yakın iyileşen hastalarımızda ortalama iyileşme süresini 19.90 gün bulduk. Tedavi sonunda başlangıca göre PASI değerindeki düşme anlamlı bulunmuştur ($p < 0.0005$).

Bir çalışmada klobetazol propionat ile psöriaziste tam veya tama yakın düzelme %91 oranında bulunmuştur (5).

Çalışma sonunda klobetazol ile tedavi edilen tarafta hiçbir yan etki gözlemedik. Literatürde klobetazole bağlı klinik yan etki sıklığı %0-12 arasında bildirilmektedir. (23-26)

Çalışma sonunda hastalarımızın Klobetazol uygulanan sol vücut yanlarındaki PASI düşüşü, Atralin uygulanan sağ vücut yanlarındaki PASI düşüşüne göre anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur ($p < 0.05$).

Srnuç olarak bir iki ilacın da psöriazisin tedavisinde etkin ama klobetazol ile iyileşmenin daha hızlı ol-

duğu, Dakika tedavisi şeklinde antralin uygulamasının da psöriazisin tedavisinde ihmal edilmemesi gerektiği kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Aydemir EH, Yazıcı H, Soyuer Ü. Psöriazis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Kotoğyan A, Saylan T ed. Dermatoloji. İstanbul, 1985: 347-67.
2. Rotsteinn H, Baker C: The treatment of psoriasis. Med J Austr 1990;152:153-64.
3. Bergsted C, Gamborg NP, Karlson L, Stromberg L: Treatment of nummular psoriasis with a clobetasol propionate stick. Dermatology 1992; 184(1):51-3.
4. Gip L, Hamfelt A. Studies on the efficacy and adrenal effects of diprolen ointment 0.05 percent and dermovate ointment 0.05 percent in patients with psoriasis or other resistant dermatoses. Cutis 1984; 33(3):220-4.
5. Goldberg B, Hartdegen R, Presbury D, Smith EH, Yawalkar S. A double-blind, multicenter comparison of 0.05% halobetasol propionate ointment and 0.05% clobetasol propionate ointment in patients with chronic, localized plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol 1991; 25(6):1146-48.
6. Morison WL. Psoriasis. In: Provost T, Farmer E ed. Current therapy in Dermatology-2 1988; 1-5.
7. Özgöztaş O, Öbek A, Özdemir Ş. Psöriazisli hastalarda antralin ve antralin+topikal diflukortolon valerat kombinasyon tedavisi. Lepra Mecmuası 1989; 20:230-6.
8. Runne U, Kunze J. Short duration (minuten) therapy with dithranol for psoriasis: a new out-patient regimen. Br J Dermatol 1982; 106:135-9.
9. Schaefer H. Short contact therapy. Arch Dermatol 1985; 121:1505-8.
10. Schaefer H, Farber EM, Goldberg L, Schalla W. Limited application period for dithranol in psoriasis. Br J Dermatol 1980; 102:571-3.
11. Shrott B. Anthralin. Dermatológica 1986; 173:261-3.
12. Tat L. Psöriaziste pratikleştirilmiş bir tedavi. VI. Deri ve zührevi hastalıklarda yenilikler simpozyumu. Ankara, 1983:183-6.
13. Fry L. Psoriasis. British Journal of Dermatology 1988; 119:445-61.
14. Ingram JT. The approach to psoriasis. Br Med J 1953; 12:591-4.
15. Dartanel S, Taşpınar A, Gürgey E. Psöriazis vulgarisde cignolin dakika tedavisi. XI. Ulusal Dermatoloji Kongresi. Samsun, 1986; 181-8.
16. Farber EM. Topikal treatment of psoriasis with dithranol. Acta Derm Venereol 1984; (Suppl) 112:11-6.
17. Hindryck P, Bersaques J. Short-duration dithranol therapy for psoriasis. Dermatológica 1983; 167:304-6.

18. Macdonald KJ, Marks J. Short contact anthralin in the treatment of psoriasis: a study of different contact times. *Br J Dermatol* 1986; 235-9.
19. Arnold HI, Odom RB, James WD. *Disease of the skin*, 8th ed. 1990; 198-214.
20. Nieder R, Schöpf E. Deri hastalıkları. In: Kaisen H, Kley HK eds. *Kortizon tedavisi*, çev. Doğan SY, 9.baskı 1993: 356-85.
21. Monk BE, Hehir ME, Clement Mi, Pembroke AC, Vivvier A. Anthralin-cortikosteroid combination therapy in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 1988; 124:548-50.
22. Hradil E, Lindstrom C, Moller H. Intermittant treatment of psoriasis with clobetasol propionate. *Acta Derm Venereol* 1978; 58(4):375-7.
23. Hillstrom L, Petterson L, Svensson L. Comparison of beta-metasone dipropionate lotion with salicylic acid (Diprosalic) and clobetasol propionate lotion (Dermovate) in the treatment of psoriasis of scalp. *J Int Med Res* 1982; 10(6):419-22.
24. Jegasoty B, Jacobson C, Levine N, Millikan L, Olsen E, Pinnel S et al. Clobetasol propionate versus flucinonide creams in psoriasis and eczema. *Int J Dermatol* 1985; 24(7):461-5.
25. Svartholm H, Larsson L, Frederiksen B. Intermittent topical treatment of psoriasis with clobetasol propionate (Dermovate). *Curr Med Res Opin* 1982; 8(3):154-7.
26. Wendt H, Muggleston CJ, Wiseman RA. A study of the comparative efficacy of diflucortolon valerate 0.3% ointment and clobetasol propionate 0.005% ointment. *Br J Dermatol* 1978; 99(4):411-6.