

# Paimopantar Psöriazis Tedavisinde Asitretin

## ACITRETIN İN TREATMENT OF PALMOPLANTAR PSORIASIS

Sema KARAOĞLU \*, H.Ali KAHYA \*\*

\* Uz.Dr..Amasya Ruhi Tingiz Devlet Hastanesi Dermatoloji Kliniği,

\*\* Uz.Dr..Amasya Ruhi Tingiz Devlet Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, A M A S Y A

### Özet

*Planlı ve planlı psöriazis tanısı konulan 10 hastaya, günde 1,5-1 mg asitretin verilerek bu monoterapi etkinliği değerlendirildi. Tedavi sırasında tüm hastalarda immünosupresif etki gözlemlendi. Hastaların ikisinde transaminaz ve lipid değerlerinin yükselmesi üzerine tedavi 4. haftada kesildi. Diğer sekiz hastada ise tedavi sekiz-üç haftaya uzatıldı. Sonuç: asitretin paimopantar psöriazis tedavisinde alternatif bir tedavi olabilir.*

**Anahtar Kelimeler:** Paimopantar psöriazis ve asitretin

T Klin J Dermatol RAW, 1996; 1:1-5

Lityojeni tanısı olarak bilinmeyen, epidermal hücre proliferasyonunda artış karakterize bir hastalık olan psöriazisin genel popülasyonda görülme sıklığı, % 1-2 arasında değişmekte ve değişik klinik tipler sergilemektedir (1,2). Bu klinik tiplerden biri olan paimopantar psöriazis, el içi ve/veya ayak tabanında görülen eritemli-skuamli bazen hiperkeratolitik plaklarla karakterize olan bir klinik tablodur. Hastalık sadece bu lokalizasyonda olabileceği gibi bazen generalize eritemiyonun bir parçası da olabilir. Lezyonlar genellikle simetrik yerleşmişlerdir. Bazen tüm el içi ve ayak tabanını kaplayarak, keratoderma görünümünü alırlar. Lezyonların üstünde sıklıkla ağrılı fissürler vardır

**Geliş Tarihi:** 15.01.1996;

**Yazışma Adresi:** Dr.Sema KARAOĞLU  
Amasya Ruhi Tingiz Devlet Hastanesi  
Dermatoloji Kliniği, A M A S Y A

*Bu makalenin ön çalışması 1-5 Ekim 1996 tarihleri arasında yapılan XI. 1. Histoloji Dermatoloji Kongresinde poster olarak sunuldu.*

*T Klin J Dermatol 1996; 1:1-5*

### Summary

*Acitretin was administered to 10 patients with palmoplantar psoriasis, (1.5-1 mg/day, and the efficacy of this monotherapy was determined. During this treatment, there were immunosuppressive side effects in all of the patients. Because of increased transaminase and lipid levels of the two of the patients, the treatment has been interrupted at the end of the 4th week, either eight patients were treated for 3-4 weeks. It was concluded that acitretin may provide an alternative treatment in patients with palmoplantar psoriasis.*

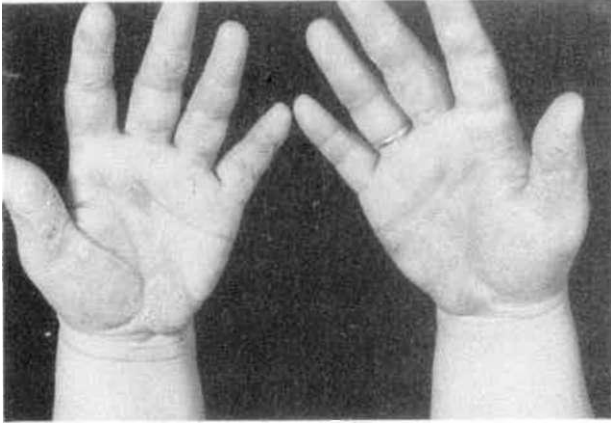
**Key Words:** Palmoplantar psoriasis and acitretin

T Klin Dermatoloji 1996, 1:1-5

(1-4). Paimopantar psöriazis tedaviye oldukça dirençli bir klinik tablodur. Tedavisinde kalsipolriol, topikal kortikosteroidler, antralin, katran, topikal retinoik asit ve bath-PUVA gibi pek çok topikal ajanların yanısıra, retinoidler, metotreksat, siklosporin ve PUVA gibi sistemik tedavi ajanları da tek tek veya kombinasyonlar şeklinde kullanılmaktadır. Asitretin bu sistemik ajanlardan biri olarak psöriazis tedavisinde yerini almıştır (1,5,6). Literatür incelendiğinde yalnızca paimopantar psöriazisi olan hastalarda asitretin kullanımına dair herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır (Burada püstüler paimopantar psöriazisli hastalar kastedilmemektedir). Ancak psöriazis vulgaris tedavisinde etkili bir tedavi olan asitretinin, tedaviye daha dirençli olan paimopantar psöriazisli hastalarda da etkili olup olmadığının gösterilmesi amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

### Metod

Bu çalışma, Cildiye Polikliniğine başvuran 10 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların üçü (%30) katlı.



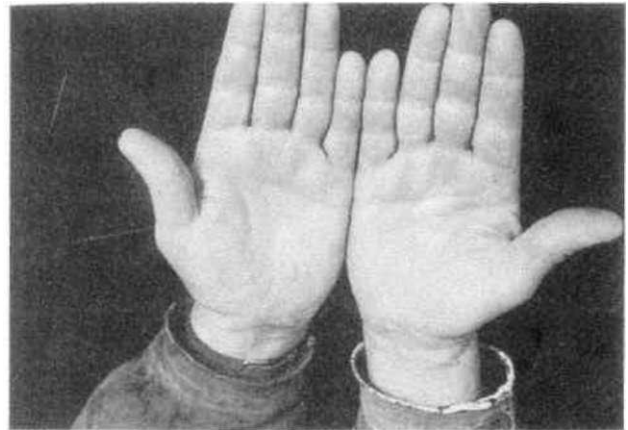
Şekil 1a. Tedavi öncesi klinik görünüm.



Şekil 1b. Asitretinle tedavi sonrası klinik görünüm.



Şekil 2a. Tedavi öncesi klinik görünümü.



Şekil 2b. Asitretinle tedavi sonrası klinik görünümü.

7'si (%,70) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 37.9 olup. yaş aralığı 19-55 yıl idi. Hastaların tanısı, klinik ve histopatolojik olarak konuldu. Histopatolojik tetkikler hastanemiz patoloji laboratuvarında yapıldı. Tedavi dozu ve süresi, ağırlık, klinik tolerans ve klinik sonuçlara göre ayarlandı. Hastalara 0.5-1 mg/gün dozunda asitretin, oral yoldan iki dozda verildi (günlük doz hiçbir hastada 75 mg'ı aşmadı). Tedavi süresi içinde hastaların vazelin dışında, topikal ya da sistemik başka ilaç kullanmalarına izin verilmedi. Hastaların, tedavi öncesinde ve iki haftalık aralarla, tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, AKŞ, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, kolesterol, lipid ve triglisrid değerlerine bakıldı. Tedavi öncesinde hastalara ilaçla ilgili detaylı bilgi verildi, teratojenik etkilerinden bahsedildi ve ilaç kullanma klavuzu imzalatıldı.

Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların PASI skorlamaları yapılarak tedavi öncesi ve tedavi sonrası skorları istatistiksel olarak değerlendirildi. Klinik değişiklikleri gösterebilmek amacıyla hastaların fotoğrafları çekildi (Şekil 1a,b; 2a,b).

### Bulgular

Ortalama 9.6 hafta tedavi edilen 10 hastanın sekizinde klinik iyileşme gözlemlendi. Bunların alısında iyileşmeler oldukça tatmin ediciydi, iki hastada ise kan üpidlerinin yükselmesi sonucu tedavi yanda kesildiğinden klinik iyileşme yeterli değildi. Geriye kalan iki hastada ise tedaviye hiç yanıt alınmadı. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası PASI skorları Tablo 1'de gösterilmektedir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası PASI skorları Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile karşılaştırıldığında

Tablo 1 Hastaların tedavi öncesi ve sonrası PAS skorları

Olun m.	Pası skoru ted. öncesi	PASI skoru ted. sonrası
1	0.8	0.4
2	1.0	0.4
3	0.1	0.2
4	1.2	0.4
5		0.X
6	1.6	1.6
7	2.4	1.5
8	2.8	1.6
9	1.4	1.6
10	^ 1	0.0

Tablo 2. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası PASI skorlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

Dönemler	n	Medyan	Min-inax
Ted. öncesi	10	1.6	0.6-3.2
Ted. sonrası	10	0.6	0.0-1.8

T=d p= 0.05

sonuç istatistiksel açıdan oldukça anlamlıydı (Tablo 2). Hastalardaki en kısa remisyon dönemi 1.5 ay, en uzun remisyon dönemi 4 ay olmak üzere ortalama 2.5 ay idi. Tedavi sırasında hastaların tamamında dudak kuruması, deri kuruması, ekzematöz lezyonlar, burun kanaması gibi deri ve mukozaya ait lokal yan etkilerden bir veya birkaçı gözlemlendi. Ayrıca çok hafif olmakla birlikte bir hastada baş ağrısı, bir hastada baş dönmesi şikayetleri oldu. Hiçbir hasta görülen yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakmadı.

### Tartışma

El içi ve ayak tabanında yerleşen palmoplantar psöriazis tedavisi, bazen çok güçlü gösteren, uzun süreli bir tedavidir. Hastalığın etyolojisinin kesin olarak bilinmemesi, tedavide çok çeşitli topikal ve sistemik ajanların kullanılmasına yol açmaktadır (1). Topikal tedavilerin (topikal steroidler, topikal retinoik asit, keratolitikler, ditranol, bath-PUVA, kalsipotriol vs.) ana dezavantajı kullanılmaya elverişsiz olmalarıdır. Sistemik tedavi ajanlarının ise (Retinoidler, PUVA, siklosporin,

mctotrexate vs.) her birinin ayrı ayrı avantaj ve dezavantajları vardır (1). Bunlar hekim tarafından dikkatlice değerlendirilmeli ve uygun olan alternatif tedavi seçilmelidir. Sistemik tedavilerde mutlaka hasta ile tedavinin doğurabileceği riskler konuşulmalıdır. Bu çalışmadaki 10 hastada, elde bulunan mevcut imkanlar (topikal retinoik asit, keratolitikler ve topikal steroidler) denenmiş, ancak yeterli sonuç alınamayınca, palmoplantar keratodermilerde ve psöriazis vulgariste etkili bir tedavi sağladıklarından yola çıkılarak asitretin tedavisi uygulanmıştır (7-10).

Asitretin, etretinatm aktif bir metaboliti olan serbest bir asittir. Yapılan çalışmalarla asitretin ve etretinatm etkinliği açısından pek önemli bir fark gösterilememiştir (6). Asitretinin etretinata üstünlüğü, yarılanma ömrünün etretinata göre çok daha kısa sürede olmasıdır. Etretinat asitretine göre çok daha lipofiliktir. Bu nedenle adipoz dokuda çok daha fazla depolanır ve yavaş yavaş salınır. Etretinatm yarılanma ömrü 100 gün, asitretinin yarılanma ömrü 2 gündür. Yapılan çalışmalar asitretinin tekrar etretinata esteriliye olabildiğini göstermektedir (11). Bu nedenle doğurgan yaştaki kadınların 2 yıl süreyle etkili bir kontrasepsiyon uygulamaları şarttır. Çünkü etretinat teratojenik bir ilaçtır.

Etretinatm başlıca klinik yararı, psöriazis ve keratinizasyon bozuklukları üzerinedir. Bu etki mekanizmasını, etretinatm keratinize epidermisteki PNL ve lenfositlere yönelik biyolojik aktivitesi oluşturur (1.6.12). Zaten bu çalışmada yola çıkış noktası burasıdır. Zira literatüre bakıldığında asitretinin yalnızca palmoplantar psöriazisli hastalarda kullanımına dair herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır (püstüler palmoplantar psöriazisler dahil edilmemiştir). Keratodermili ve palmoplantar püstülozlu hastalarda yapılan ve başarılı sonuçların alındığı çalışmalar vardır. Palmoplantar keratozlar grubu göz önüne alındığında oldukça iyi klinik iyileşmeler gözlenmiştir (7.9,10). Biz de palmoplantar psöriazisli hastaların zaman zaman keratodermi görünümünde olmasından dolayı klinik iyileşmede bir benzerlik olabileceğimizi düşündük ve o nedenle psöriazis vulgaris değil de (ki o hastalarda ilacın etkinliği zaten gösterilmiştir), yalnızca hiperkeratozik palmoplantar psöriazisli hastalar üzerinde çalıştık.

Psöriazisli hastalarda asitretin ve etretinatia ilgili çalışmalar genellikle psöriazis vulgarisli ve püslüler psöriazisli (palmoplanlar veya generalize) hastalar üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmalarda psöriazisli hastaların etretmat tedavisine verdiği yanıtın düzensiz olduğu görülür. Hastaların yaklaşık ">30"unda lezyonlar tam olarak iyileşse de belirgin iyileşme sağlanan hastaların oram %50 olarak bildirilmektedir aneak nöksler kısa süreler içinde olmakladır (13-15). Bizim çalışmamızda lam olarak iyileşen olgu sayısı bir (%10)'dur. Bu farkın bizim hasialarımızm psöriazis vulgarisli değil de, tedaviye daha dirençli olan palmoplanlar psöriazisli olmasından kaynaklandığı inancındayız. Belirgin iyileşme gösteren hastalarımızın sayısı ise 6 (%60)'dır ve diğer psöriazis vulgarisli hastalardaki literatür bulguları ile uyumludur. Bizim hastalarımızda da nöksler erken dönemde olmuştur. Çalışma, grubumuzdaki iki hastada iyileşme yeterli olmamıştır. Bu hastalardan biri tedavinin yarıda kesilmek zorunda olduğu hastadır. İki hastamızda ise tedavi öncesi ve sonrası PASI skorlarında hiçbir iyileşme olmamış hatta bir hastamızın PASI skorunda hafif bir artma olmuştur. Bu hastalarımızdan daha sonra tekrar detaylı anamnez alındığında ilacı düzgün kullanmadıkları saptanmıştır.

Asitretinin en sık görülen yan etkileri, dudak kuruması, deride kuruma, ekzematöz lezyonlar, burun kanaması, bazen saç dökülmesi gibi mukokutanöz reaksiyonlardır. Retinoid kullanımı kolesterol ve trigliserid düzeylerini artırabilir. Gözlerde, gastrointestinal sistemde, endokrin sistemde, böbreklerde, nöromüsküler sistemde ve psikolojik fonksiyonlarda yan etkiler gözlenebilir. Asitretin ve etretmat teratojeniktir. Uzun süreli kullanımda kemikler de hiperostoz açısından radyolojik olarak değerlendirilmelidir (6,12). Bu çalışmadaki hastaların üç tanesi kadın olup, hastalar teratojenite yönünden uyarılmış, ancak hastalar zaten başka çocuk sahibi olmak istemediklerini ifade etmişlerdir. Hastalarımızın tamamında imkokutanöz yan etkilerden bir veya birkaçı görülmüş ancak 'İnebil' hasla ilaçları kaynaklanan yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakmamıştır. Hastalarımızda ciddi sistemik bir yan etkiye rastlanmamıştır. İki hastada tedavinin dördüncü haftasında İransaminaz ve kan lipid değerlerinde yükseklik olması üzerine tedavi sonlandırılmıştır.

Bu çalışmada ilaç en fazla 10 hafta kullanılmıştır. Hastalarımızın remisyon dönemlerinin çok uzun süreli olmaması, "ilaç daha uzun süre kullanılsa, nöksler daha mı geç olur.'" sorusunu akla getirmektedir. Ancak bu sorulara cevap verebilmek için daha geniş serilere ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma bize palmoplanlar psöriazis tedavisinde asitretinin de yer alabileceğini gösterdi. Ancak ilacın belli riskler taşıması nedeni ile uygun vaka seçimine dikkat edilmesi, dikkatli ve kontrollü kullanılmasına özen gösterilmesi gerekmektedir. İlacın tek başımı kullanıldığında fazla sayıda hastada tam remisyon sağlayamaması, kombine tedavi şekilleriyle daha iyi sonuçlar alınabileceği kanaatini uyandırmıştır. Tedavisi bazen oldukça güçlük gösteren palmoplanlar psöriazis tedavisinde asitretinin; kısa zamanda belirgin iyileşme sağladığı için iyi bir alternatif tedavi olabileceği, diğer tedavi yöntemleri ile kombine edildiğinde daha uzun süreli remisyonlar elde edilebileceği kanaatini uyandırmıştır. Ancak ilaç mutlaka dikkatle kullanılmalı ve hasta belirli aralıklarla gerek laboratuvar ve gerekse klinik yönden mutlaka kontrol edilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Arnold HL, Üdom RB, James WD. Diseases of the skin. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1990: 198-212.
2. Habif TP. Clinical dermatology. 2nd cel. Toronto: The CV Mosby Co, 1990: 143-62.
3. Demis DJ, Dahl MV, Smith LB et al. Clinical dermatology. Philadelphia: Harper and Row Publishers. 1987: 1-23.
4. Harvey B. Psoriasis. In: Rook A, Wilkinson DS, libling F.Ki. Textbook of dermatology. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1986: 1469-53.3.
5. Lauharanta J, Geiger JM. A double blind comparison of asitretin and etretinate in combination with bath PDVA in the treatment of the extensive psoriasis. Br J Dermatol 1990; 123 Suppl: 37-42.
6. Peek GL, DiGiovanna JJ. Retinoids. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KT eds. Dermatology in general medicine. 4th ed. New York: McGrawHill Inc. 1995: 2888-908.
7. Nazzaro V, Blanchel-Bardon C, Mimos C, Revuz J et al. Papillon Lefevre syndrome. Litrastructural study and successful treatment with asitretin. Arch Dermatol 1988; 124:533-9.
8. Kingstone IT'. Matt L11, Lowe N'J. Gtretin therapy lor severe psoriasis. Arch Dermatol 1987: 123:55-8.

9. Arihur HA. Brod ISA. Ranter ( i R. Palmoplanar keratoder-  
ilia associated will) clerinatopatlia pigmentosa reticularis:  
siieccessful li'catmeni with etretinate. Inl J Dermatol 1995;  
54(9):645-6.
- 10.I.assus A, (leiger JXL Aeilretin and etretinate in the treat-  
ment of palmoplanar pustulosis: a double-blind compara-  
tive trial. Br J Dermatol 1988; 1 19:755-9.
- 11.Wiegand UW. Jensen UK. Pharmacokinetics ofacitretin in  
Inlllums. In Saurat .III ed. Retinoids. 10 years on. Basel:  
Karger. 1991: 192-205.
- 12.Eken A, Pınar Can S. Soyuer I). Dermatoloji 'tie klinik ve  
laboratuar takip gerektiren ilaçlar. Kayseri: Lrcıyes Üniver-  
sitesi Yayınlan. 1983: 5-18.
- 13.Ehniann CW. Vorhees JJ. Internationa! studies of the ef'lici-  
acy of etretinate in the treatment of psoriasis. J Am Acad  
Dermatol 1982: 6:692-6.
- 14.Ellis C'N. Voorhee JJ. Etretinate therapy. J Am Acad  
Dermatol 1987; 123:471-5.
- 15.Kingston T. Matt L, Lowe N. Etretinate therapy lor severe  
psoriasis. Arch Dermatol 1987; 123:55-8.