

PSORİASİS'TE SİKLOSPORİN-A

Dr. Neslihan ŞENDUR*

* S.Ü.T.F.

ÖZET

Psoriasis; epidermal hücre proliferasyonu ile karakterize, kronik enflamatuar bir hastalıktır. Yapılan son araştırmalar da psoriasisin hücre sel immün yanıtındaki bir anomaliden sonra ortaya çıkabileceği fikri yoğunluk kazanmaktadır. Özellikle T hücre fonksiyon bozukluklarının patogene zde önemli bir yeri olduğu ileri sürülmektedir.

T Lenfosit fonksiyonlarına selektiviteleri bilinen, hem keratonisitler hemde kronik enflamatuar hücrelere etkili bir immunsupresif olan Siklosporin-A psoriasis tedavisinde artan bir sıklıkla kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler : Psoriasis, Cyclosporin-A

GİRİŞ

Psoriasis çok eski yıllardan beri var olan etyolojisi ve tedavisi konusunda uzun araştırmalara hedef olan bir hastalıktır.

Eritemli, skuamlı papül ve plaklarla karakterize, enflamatuar, kronik seyirli bir dermatozdur (1).

Dünyanın her yerinde rastlanan hastalık ensık beyaz ırkta görülür. Prevalansı %0,1 - 3,0 ortalama başlangıç yaşı 27 dir. HLA B13 ve HLA B17 tüm dünyada psoriasisde en sık rastlanan doku antijenleridir (1,2,3).

Günümüzde psoriasisin epidermal hücre proliferasyonu ile karakterize, kronik herediter bir hastalık olduğu kabul edilmektedir (1,2,3). Diğer hastalıklarda olduğu gibi psoriasis tedavisinde ideal yöntemin saptanması hastalıktaki defektin nereden kaynaklandığını bilmekle mümkündür. Bugün psoriasisde defektin kaynağı tam olarak bilinmemekle

SUMMARY

Cyclosporin-A Treatment in Psoriasis

Psoriasis is chronic and inflammatory diseases which characterised with epidermal cell proliferation.

There is a common opinion about etiology of psoriasis which is explained with faulty immunological respons of cells.

It is emphasised that impaired T cell function is responsible of pathogenesis of the diseases.

It has known that cyclosporin-A is immunosupresif and has selective efficacy on keratinocysts and chronic inflammatory cells. By this reason in recent years it has begun to use cyclosporin-A, more frequently to cure psoriatic patients.

Keywords : Cyclosporin-A, Psoriasis

birlikte hücre kinetiği çalışmalarının sonucu olarak uygulanan tedavilerin çoğu epidermal hücrelerin çoğalmasını durdurmaya yöneliktir. —

Psoriasisin bugünkü tedavisindeki amaç, hastalığı lokalize deri lezyonları düzeyinde kontrol altında tutmak ve klinik şekle en uygun ilaç ve yöntemlerle uzun remisyonlar sağlıyabilmektir.

Yapılan son araştırmalarla psoriasisin hücre sel immün yanıtındaki bir anomaliden sonra ortaya çıkabileceği üzerinde durulmaktadır. Özellikle T hücre fonksiyon bozukluklarının patogene zde önemli bir yeri olduğu ileri sürülmektedir (4,5,6).

T Lenfosit fonksiyonlarına selektivitesi bilinen hem keratonisitler hemde kronik enflamatuar hücrelere etkili bir immunsupresif olan siklosporin -A psoriasis tedavisinde artan bir sıklıkla kullanılmaya başlamıştır (4,6,7,8,9,10,11).

Siklosporin-A aslında anti fungal etkili bir man-

tar metabolitidir. 11 amino asitten oluşan siklik polipeptid yapısında immunosupresif bir ajandır. Toly-pocladium inflatum gams isimli mantarın metaboliti olarak elde edilir (12,13).

İlk kez 1972 de Borel tarafından fark edilen siklosporin, 1976 yılında Calne tarafından klinikte transplant rejeksiyonun engellenmesi amacıyla kullanılmıştır (14,15). Bundan sonra Siklosporin-A hem organ transplantasyonunda hemde immunolojik olduğu düşünülen hastalıkların tedavisinde yaygın bir kullanım bulmuştur (12).

Dermatolojide; Psoriasis Alopesi areata, Behçet hastalığı, Atopik dermatit, Pyoderma gangrenosum ve Lichen Plan da tekbaşına Dermatomyozit, Polimiyozit, Sistemik lupus eritematouzus, Pemfigus ve Pemfigoid te diğer immunosupresiflerle birlikte kullanıldığında etkili olduğu bildirilmiştir (16,17).

İlaç; oral, intravenöz, intramusküler, intralezyonel, lokal olarak uygulanabilmektedir.

Oral kullanım sonrası özellikle terminal ileum olmak üzere gastro intestinal traktustan değişik derecelerde emilir. Maksimum plazma konsantrasyonuna 3-4 saatte ulaşır. Serumda yarı ömrü 17-40 saat olup, emilimi yiyecekten etkilenmez. Kanda % 50 si eritrositlere, % 5-10'u lenfositlere geri kalanının çoğu lipoproteinlere bağlanır. Lipofilik olduğu için yağ dokusunda konsantre olur. Karaciğer, pankreas, dalak, böbrekler, adrenaller ve lenf bezlerinde konsantrasyonu serum konsantrasyonundan çok daha fazladır. Plasentaya geçerek amniyon sıvısında bulunur, anne sütüne geçer (4).

Oral olarak alınan dozun yaklaşık %40'ı emilir. Bunun % 25'i Karaciğerden ilk geçişte elimine olur. Sonuçta oral olarak alınan Siklosporinin biyo yararlanımı % 30 dur. Siklosporin safra ile atılır, enterohepatik dolaşıma önemli ölçüde katılır (4).

Siklosporinin esas etkisi hücre sel immün yanıt üzerinedir. Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte yardımcı T hücrelerinin aktivasyonu erken bir basamakta inhibe olmaktadır. Siklosporin-A hücre içinde Siklofilin adı verilen bir proteine bağlanır. Kromozomların özel bir bölgesine etkileyerek lenfokin yapımında görev alan mRNA sentezini önler ve T Lenfosit proliferasyonunu direkt olarak inhibe eder. Ayrıca Langerhans hücrelerinin T lenfositlere antijen sunma yeteneğini azaltır. Bunların

sonucunda aktive olmuş T hücrelerinden gamma interferon ve diğer sitokinlerin salınımını azaltır (7, 12, 14, 16).

Siklosporin kullanan psoriasisli hastalarda gamma interferonunun azalmasına bağlı olarak yada siklosporinin epidermadaki keratinositlere direkt etkisi nedeniyle psoriatik keratinositlerde HLA-DR pozitifliğinde hızlı bir azalma kaydedilmiştir (17, 18, 19, 20, 21).

Siklosporin-A makrofaj ve granülositlerin fagositoz, kemotaksis ve monokin salgılanması gibi fonksiyonları etkilemez. Bu nedenle diğer immunosupresif ajanlara göre daha selektif etkilidir. Yukarıda belirtilen bu etkiler hızla gelişir, doza bağımlıdır ve ilaç kesildiğinde geri döner. Yan etkileri: İlacın dozunu düşürmekle gerileyen hepatotoksisite, nefrotoksisite, hipertansiyondur (9, 22, 23, 25).

Siklosporin-A kullanımı sırasında gelişen karaciğer toksisitesi bilirubin, transaminaz ve alkalin fosfataz yüksekliği ile karakterize olup, genellikle doz düşürülmesine iyi yanıt verir (22, 23, 24).

Siklosporin kullanımı ile birlikte malign tümör gelişim sıklığı artabilir. Gelişen tümörler genellikle lenfoma ve Epstein Barr virüs enfeksiyonuna eşlik eden diğer lenfoproliferatif hastalıklardır, tedavi komplikasyonu olarak gelişen malignansiler siklosporin-A'nın kesilmesi ile genellikle iyileşme veya gerileme şeklinde yanıt verirler (22, 23, 24, 25, 26).

Siklosporin-A tedavisi sırasında muhtemelen faktör 8, antitrombin 3 ve protein C artışına bağlı olmak üzere tromboembolik komplikasyonlar gözlenebilir. Bildirilen diğer yan etkiler arasında hirsutismus, akne, hiperglisemi, yüzde kızarma, ateş, memede duyarlılık, hidradenit ve hiperlipidemi yer almaktadır (4, 24).

Literatürler gözden geçirildiğinde psoriasisde siklosporin tedavisine başlama dozunu 3-4 mg/kg/gün olduğu görülür. Tek doz halinde veya günlük doz ikiye bölünerek verilebilir. Günlük doz 5 mg/kg'ı aşmamalıdır. Tedavi boyunca kan basıncı ve serum kreatinin düzeyi kontrol edilmelidir. Çükü ilacın en önemli yan etkisi nefrotoksik etkidir. Serum kreatinin düzeyi normalin % 30'unun üzerine çıkarsa doz düşürülmeli yada ilaç kesilmelidir (4, 6, 8, 9, 26, 27).

Literatür araştırmaları Siklosporin-A tedavisinin özellikle oral olarak kullanılan Metotreksate, Etretinate, PUVA ve Dapson'a cevap vermeyen olgularda bir alternatif oluşturabileceğini göstermektedir. Ancak tedavi sırasında oluşabilecek yan etkilerin kesin olarak saptanması ve önlemlerinin alınması, idame tedavinin kesin bir pr-

tokole bağlanması ve yan etkileri azaltmak amacıyla oral veya topikal başka antipsoriatiklerle verilebilme çarelerinin araştırılması gerekir.

Bu şartlar sağlandığı taktirde dikkatli kullanım ve hasta takibi yapılarak psoriasis tedavisinde Siklosporin-A'nın rahatlıkla kullanılabileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Abel E. A., Farber E. M: Psoriasis Clinical dermatology, eds: Demis D.J. 14. Baskı Hp. İladelfia, Herper and R OW Publisher, 1987, unit: 1-28.
2. Domonkos AN., Arnod H.L, Odom R.B: Psoriasis Andrew's Disease of the Skin. 7. Baskı Hp. iladelphia, WB Saunders Co., 1982, 223-243.
3. Lever WF: Histopathology of the Skin, Philadelphia, (P. Lippincott) Co., 1983, 139-147.
4. Erboz S?, ztrk G., Henmati H: Psoriasis'de Siklosporin-A kullanımı. X. Prof. Dr. Lütfü Tat Simpozyumu, Ankara, 192, 553-565.
5. Tzn B., Kotođyan A: Psoriasis'de immun sistem ve siklosporin, Deri Hast. ve Frengi Arř. 1991; 25 (3), 169-174.
6. Or N., Korabay Y., řahin M.: Psoriasis'de Siklosporin Tedavisi. IX. Prof. Dr. Lütfü Tat Simpozyumu, Ankara, 1990, 239-245.
7. Khondk L., Krane J.F., Ashinoff R: Cyclosporine in Psoriasis, Treatment Arch. Dermatol. 1991, 1172-1179.
8. Goodman M., White G., Mc Cormick A; et all: Cyclosporine Therapy for Psoriasis: A Cell Cycle derived dosing Schedule, Journal of the American Academy of Dermatology. 192, 594-598.
9. Cimitan A., Fantini F., Gianetti A: Clinical trial with Cyclosporin A. Acta Dem. Venereol Suppl. (Stockh), 1989, 159-162.
10. Ellis LN., Gorsulowsky D.C., Hamilton T.A et all: Cyclosporine improves Psoriasis ina double blind study. JAMA, 1986, 256: 3110-6.
11. Joost T.V., Bos J.D., Heule F et all: low-dose Cyclosporin-A in severe Psoriasis a doubleblind study. Br. J. Dermatol 1988, 118: 183-190.
12. Thompson A.W., Neild G.H: Cyclosporin: Transplantasyon dışında kullanım. The Lancet, 191, 22-23.
13. Van Hooff J.P., Leuimissen RML; et all: Cyclosporine and Psoriasis. Lancet 1985, 1: 335.
14. Urabe A., Nakayama J., Tenao H., Hori Y.: Increacet binding sites of dansylated Cyclosporin A in Psoriatic epidermis grafted onto nude mice during cyclosporin A treatment E.J. D., 1991, 1: 61-64.
15. Borel J.F.: Mechanism of Action and Relation for Cyclosporin A in Psoriasis. Br. J. Dermatol. 1990, 360: 5-12.
16. Fradin M.S., Ellis C.N., Voorhess J.J.: Efficacay of Cyclosporin A in Psoriasis: A summary of the United States experience. Br. j. Dermatol, 1990, 360, 21-25.
17. Henle F.: Cyclosporin A in the treatment of Psoriasis. EJD. 1991, 1: 65-66.
18. Nickoloff B.J., Fisher G.J., Mitra R.S., Voorhees J.J: Additive and synergistic antiproliferative effects of Cyclosporin A and gama Interferon n Cultired human keratinocytes. Am J. Pathol., 1988, 131: 12-18.
19. Urabe A., Kanitakis J., Viac J., Thivolet J.: Cyclosporin A inhibits directly in vivo keratinocyte proliferation of living human skin., J. Invest Dermatol 1989, 9: 755-757.
20. Sharpe G.R., 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.
21. Kanitakis J., Thivolet J.: Cyclosporin: an Imunosuppressant affecteng epithelial cell proliferation. Arch. Dermatol. 1990, 126: 369-375.
22. Krupp P., Monka C.: Side-effect profile of Cyclosporin A in patients treated for Psoriasis. Br. j. Dermatol. 1990, 122: 57-69.
23. Feutren G., Abeywiekrama K., Friend D., et all: Renal function and blood pressure in Psoriatic petients treated with Cyclosporin A. Br. J. Dermatol. 1990, 122: 57-69.
24. Ballantyne C.M., Podet E.J., Patsch WP, et all: Effects of Cyclosporine therapy on plasma Lipoprotein Levels. JAMA, 1989, 262: 53-6.
25. Powles A. V., Camichael D., Hulme B? et all: Renal function after long-term Low-dose Cyclosporin for Psoriasis. Br. J. Dermatol. 1990, 122: 665-9.
26. Stiller M.J., Pak G.H., Kenny C. et all. Elevation of fasting serum Lipids in patients treated with low-dose Cyclosporine for severe plaque-type psoriasis. J. Am. Acad Dermatol. 1992, 27: 434-8.
27. Khondke L., Krane J.F. et all: Cyclosporin in Psoriasis treatment. Arch. Dermatol. 1991, (127): 1172-1179.