

DÜŞÜK KONSANTRASYONDA DITHRANOL İLE PSORIASİSİN KISA SÜRE - UYGULAMALI TOPIK TEDAVİSİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Canan ÖZKAYA

T. C.	
DİCLE ÜNİVERSİTESİ	
KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	0039723
Tasnif No.	616.526
	ÖZK
	1986

39723

İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa

1- İÇİNDEKİLER	
2- ÖNSÖZ	1
3- GİRİŞ	2
4- TARİHÇE ve EPİDEMİYOLOJİ	4
5- ETYOLOJİ ve PATOJENEZ	7
6- HİSTOPATOLOJİ	13
7- TEDAVİ	17
8- DÜŞÜK KONSANTRASYONDA DİTHRANOL ile PSORİASİSİN KISA SÜRE- UYGULAMALI(dakika) TOPİK TEDAVİSİ	26
9- MATERYAL ve METOD	35
10- BULGULAR	38
11- TARTIŞMA	43
12- SONUÇLAR	46
13- ÖZET	49
14- KAYNAKLAR	50

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde ve tezimin yürütülmesinde değerli katkılarını esirgemiyen Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesindeki hocalarıma, Fakültemizin Dermatoloji Kliniğine rotasyona gelen İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp ve İstanbul Tıp Fakültesi ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı hocalarıma, ayrıca tezimin hazırlanmasında destek ve yardımlarını gördüğüm kliniğimizdeki doktor arkadaşlarıma içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Canan ÖZKAYA

GİRİŞ

Dermatologları yakından ilgilendiren, dikkatlerini uzun süre üzerinde odaklandıran ve bu ilgiyi bugün de aynı yoğunlukta sürdüren psoriasisin geçmişi, milattan öncesine kadar uzanır.

Hipokrates zamanından beri bilinmesine rağmen, tanınmasına ilişkin ilk akademik yaklaşım 1808 de İngiliz hekim Robert Willan tarafından yapılmıştır (23). Hatta literatür kaynaklar, kutsal kitap Tevratta psoriasisle ilgili ifadelere rastlandığını nakletmektedirler (23).

Kronik bir deri hastalığı olan psoriasis, halk arasında "Sedef Hastalığı" olarak bilinir. İnsan vücudunun değişik yerlerinde dışa açık olarak lokalize olduğu için insanlardaki doğal görünümü ve güzelliği bozan çirkin bir tablo ortaya koyar.

Günümüz insanı özellikle dış görünüşüne özel önem verdiği için bu hastalık onu korkutmuştur. Kişiyi plaj, hamam yahut sportif faaliyetlerin yapıldığı alanlarda soyunmamak yahut görünmemek gibi psikozlara sokmuş ve bu yüzden onda bir takım somato-psişik defektlere neden olmuştur. Psoriasis, aslında ne bulaşıcıdır ne de öldürücüdür. Ancak insanı çirkinleştirdiği bir gerçektir. Böylece, kişi eğer psikolojik ve mantalite olarak yeterince sağlıklı değilse, kendisini çevresinden soyutlar ve giderek beklenmedik bir takım psikolojik bozukluklar geliştirir. Bu da kişinin hekim ve hastahane ile tekrar karşı karşıya gelmesi sonucunu doğurur.

Psoriasisin etyolojisi, bilim adamlarının tüm uğraşlarına rağmen aydınlanamamıştır. O halde etyolojisi karanlık kalmış bir hastalığın tedavisi de o oranda zor olacaktır.

Psoriasisin kesin tedavisinin şimdiye kadar yapılamadığı doğrudur. Ancak bu, tedavinin hiç bir zaman yapılamıyacağı ve bu konuda hiç mesafe katedilemediği anlamına gelmez. Psoriasis tedavisine yönelik çalışmalar bir takım değişik faktörler kriter alınarak yapılmakta ve kimi zaman iyimser sonuçlar da alınabilmektedir. Bir bakıma tedavide amaç, provoke edici faktörleri yok etmek ve hastayı olanaklar içinde en güvenli ve en etkin tedavi yöntemleriyle uzun süre remisyonda tutmaktır.

Biz, bu çalışmamıza 'Düşük Konsantrasyonda Dithranolun, Psoriasisde Kısa-süre uygulamalı (dakika) Topik Tedavisi' ni konu olarak aldık.

Konumuz aslında psoriasisin değişik bir çok tedavi yöntemlerinden biridir.

Ancak belirttiğimiz gibi 'düşük konsantrasyonda bir doz kullanarak' (% 0.5 - % 1) ve topik kortikosteroidle karşılaştırarak konuya farklı bir yaklaşımla eğildik. Bu yöntem ülkemizde az kullanılmasına rağmen hastalarımızı hastahaneye yatırmadan 10 - 20 dakikalık pratik uygulamalarla 4 hafta içinde iyi sonuçlar elde ettik.

Psoriasisle ilgili bazı tedavi yöntemlerini inceleyip literatür bilgiler verdikten sonra, konumuzu tedavi bölümünün sonunda incelemeye çalıştık.

TARİHÇE ve EPİDEMİYOLOJİ

Dermatoloji biliminde sözü en çok edilen bir hastalık olduğu için özgeçmişine ve epidemiyolojisine ilişkin bilgi vermeden önce psoriasisın tanımını yapmayı uygun buluyoruz.

Psoriasisın, genel anlamda kronik bir deri hastalığı olduğunu ve halk arasında 'Sedef Hastalığı' olarak bilindiğini söylemiştik. Ayrıntılı bir tanımını yapmak gerekirse: Psoriasis, eritemli, sedefi-beyaz renkte yahut kurşunimsi üst üste binmiş ince levhalı pullarla kaplı, yuvarlak halkavi görünüm arzeden, keskin sınırlı, değişik boyutta kuru, zamanla nüksedebilen yaygın, inflamatuvar bir deri hastalığıdır.

Dermatoloji ile ilgili kaynaklar bu hastalığın M.Ö. 5. yüzyıla kadar uzanan bir geçmişe sahip olduğunu söylemektedirler (70).

Hipokrates, Celcus ve Galeneus tarafından bilinmekle beraber ilk tanımın Celcus tarafından yapıldığı sanılmaktadır (15, 56). Ancak psoriasis gerçek kimliğini ve tanımını 1808 de İngiliz hekim Robert Willan ile kazanmıştır (23). Robert Willan'a göre psoriasis bu tarihe kadar lepra, sifiliz ve diğer deri hastalıkları ile karıştırılmıştır. Hatta kutsal kitap Tevrat'ta 'piskirli' olarak adlandırılan lepralı kişilerin psoriasis illetine tutulmuş olduklarına dair ifadelerle rastlanmıştır (23). Hastalığın etyolojisi ve patojenesi hala karanlık olmasına rağmen spesifik klinik ve laboratuvar özelliklerine ilişkin bir hayli bilgi edinilmiştir.

Hastalığın genetik ve çevresel faktörlerle kalıtsal geçişli olduğu konusunda bir çok dermatolojist birleşmiştir. Her ne

kadar kalıtsal geçiş Őekli tam olarak açıklanmamışsa da, insan özellikle ikiz genetikleri üzerinde son çalışmalar çok faktörlü kalıtsal geçiş hipotezini desteklemektedir (24).

Psoriasis, gerek kadınlarda gerekse erkeklerde eşit oranda rastlanan bir hastalıktır. A.B.D. de 5600 hasta üzerinde yapılan geniş çaplı bir araştırma, hastalığın başlangıcının ortalama 27.8 yaş civarında olduğunu ortaya koymuştur. Bu grup hastanın % 35 inde, başlangıcın 20 yaşından önce olduğu ayrıca tespit edilmiştir. Hastalığa önceleri yeni doğan çocuklarda nadiren rastlandėı kabul edilmesine karşın, son araştırmalar hastaların % 2 sinde ilk iki yıl içinde görüldüğünü ortaya koymuştur(24). Genetik ve çevresel faktörler hastalığın klinik görünümünü etkilediklerinden farklı etnik gruplarda ve dünyanın farklı yerleşim bölgelerinde psoriasis, sürekli değişkenlik göstermiştir. Daha da tesi, Veri toplama yöntemleri değişik çalışmalarda değişik bulgular vermiş, ve bu da konuya ilişkin değişik açıklamalar ortaya koymuştur. Aslında bu konudaki veriler sınırlı olduğundan psoriasisin, toplumlardaki gerçek yaygınlığını ve sıklığını anlamak son derece zordur. Bununla beraber, bazı değerlendirmeler sonucu bu sıklığın % 0.1 ile % 3 arasında olduğu anlaşılmıştır. Örneğin A.B.D. de hastalık yaygınlığı tüm yaş grupları arasında % 1 - 2 olarak hesaplanmıştır(25). Başka oranlar vermek gerekirse: Jane ve Crawford bir grupta % 6 olarak bulurken, yaş ve cinsiyetin sınırlı olduğu bir grupta askerler arasında yapılan araştırmada bu oranı % 0.27 olarak bulmuşlardır(15). Domonkos bu sıklığı % 0.25- % 1.5 olarak tespit etmiştir (19).

Dağılım ırklara göre de farklılıklar gösterir. Örneğin siyah ırka göre beyazlarda bu oran daha yüksektir. İşkandinav l-

kelerinde yapılan bir araştırmada bu oran % 1.4 (36), bir diğerk araştırmada % 2.8 olarak bulunmuştur(51). Kuzey ve Güney Amerikanyerlilerinde bu hastalığa az oranda rastlanmasının nedeni muhtemelen bu toplumlardaki insanların aynı soydan gelmiş olabilecekleri teorisine uygun düşer, bu da daha önce sözünü ettiğimiz genetik faktörlerin rolünü kuvvetlendirmektedir(43).Doğu Afrika ülkelerine göre bu oran batı Afrika ülkelerinde daha düşüktür(52). Domonkos Amerika Kızıl Derililerinde ve Fiji yerlilerinde psoriasisise hemen hemen hiç rastlanmadığını kaydetmiştir (19). Avrupa'da Baker ve Wilkinson'nun yaptıkları araştırmalarda, psoriasis oranı % 3-7 olarak bulunmuştur (7). O. Lav, "Hastalarda psoriasisli oranı" adlı yazısındaki değerlendirmelerinde, İ.Tıp Fak. Deri Hastalıkları Kliniğinde 1957 - 1969 yılları arasında yaptığı araştırmada, psoriasisli oranını % 2.3 olarak saptamıştır(47).

Psoriasisin yaygınlığı ve sıklığı ile ilgili bir başka araştırma, E.H. Aydemir ve arkadaşlarının İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji ve Frengi Kürsüsünde 1967 -1979 yılları arasındaki poliklinik kayıtlarını tarayarak buldukları sonuçlardır. Aydemir ve arkadaşlarının ortaya çıkardıkları bilgilere göre 1967-1979 yılları arasında adı geçen kliniğe 110.292 hasta başvurmuş ve bu hastalardan 1468 inin(% 1.33) psoriasisli olduğu saptanmıştır(5).Yine bu ęalıřmadaki kontrollü karşılaştırmalarda 0 - 6 yaşlarda azalma görölmüş ve 7 - 14 ve 65.. gruplarında gözlenen artma ise anlamlı bulunmuştur(P < 0.001).

ETYOLOJİ ve PATOJENEZ

Epidemiyolojik,diagnostik ve tedavi yöntemleri açısından psoriasisle ilgili bir hayli bilgilere sahip olmamıza rağmen etyolojisine ilişkin bilgilerimiz yeterli değildir. 'etyoloji' yi hastalıkların sebepleri bilimi olarak aldığımıza göre, psoriasisin sebepleri ve ortaya nasıl çıktığı bir türlü açıklanamamış, araştırmalar sonucu çoğu zaman genellemelerden kurtulunamamış ve hastalık 'nedeni bilinmiyen' vasfını inatla sürdürmüştür.

Ne var ki hastalığın peşi bırakılmamış, gerek teorik gerekse deneysel çalışmalar sonucu ortaya çıkış nedenlerine yaklaşılmaya çalışılmış ve bu konuda yeterli olmasa da bir hayli bilgi edinilmeye çalışılmıştır.

Bütün bu olumsuzluklara rağmen hastalığın etyolojisine ilişkin ileri sürülen görüşler ve yapılan değerli çalışmalar vardır.

Genel bir belirleme yapmak gerekirse, psoriasisin ortaya çıkış nedeni: Kalıtsal (3, 59), stres ve psiko-somatik (3, 7, 8, 19, 59), travma, fokal enfeksiyon odakları, viral ve parazitik enfeksiyonlar, sifiliz ve tüberküloz gibi kronik enfeksiyonlar ile (3, 40), endokriner, metabolik (3, 59) faktörlerle dayandırılmıştır. Hatta Otoimmün mekanizmanın etkili olabileceği düşüncesiyle bu konudaki araştırmalara son zamanlarda ağırlık verilmiştir(60, 13, 15, 58, 66, 77, 84). Bu görüşlerden en çok taraf bulanın genetik görüş faktörü olduğuna inanılmıştır. Psoriasisin etyolojisine etken olan faktörleri önem sırasına göre incelemekte fayda vardır.

Genetik Faktörü (Kalıtsal Geçiş Faktörü) :

Son bir kaç yılda genetik, immünolojik, biyokimyasal ve kinetik tekniklerden yararlanılarak psoriasisın anlaşılmasına ilişkin umut verici gelişmeler kaydedilmiştir.

İnsan tetkiklerindeki soy analizinde ve ikiz çalışmalarda genetik faktörü(predispozisyon) uzun süreden beri üzerinde durulması gereken önemli bir konu olagelmıştır. Almanya'nın Wurzburg çevresinde 75 yıllık süreyi kapsayan çalışmalardan edinilen bulgular, psoriasisın % 80 kalıtsal geçiş görünümler arz ettiğini ortaya koymuştur(38). Yapılan muhtelif çalışmalar. anne ve babası psoriasisli olan kişilerde görülen psoriasis vakası, psoriasisli olmayan anne ve babadan gelenlerden 3 kat daha fazla olduğunu göstermiştir(38, 76). Burada gen faktörünün rolü açıkça belirtilmek istenmektedir. Geçişin cinsiyetle sınırlı olduğu yahut sexle bağlantılı olabileceğine dair yeterli kanıt bulunamamıştır. 9 psoriasisli çiftlerdeki evlenme vakalarında 33 çocuğun 21 inde psoriasis görülmüştür(53). Psoriasis genetik olarak taşıyan aileler Mendel Kanunlarında olduğu gibi kalıtsal geçiş sergiledikleri görülmüştür(1, 33, 73, 86).

Muhtelif genetik belirleyici sistemlerin(lökosit,histokompabilite antijenleri, kırmızı kan hücreleri, serum ve kan hücrelerindeki enzimler, serum proteinleri ve salyada görülen bileşimler) psoriasisle ilişkili oldukları ileri sürülmüştür(28).

Yakın zamana kadar çalışmalarda, psoriasisin, HLA, B-13, BW-371 ve BW-16 antijenlerini sık taşıdığı görülmüştür. Kalıtımla geçen hastalığın kendisi değil predispozisyon olduğu gösterilmiştir. Yaşam süresi içinde herhangi bir zamanda provoke edi-

ci etkilerle hastalığın başladığı kabul edilmiştir(83). Son yıllarda kromozom 6 da yerleşik HLA antijenlerine önemli ölçüde dikkat çekilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda HLA, B-13 ve BW-17 antijenlerinin psoriasislielerde fazlalaştığı, buna karşılık HLA, B-7 ve B-8 in azaldığı görülmüştür(31). Şiddetli psoriasis, HLA, BW-16 ve BW-17 antijenli hastalarda bulunmuş ve başlangıç yaşının HLA ve BW-17 li hastalarda, BW-16 li hastalara nazaran daha erken olduğu tespit edilmiştir.

B-13 ve BW-17 antijenlerinin psoriasisle çok kuvvetli pozitif ilişki halinde oldukları 1972 de A.B.D. de, daha sonra başka ülkelerde yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. Bazı otörler "Eğer kişi HLA antijeni taşıyorsa, psoriasisin geliştireceği riski" değişik şekilde değerlendirmişler. Örneğin bu risk California da BW-17 için 6, İsveç de BW-13 ve BW-17 için 13 kez olarak bildirilmiştir(50). Bir ailede, psoriasisli büyük babadan A-10 / BW-17 haplo tip antijen taşıyanlarda psoriasis geliştiği bunu taşımayanlarda gelişmediği ayrıca, başka aile çalışmalarında psoriasis eğilimi gösteren locusun, HLA bölgesine yakın kromozom 6 üzerinde olduğu fikrini desteklediği rapor edilmiştir. İsveç dermatologları bu çalışmaları kırmızı kan hücreleri, serum protein, kan enzimleri ve tükürük bezi salgılarındaki bileşimlere yönelik olarak genişletmişlerdir(50,10). Pozitif ilişkiler Lewis kan grubunda Le (a-b-) olarak bulunmuştur. M N Ss sisteminde, homozigot SS de fazlalaşma ve heterozigot Ss azalma tespit edilmiş ve bazı klinik parametrelerin buna bağlı olduğu anlaşılmıştır. Duffy, psoriasisin geç başlamasını(20 yaşından sonra) ve hastalığın devamını kırmızı kan hücre grubu (a + b - ile ilişkili bulmuştur. Ayrıca

verilerin öneminin değerlendirilmesinde etnik farklılıkların gözden uzak tutulmamasına dikkati çeker. Örneğin B-13, BW-16 yahut BW-17 antijen insidansı, Japon psoriasisli hastalarda yüksek olmamasına karşın, A-1 ve BW-17 antijen insidansında yükseklik tespit edilmiştir. Bununla beraber, psoriasisin bu antijenlerden herhangi birinin yokluğunda ortaya çıktığı gerçeğine dikkat çekilmiştir(78, 79), Tüm bu bulgular, her ne kadar psoriasisin poligenik bir hastalık olduğunu destekliyorsa da, daha önce belirttiğimiz gibi, hastalığın en az 4 değişik HLA antijeni ile ilgili olduğu anlaşılmıştır. Bunlar, BW-17, B-13, BW-16 ve BW-371 antijenleridir. Bu antijenler dünyanın farklı yerleşim bölgelerinde farklı tablolar sergilemişlerdir. Örneğin, B-13 veya BW-17 taşıyan kişinin psoriasis geliştirme riskinin 5 kez daha fazla olduğu tespit edilmiştir. B-27 HLA'nın pustular psoriasisde görülebileceği halbuki B-13 ve B-17 antijenlerinin guttat ve eritrodermik psoriasisde fazlalaştıkları görülmüştür. Farber, psoriasisde eksik keratinizasyon sürecinde anormal bir nükleoprotein metabolizmasının söz konusu olduğunu ileri sürmüş; stratum korneumda serbest aminoasitlerin düşük olduğunu, DNA ve RNA'nın biriktiğini, pentose, purines, uracil ve organik fosfatların arttığını rapor etmiştir(20).

Psiko-somatik Faktör :

Psiko-somatik mekanizmanın, hastalığın etyolojisinde önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Gerek genetik predispozisyonlu ve gerekse genetik predispozisyonu olmayan kişilerde psikik faktörler hastalığı başlatabildiği gibi, daha önceden var olan klinik tabloyu da alevlendirebilmektedir(83). Aydemir ve arkadaş-

larının bildirdiklerine göre 1978 yılında Koptagel ve Nemlioğlu'nun 81 dermatolojik olgu üzerinde yaptıkları psiko-somatik inceleme sonucunda araştırmaya alınan 23 psoriasisli hastada 'sosyal çevre ile ilişkiden korku ve kaçınma, simgesel olarak çevresini dışa karşı koruyup dikenli tellerle çevirme' gibi bir anlam bulunmuştur(45).

Travma Faktörü :

Bazı faktörler asıl neden olmamakla birlikte önemli provoke edici niteliğe sahiptirler. Bunlardan biri de travmadır. Travma kimyasal veya fiziksel olabilir. Aktif psoriasisli bir hastada deneysel olarak uygulanan travma ile travma alanında 10 - 20 gün içinde tipik psoriasis lezyonları ortaya çıkar ki bu olaya 'Koebner fenomeni' yahut 'İsomorfik response' adı verilmiştir(83). Bundan başka peçete yahut çocuk bezi travması psoriasisini provoke edebildiği gibi, operasyonel insizyon gibi faktörler de travma niteliği taşıdığından psoriasis görülebilir. İlaç döküntüsü, kaşıntı, predispoze hastada psoriasisin giderek şiddetlenmesine sebep olduğu görülmüştür. Ayrıca güneş ışığı, bir fizik travma faktörüdür. Güneş ışığı, her ne kadar genellikle yararlı isede, çok kuvvetli ışığın psoriatikli hastalardan, az da olsa, bir kısmını provoke ettiği rapor edilmiştir(80).

Enfeksiyon Odakları :

Enfeksiyon odaklarının da provoke edici niteliğe sahip olduğu kabul edilmektedir. Özellikle çocukluk çağında guttat psoriasisini provoke etmede, streptokokal enfeksiyonun rolüne uzun zamandan beri dikkat çekilmiştir. Ayrıca üst solunum yolu enfeksiyon-

larının etkin olduğu ve daha çok küçük yaşlarda başlatıcı rolünün bulunduğu gözlenmiştir(83). Aydemir, enfeksiyon odaklarının psoriasisini provoke etmedeki rolünü çok sayıda literatür tarayarak ayrı bir çalışma ile vermiştir(6).

Bunlardan başka, iklim, endokrin ve metabolik faktörler de provoke edici faktörler arasında sayılmıştır. Özellikle çok soğuk havanın sıcak havaya göre psoriasisini daha çok provoke ettiği bir seri hastanın % 77 sinin verdiği anket cevaplarından anlaşılmıştır(26).

Daha çok menapoz devresinde ve puberte çağında hastalığın insidansındaki belirgin yükselme endokrin faktöre bağlanmıştır.

Bir başka etken metabolik faktördür. Örneğin paratiroid bezinin kazaile alınması sonucu oluşan hipokalseminin, hastalığın oluşumunu hızlandırdığı tespit edilmiştir(87). Ayrıca yüksek dozda kortikosteroid tedavisinde kortikosteroidin zamanından önce çekilmesi hastalığı provoke etmiştir(72).

HİSTOPATALOJİ

Psoriasisin histopatolojisi de oldukça karışıktır. Genel olarak psoriatik lezyonlardaki ilk değişiklik, nötrofil polimorflarla epiderminin kuşatılması şeklinde ortaya çıkar. Histopatolojik olarak erken değişikliklerin tabiatı bilinmemekle beraber, en erken değişiklik, daha önce meydana gelen biyokimyasal, metabolik yahut immünolojik faktörlerin yansımaları şeklinde meydana çıkabilir.

Psoriasisde belirgin karakteristik değişiklikler, akantozis, papillaların uzaması, granular tabakanın incilmesi yahut yok olması, papillaların ödemli görünüm arz etmesi, suprapapiller tabakanın incilmesi ve üst epidermiste mikropüstüllerin görünmesi şeklinde özetlenebilir.

Histopatolojik analizdeki temel objektivite, psoriasisin tabiatını ve değişiklik derecesini normalden ayırabilmek ve anlayabilmektir. Bunun için ilk aşamada lezyonun görüldüğü bölgede çok iyi bir gözlem yapmak ve bu bölgeyi bir takım kriterlerle iyice belirlemek gerekir. Bu durum, palmar yahut plantar deri, mukokutenus ve baş saçlı deri bölgelerde açık bir şekilde anlaşılır. Örneğin histopatolojik diagnozda epidermal kalınlaşma önemli bir faktördür. Ayrıca epidermal kalınlık, aynı kişide gövde ve ekstremitelerin farklı yerlerinde farklı görünüm sergiler. Hatta farklı yaştaki kişilerin aynı yerlerinde bile farklılıklar gösterir. Sellular kuşatma özellikle supra papiller bölgede görülür. Hücreler, tek tek yahut gruplar halinde epitelyumda, Munro 'mikroabselerini' meydana getirirler. Bu lezyonlar genellikle sterildir-

ler ve piknotik polimorf menşeli lökositler tarafından oluştururlar. Papiller kapillerde dilatasyon ve eğrilmeler göze çarpar ve zaman zaman histositlerle birlikte lenfosit infiltrasyon oluşur(88). Papillaların üzerindeki spinal tabaka iyice incelmıştır. Bu bölgedeki hücrelerde diğer spinal tabaka hücrelerinin aksine, hücre içi ödem ve sponjiyöz vakuolizasyon ve bazal hücrelerde de hidropik dejenerasyon görülebilir. Yine bu bölgede seri kesitlerde rastlanabilen 'Kogojun sponjioform'püstülleri' göze çarpar ve bunlar psoriasisle ilgili spesifik görüntü ortaya koyar.

Epidermiste mitoz artmış,hücre yenileme zamanı(turn over-time), normalin yaklaşık 7 kat civarında artmış ve hücrelerin yaşam süresi azalmıştır. (Mitoz artışının bir membran bozukluğuna bağlı olduğu ve asıl olayın mitoz artışı olup hücre devir zamanının bu kadar artmadığını söyleyenler de vardır). Buna karşılık, hem mitoz artışının hem de hücre devir zamanının sekonder olduğu, primer olayın ise bir maturasyon bozukluğu olduğu düşünülmüştür. Otoradyografik in vivo ve in vitro D N A sentezi ile ilgili deneyler germinatif tabakada mitoz artışlarını ortaya koymuştur. Bu ölçümler hücre ömrünü ölçmek için de kullanılmış ve D N A sentezinin ortalama 8 saat olduğu konusunda çoğu araştırmacılar fikir birliğine varmışlardır. Hastalığın oluşumunda epidermal proliferasyonun primer bozukluk olabileceğinin düşünülmemesi gerektiği ileri sürülmüştür. Epidermal hücre işlevini kontrol eden membrana bağlı enzimlerin fonksiyonlarının da işe karışabileceği olasılığı düşünülmüştür(31, 32, 35).

Histopatolojik özellikleri aşağıdaki birkaç maddede özetlemeye çalışalım.

1- Parakeratotik hyperkeratosis: Burada ilk dikkati çeken husus, parakeratoz olayıdır. Psoriasis lezyonlarındaki proliferatif germinativ hücreler sayıca çoğalmış, histolojik olarak stratum korneum kalınlaşmıştır. Hücreler birbirine zayıf bir şekilde yapışmış ve ortalarında hava boşlukları oluşmuştur. Bu tabakaların altında veya içinde taze lezyonların özelliği olarak Munro 'mikro abseleri' görülür. Genellikle bunlar, lökositler tarafından oluşturulurlar; steril ve piknotik polimorf nüvelidirler.

2- Kaybolmuş yahut incelmış stratum granulozum mevcuttur. Granular tabakanın kalınlığı genellikle parakeratozun şiddetiyle orantılıdır. Bundan dolayı sellular proliferasyonu azaltan lezyona tatbik edilen etkiler zaman zaman artan keratinizasyonu provoke eder(85). Epidermiste inflamatuvar infiltrasyon daha az belirgindir. Superfisiyal dermiste, inflamatuvar hücreler genellikle lökosit yahut monosit olmalarına karşın tam tersine epidermiste - inflamatuvar hücreler varsa- bunların çoğu polimorf nükleer lökosit olmaya eğilimlidirler.

Hücrelerin subkorneal fokal toplanmaları daha önce sözünü ettiğimiz 'Munro mikro abseleri' olarak bilinirler. Çoğu klasik özelliklerin gelişmediği pustular psoriasisde mikro abseler, boynuzsu tabakadaki geniş levhaları ödemli ve süngerimsi epidermise götüren 'makro abseler' şekline dönüşürler.

3- Akantosis-epidermal kalınlaşma: İnterpapiller aralıklar düzenli olarak uzamış ve alt kısımları kalınlaşmıştır. Spinal tabaka hücrelerinde hücre içi yahut hücre arası ödem görülmez, ancak mitoz sayısında artma mevcuttur. Dikkatli incelendiğinde dermal papilla-daki fibroblast mitozları ve endotelial hücreler görülebilir. Bu mitozlarla, erken lezyonlarda yahut dermal papilla hipertrofisinin

bulunduğu lezyon marjlarında daha çabuk karşılaşılr.

Dermisin üst kısımlarında lenfosit ve histositlerin yaptığı -papillalardakine benzer- bir infiltrasyon göze çarpar. İnaktif geriliyen bir plakta parakeratoz yerine hiperkeratoz görünmeye başlar. Stratum granulozum belirir, hücre infiltrasyonu azalır ve kronik egzema veya likenifikasyon görünümü ortaya çıkar.

Elektron mikroskopisinde, stratum korneum hücrelerinde nüve ve organeller göze çarpar. Stratum granulozumda keratohyalinin kaybolduğu, bazal hücrelerin arasının azaldığı ve tonofibrillerin ayrılmış olduğu dikkati çeker.

4- Son olarak, yapılan immünolojik araştırmalarda ise psoriasisde polimorfların yüzeylelerinde oldukça spesifik Ig antikorlarının bazal hücrelerin nüvelerine karşı meydana geldiği ve epidermal bozukluğun devamını sağlamakta yardımcı rol oynadığı öne sürülmüştür(Baker, Wilkinson).

TEDAVİ

Daha önce de belirttiğimiz gibi deri bilimi ile ilgili kaynaklar, bize, psoriasisın çok uzun bir geçmişe sahip olduğunu bildirmelerine karşın patojenezi, özellikle etyolojisi ile ilgili bilgilerimiz yetersiz ve daha çok bir takım genellemeler düzeyinde kalmıştır. Aslında hangi hastalık olursa olsun, bir hastalığın tedavi edilebilmesi için o hastalığın etyolojisinin bilinmesine ihtiyaç olduğu muhakkaktır. Bir başka ifadeyle, bir hastalığın etyolojik faktörleri ne kadar çok deşifre edilebilmişse, o hastalığa yönelik tedavi de o oranda sağlıklı, çabuk ve objektif olur.

Çalışmamıza konu aldığımız psoriasisın tedavisine gelince, etyolojisi yönünden pek şanslı olmadığımızı peşinen belirtmekte fayda görüyoruz. Çünkü etyolojik faktörler aydınlanmadıkça müdahaleler, nedene yönelik olamamakta ve yapılan tedaviler de çoğunlukla semptomatik nitelikli olmaktan öteye gidememektedir.

Ancak tüm bu olumsuzluklara rağmen yine de tedaviye yönelik değerli çalışmalar yapılmış; deneyler sonuçlandırılmış; veriler saptanmış ve bazı rutin mekanizmalar geliştirilmiştir.

Psoriasis tedavisinde birçok karmaşık tedavi yöntemleri geliştirilmeye çalışılmıştır.

Biz bu çalışmada bir sentetik bileşim olarak 1916 yılından beri kullanılan dithranol (anthralin-cignolin 1, 8, 9 trihydroxy-anthracea)'un psoriasis tedavisindeki etkinliğini araştırmaya çalıştık. Dithranol konusuna girmeden önce psoriasis ve tedavisine yönelik bazı genel belirlemeler yapmayı uygun buluyoruz.

Öncelikle şunu belirtmek gerekir ki ,her psoriasisli hasta için aynı tip bir tedavi düşünülmediği gibi hastanın yaşı, cinsi

mesleği hatta geliştirdiği lezyon tipi bile değişik müdahale ve tedavi yöntemlerini gerektirebilir. Bu durum, psoriasis tedavisinin bir ölçüde komplike ve uğraştırıcı olduğunu göstermesi bakımından ilginçtir. Bazı durumlarda hastalık, sadece topik tedaviyi gerektirmesine rağmen bazen sistemik tedaviye başvurmak gerekir:, yahut her ikisinin birlikte kullanılması faydalar sağlayabilir. Psoriasis tedavisinin temelini aslında lokal tedavi çeşitleri oluşturmaktadır. Sistemik tedavi, fizik tedavi çeşitleri, psiko-somatik faktörleri ortadan kaldırmak için farklı yaklaşımlar (hastanın hastalığını tanıması, bulaşıcı olmadığını bilmesi, sabit fikir haline getirmemesi, gerekirse trankilizanlar yahut antidepresifler verilerek rahatlamasının sağlanması gibi..) yahut birden fazla müdahale sistemlerinin birleştirilmesi de başarılı sonuçlar verir.

Hastanın kişiliği, kültür düzeyi, aile içi ve çevresel faktörler, hastalığın lokalize olduğu yer, kapladığı alan ve bulunduğu aşama dikkate alınmalı ve hekim-hasta diyalogu karşılıklı güven esasına oturtulmalı. Tedavi ve tedaviye yönelik ayrıntılar, hastanın ruhsal yapısı, fiziksel kapasitesi zaman ve sosyo-ekonomik şartlarla uyumlu olmalı.

Mevcut tedavi yöntemlerini aşağıdaki başlıklar altında toplamak mümkündür.

-GENEL ve NON-SPESİFİK YAKLAŞIMLAR

-TOPIK TERAPİ ve TESPİT EDİLMİŞ TERAPÖTİK REJİMLER

-KORTİKOSTEROİDLER ve SİTOTOKSİK İLAÇLAR

-FOTOKEMOTERAPİ

-DİĞER AJANLAR

Yukardaki genel başlıklara kısaca tek tek değineceğiz.

Genel ve non-spesifik Yaklaşımlar :

Hastalığın bulaşıcı olmadığı öncelikle telkin edilmeli ve hasta kesinlikle buna inandırılmalıdır. Hastalık, zaman zaman başarısız tablolardan ötürü, hastada anksiyete ve depressiv emosyonlara sebebiyet vereceğinden psiko-terapötük yaklaşımlarla (sedatifler, antidepressiv ilaçlar vererek) genel psikolojisi düzeltilmelidir. Enfeksiyon odakları varsa kurutulmalı ve metabolik bozukluklar elimine edilmeli. Diyetin önemli bir faktör olmadığı anlatılmalı ve gereğinden fazla protein yahut kalori almak gibi saplantılardan arındırılmalıdır.

İklim faktörüne hastanın dikkati çekilmeli. Çünkü soğuk iklimde yaşayan hastalara sıcak su kaynaklarının, istirahatın, yüksek ultraviyole ışınlarının iyi geldiği belirtilmiştir. Örneğin Akdeniz ve diğer sıcak deniz ülkelerinden, Lût gölü çevresinden edinilen raporlar -kısa süreli olmakla beraber- psoriasisin şifa bulması açısından küçümsenmemesi gereken bilgiler içermektedir(18).

Topik Terapi ve Tespit Edilmiş Terapötik Rejimler, Topik Ajanların Değirlendirilmesi :

Her ne kadar eskiden recorcin, chrysarobin ve cıva bu alanda kullanılmış ise de bugün, dithranol, salisilik asit, odun ve kömür katranı(yahut fraksiyonları) modern topik tedavinin temelini teşkil etmektedirler.

Dithranol (anthralin), odun-kömür katranı, salisilik asit, mum, ultraviyole ışınları, kortikosteroidler çalışmamıza esas aldığımız konumuzda genellikle anahtar kelimelerimiz olacaklar ve DITHRANOL, bu kelimelerle çalışmamız boyunca iç içe kullanılacaktır.

Bazı hastalarda topikal uygulama tek başına psoriasis kontrol altına almak için yeterlidir. Bununla ilgili pek çok medikasyon vardır. Bunlardan bir tanesi katranlardır.

Katranlar :

En sık kullanılan ve eskiden beri etkinliğine inanılan katranlar, maden kömürü katranı ve ardıç ağacı katranıdır. Genellikle % 2.5 konsantrasyonda merhem, losyon veya pat şeklinde uygulama yapılır. İyileşme hızlı değildir. Nüksün daha geç olduğuna inanılmaktadır. Yüksek konsantrasyonda iritasyon yapmak ve fotosensibilizasyona yol açmak gibi yan etkiler geliştirebilirler. Diğer ilaçlarla ve ultraviole ile birlikte kombine olarak kullanılabilirler.

Goeckerman Yöntemi :

Bunun için en uygunu taş kömürü katranıdır. 50 yıl önce ortaya atılmış bir tedavi tekniğidir. Başarılı bir topik teknik olarak ultraviole ile birlikte kullanılmıştır. Büyük bir seri hastaya % 2 -5 oranında günde 3 kez ham kömür katranı uygulanmış ve 24 saat sonra sabunlu petle silinmiş. Daha sonra minimal eritem dozda ultraviole ışınlarına tutulmuş. 20 günde 100 hastanın 53 ünde % 86-95 ve 36 hastada % 70 in üzerinde bir iyileşme tespit edilmiştir(65). Bu tekniğin çeşitli şekillerde modifiye edilebileceği belirtilmiştir. Örneğin katran gücü arttırılabilir yahut ultraviole günde 2 kez tatbik edilebilir. Ultraviole ışınlarının kaynağının önemli olduğuna dikkat çekilmiştir. Işının, $4-12_M \text{ cm}^2$ UVA gibi bir sonucu çıkarabilmesine işaret edilmiştir. Tabii güneş ışığında UVA oranının UVB ye göre 1/300, fakat suni ışık kaynakları ile bu oranın sadece 1/3 olabileceği kaydedilmiştir(81).

Ingram Tekniği :

Bu teknik daha çok İngiltere'de gerek hastahanede yatan gerekse ayakta tedavi gören hastalara yönelik geliştirilmiş standart, rutin bir tedavi şeklidir. Yapılan uygulamaya göre bu teknikle, katran banyosundan sonra yağlı merhemle skuamlar silinir; hasta ultraviole ışınlarına tabi tutulur ve lezyonlar genellikle % 0.1 - 0.5 lik dithranol patı ile kaplanır. Bu uygulama 24 saat sonra tekrarlanır. Dithranol konsantrasyonu hastanın tolere edebilme gücüne göre ayarlanır. Böylece toksik etki söz konusu olmaz(12).

Lokal Kortikosteroid Teknik :

Kortikosteroidli krem ve merhemlerin topikal uygulanması, özellikle dithranolun uygulanamadığı ve katranın pek arzu edilmediği harici hastaların tedavisinde - daha çok baş, yüz, kulaklar, genital bölgeler ve bülüm yerleri- olmak üzere son derece etkilidir. Sağlı deride daha çok propilen glikol yahut jel bazda kortikosteroid kullanılır. **Kremler**, bülüm yerlerinde ve açık sahalarda tercih edilir. Topikal kortikosteroidin etkilerini arttırmak için, kortikosteroidli krem lezyona tatbik edildikten sonra emici bir polietilen tabaka ile 12-24 saat kalabilecek şekilde sarılır. Bu tip tedavi ile, lezyonların kısa sürede tekrar nüksetme ihtimaline rağmen, kısa zamanda cevap almak mümkün olmuştur(44). Tedaviye steroidle başlayıp Ingram tekniği ile bitirmek de mümkündür, ancak uzatılmış flourluk kortikosteroid ile tedavi diğer ajanların toleransını azaltabileceği düşünülmüştür. Ayrıca plastik film oklüzyonunun tek başına metabolik oranı azalttığı, psoriatik plaklardaki granular tabakanın teşekkülüne zemin hazırladığı(30) ve enzim aktivitesi değişikliğine sebep

olduğu belirtilmiştir(64).

Özellik arzeden sağlıklı deri ve tırnakların tedavisi ile ilgili kısa bir-iki noktayı belirtmek yararlı olacaktır.

sağlıklı Deri :

Tedavisi yorucu ve sıkıcı olmasına rağmen,oklusiv ve kortikosteroid tedavisi faydalıdır. Ardıç katranı(houille de cade) ve salisilik asit ihtiva eden değişik preparatlar rahatlıkla kullanılabilmiştir(71). Hafif seyreden vakalar için katran losyonu veya şampuanlar yeterli görülmüştür. Lokalize lezyonlar için intralezyonal kortikosteroid tedavi kayda değer bulunmuştur.

Tırnaklar :

Etkili ve uzun bir tedavisi yoktur. Abell ve arkadaşları 27 hastanın 21 inde,porton isimli tırnak enjektörü ile yapılan enjeksiyonlarda iyi sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir(2). Yan etkiler minimal düzeyde kalmıştır. Fredrickson, tırnak kıvrımlarına tatbik edilen 5 flourouracil solusyonunun iyileştirici özelliğine dikkati çekmiştir(29).

Spesialize Lokal Terapi :

Dışa açık sahalardaki psoriasisli parçaların -lezyonların tedavisinde tercih edilen bir yöntemdir.İnatçı parçacıkların yahut lokalize lezyonların tedavisinde, triamcinolonun intralezyonal enjeksiyonları son derece etkili olmuştur(14).Etki süresi yerine göre değişir. A vitamini ihtiva eden merhemden yalnız triamcinolon ih, tiva eden merhemden daha etkili olabileceği iddiası doğrulanmamıştır(14).

Topik Sitostatik Terapi :

Mechlorethanin (nitrojen mustard)'in % 0.001 - % 0.005 e kadar

lılık yaptığı, intravenöz olarak yapıldığında bu duyarlılığın tespit edilmediği anlaşılmıştır(62). % 5 flouracil ihtiva eden krem yahut merhemin hastalığı iyileştirdiği, fakat erosiv nekroliz ve dermal enflamasyon oluşturabileceğine işaret edilmiştir. Ayrıca küçük sistemik toksisite rapor edilmiş ve bunu kontrol etmenin zor olduğu belirtilmiştir(49).

Hydroxyurea nın topik olarak etkili olmadığı anlaşılmıştır.

Birleşik Topikal Tedavi :

Dithranol ve kortikosteroidin etkilerini birleştiren bir tedavi yöntemi olarak son zamanlarda devreye sokulmuştur. Gece A salisilikli dithranol merhemi, gündüz kortikosteroid merhem kullanıldığı taktirde fayda sağladığı ve nüks peryodunu uzattığı iddia edilmektedir(2).

SİSTEMİK TEDAVİ

Topik tedavide kullanılan kortikosteroidler sistemik tedavinin de başlıca alternatifi olarak bilinirler. Bir başka deyişle, sistemik tedavide kortikosteroidler ve antimetabolitler bu tedavinin tamamlayıcı unsurları olarak düşünülmüştür. Kortikosteroidlerin en büyük özelliği süratli iyileşme sağlamalarına rağmen, kesilince eskisinden çok daha şiddetli nükslere sebep olduklarından özellikle, psoriasis vulgariste kullanılmamaları gerektiğine işaret edilmiştir. Sistemik steroidler psoriasisın genel tedavisinde rutin olarak kullanılmazlar. Ancak Von Zumbush tipi denilen jeneralize püstüler psoriasisde, psoriasisın aniden ortaya çıkmasında, metabolik komplikasyonlara sebep olan eritroderminin kontrol edilemediği durumlarda ve özellikle methotrexate'nin kontrendike ve etkisiz olduğu vakalarda kullanılabileceği belirtilmiştir(68).

Sonuç olarak ,eğer kortikosteroid kullanılacaksa,bunun yavaş ve küçük dozda ve kontrollü kullanılması önerilmiştir.

Methotrexate :

25 yıl önce tanıtılan folik asit antagonist aminopterin yerine geçen methotrexate,oral ve parental olarak kullanılan ve oral yolla absorpsiyonu daha süratli olduğu anlaşılan bir anti-metabolit türevidir(34)

Van Scott ve arkadaşları 1964 de (9) belli aralıklarla parenteral yöntemi uygulamışlar. 1966 da haftalık doz uygulanmasına başlanmış(19) ve o tarihten beri kullanılmaktadır.

Hydroxyurea (hydrea squibb) :

İlk kullanımı 1970 de(48) yapılmış. Sentezi 1869 dan beri bilinmektedir(22, 27).

ilaca bağlı olarak cutaneous vasculitis rapor edilmiş, karaciğer tahribatı tespit edilmemiştir(57).

Azathioprine :

DNA ve RNA sentezlerini etkiler. 6 mercaptopurin türevidir. absorbsiyonu kolaydır.

Azaribine :

Psoriasisdeki kullanımı F.D.A. tarafından geręekleřtirmiřtir.Hepatoksisite rapor edildiğinden 1976 da piyasadan çekilmiştir(42).

Mycophenolic acid(Lilly) :

Deney safhasında bir ilağtır. Placeboda n üstün olduğu anlaşılmıştır(17).

Buthiopurin,arsenik,dapson,retinoik asit sistemik tedavide denenmeye ęalıřılmıř fakat etkili olmadıkları anlaşılmıştır.

Fotokemoterapi :

1974 de Fitzpatrick ve grubu ile Wolfe grubu tarafından sırası ile Boston(61) ve Viyana'da(63) UVA'ya psoralen -P eklenerek PUVA şekline dönüştürülerek geliştirilmiştir.Fotokemoterapi sonuçlarını sağlıklı kabul etmek için vaktin henüz erken olduğu, ancak eğer fotokemoterapiye başvurulacaksa dozun Joules cm^{-2} olarak lęlmesi gerektiği belirtilmiştir.

DÜŞÜK KONSANTRASYONDA DITHRANOL İLE, PSORİASİSİN KISA SÜRE - UYGULAMALI (dakika) TOPIK TEDAVİSİ

Bilindiği gibi psoriasisin etkin tedavi araştırması deri hastalıkları uzmanlarını uzun yıllar uğraştırmıştır. Ancak gerek topik gerekse sistemik yöntemler içerisinde, şimdiye kadar en çok taraf bulan ve günümüzde de etkinliğini sürdüren yöntem, dithranol ve türevleri kullanılarak yapılan medikasyonlardır.

70 yılı aşkın bir süreden beri (1916) bir sentetik bileşim olarak dithranol (anthralin), bugünkü firma adıyla cignolin, psoriasis tedavisinde etkili bir şekilde kullanılmıştır.

Bir çok preparatlarda ve değişik konsantrasyonlarda uzun ve kısa süre uygulamalı olarak kullanılan dithranolün etki alanını aşağıda bir kaç maddede özetlemek yararlı olur.

- Hücre proliferasyonuna etki eden enzimlerin aktivitelerini azaltmak.
- Nükleik asit metabolizmasına etki ederek oluşmasına mani olma
- Hücre bölünmesine etki etmek
- Cyclic guanosin-monophosphate seviyesinde azalma şeklinde görülen cyclic nükleotitler seviyelerindeki dengesizliği normale çevirmek
- Antipsoriatik endekse etki yapmak (82).

Bunlardan başka dithranolün, DNA sentezini-özellikle mitochondriada - ve değişik enzim sellular sistemini inhibe ettiği tespit edilmiştir(4).

Sağlam deride belirli oranlarda lekelenme, boyama ve irritasyondan başka ciddi hiçbir yan etkisi görülmemiştir.

Bugün dünyanın birçok ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de harici hastalarda (ayakta yahut evde yatarak tedavi gören hasta) uygulanabilir hale sokulmuştur.

Biz bu çalışmamızda harici hastalarda 'Düşük Konsantrasyonda

Dithranol ile ,Psoriasisın Kısa Süre-Uygulamalı Topik Tedavi sonuçlarını araştırmaya çalıştık.Dithranol ile,psoriasisın farklı yöntemlerle tedavisi sürekli tartışılmış ve bu yöntemlerin birbirlerine oranla üstünlükleri zaman zaman savunulmuştur.

Bu düşünceden hareketle,çalışmamızı sunmadan önce, başka ülkelerde yapılan ilginç bulduğumuz bir iki çalışmayı ve bu çalışmalara ilişkin kısa özet sonuçları literatür bilgi olarak aktaracağız.

Çalışmamızı destekler mahiyetteki bu yöntemlerden bir tanesi 'Kısa Kontakt Dithranol Terapi ve Ingram Rejimi' ile ilgili bir karşılaştırmadır.

Günlük katran banyosu,ultraviyole radyasyon(UV-B)ve Lassar patından ibaret Ingram rejimi 1953 yılından beri etkili ve güvenilir bir medikasyon olarak kendisini kabul ettirmiştir. Bu rejim,bugün İngiltere'de kronik psoriasisde rutin hastahane tedavisi olarak kullanılmakta ve birçok İngiliz dermatologistleri bu rejimi tercih etmektedirler(69).

Statham ve arkadaşları 1983 tarihinde İngiltere'de yaptıkları 'kısa kontakt dithranol terapi ve Ingram rejimi' ile ilgili bir karşılaştırmada,Ingram rejiminin kısa kontakt dithranol terapisine oranla psoriasisde daha süratli gelişmeler ortaya koyduğunu fakat bu farklı gelişmelerin kısa kontakt dithranol terapinin önemini gölgeleyecek kadar istatistikî sonuçlar ortaya koymadığını rapor etmişler(74). Statham ve arkadaşları gelişigüzel seçilmiş 20 psoriasisli hastayı kısa kontakt tedaviye, 18 hastayı Ingram rejimine tabi tutmuşlar.Dithranolun başlangıç dozunu her iki grup için % 0.5 olarak tuttular ve hastaların tolere edebilme güçlerine göre % 1, 2, 3 oranlarında giderek arttırdılar. Ingram rejimine günlük katran banyosu, UV-B, Lassar patında dithranol(X) ve sargı işlemi dahil

edilerek 24 saat sonra temizlendi. Kısa kontakt tedaviye, katran banyosu, UV-B ve sargı işlemi dışlanarak sadece yumuşak parafinde % 5 salisilik asit ve dithranol dahil edildi. Hastaların toleransına göre 10 ila 20 dakika sonra sabun ve su ile temizlendi. 0,7,14 21 ve 28. günlerde psoriasisli sahalar incelenmeye tabi tutuldu. 1. hafta önemli bir fark görülmedi. 1 haftadan sonra Ingram rejimine tabi tutulan grubun, psoriasisli saha ve şiddet endekslerindeki redüksiyon yüzdesini kısa kontakt tedavi grubuna nazaran önemsiz ölçüde fazla olarak tespit ettiler.

3 haftalık tedavi sonrası aşağıdaki şekilde belirlendi.

Tablo 1 % (yüzde)

Redüksiyon	100	90	80	70	60	top.
Kısa kont. ted.	8	4	3	3	2	20
Ingram rejimi	10	6	1	0	1	18

Tablo 1 de görüldüğü gibi her iki yöntemle de psoriasisli sahalar temizlenmiştir. Her ne kadar Ingram rejimiyle alınan sonuçlar daha iyi ise de, bu sonuçların kesin olasılık testine göre istatistiki olarak önemli olmadıkları ve kısa kontakt tedavinin, etkisi ve güvenilirliği kanıtlanmış olan Ingram rejimi kadar değilse bile ona çok yakın bir tablo sergilediği anlaşılmış oluyor.

Kısa kontakt tedavinin harici hastalarda kullanılabileceğine ilişkin bir başka benzer çalışma 1983 de Donaldson ve Cunliffe tarafından rapor edilmiştir(74).

İlginç bulduğumuz bir diğer çalışma 1985 de Bloomfield I M B ve arkadaşları tarafından yapılmış(11). Bu çalışmadaki amaç :

-Dithranol ihtiva eden mum çubuğunun içinde bulunduğu antredam preparatının(Brocades G.B.Ltd.) daha kısa sürede daha kolay ve sağlıklı

uygulanabileceğini ve bunun hem daha temiz hem daha ekonomik olması açısından Lassar patına tercih edilebileceğini ortaya koymak.. ve,

Kısa süre uygulama ve uzun süre uygulama yöntemlerini karşılaştırarak sonuçlar çıkarmaktı.

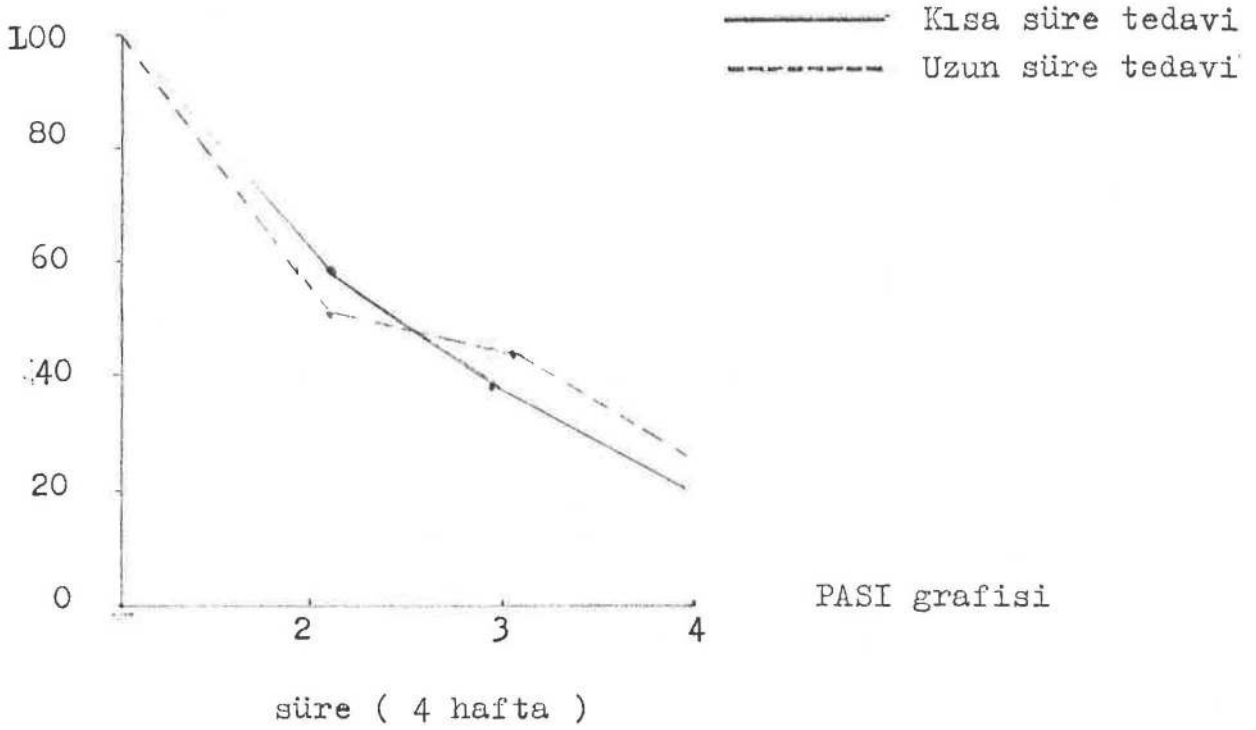
Blomfield ve arkadaşları kronik bilateral psoriasisli 25 hastayı başlangıçta, 0.5 dozda antraderm kullanarak tedaviye aldılar. 48 saat aralarla irritasyon ve yanma tespit etmedikleri sürece antraderm % 1, antraderm % 2 şeklinde dozu yükselttiler. Antraderm, hastaların her birinin her iki tarafına aynı teknikle ve aynı yoğunlukta - gelişmiş güzel kodlama sistemine göre- uygulandı. Bir taraftaki antraderm, 30-60 dakika sonra yumuşatıcı kremle çıkarılırken diğer taraftaki antraderm, bir gece bekletildikten sonra ertesi gün sabahleyin yine yumuşatıcı kremle çıkarıldı. 6 hafta süreyle bu uygulama günde bir kez tekrarlandı.

Hastalığın genel görünümü Fredrickson ve Petterson tarafından 1978 de geliştirilen PASI oranlama sistemine göre (Psoriasis Area Severity Index - Psoriasisli Saha Şiddet Endeksi) değerlendirildi.

9 - 77 yaşları arasında 13 erkek 9 kadın olmak üzere toplam 22 hasta tedaviyi tamamladı.

Kısa süre tedavi sonrası 22 hastadan 2 si, uzun süre tedavi sonrası 22 hastadan 4'ü tamamen iyileşti. Genel iyileşme oranı, her iki grup için, PASI grafisinde görüldüğü gibi, 6. haftaya doğru şiddet endeksindeki azalma şeklinde % 86 olarak gerçekleşti. Sonuçta, hastaların her iki yöntemden birini diğerine tercih etmedikleri, ikisinin de yaklaşık eşit oranda etkili olduğu ve sonuçların Donaldson ve Cunliffe (1983), Statham ve Rowell (1984) yıllarında yaptıkları çalışmaların sonuçlarını doğrula-

adı ve her iki rejimin de hastahane veya evde uygulanabileceği görüşü meydana çıktı(74,21). Şekil 1



Günümüzde kısa süre kontakt tedavi ile ilgili sayısız çalışmalar yapılmıştır. California'da Stanford Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Bölümü öğretim üyelerinden Dr. Miller Christine A, konuya değişik bir açıdan yaklaşmış ve kısa süre kontakt tedavide % 0.5 - % 1 konsantrasyonlarda dithranolun 30 dakika sürede psoriasisli iyileştirmedeki etkilerini araştırmış(54). Miller tedaviye 20 hasta aldı. Her hastada hastalık aktivite seviyesi, psoriasisli alanın ebadı aynı birbirine simetrik benzer iki değişik bölge tespit edildi. Bu değişik bölgelerden birine % 0.5 , diğerine % 1 konsantrasyonlarda dithranol krem kullandı. Toplam 8 haftalık sürenin 4. haftasının sonunda, 20 hastanın 7 sinde(% 35) her iki bölgede tamamen iyileşme görüldü. 4 haftadan daha uzun süre te-

davilerine devam edilen hastaların 9 unun 3 ünde % 0.5 konsantrasyonda krem uygulanan bölgeler; 5 inde % 1 konsantrasyonda krem uygulanan bölgeler temizlendi. Bir hasta daha uzun sürede iyileşti. Geri kalan 4 hasta, özellikle % 1 konsantrasyonda krem uygulanan bölgelerde yanma, iritasyon ve lekelenme gibi yan etkiler geliştiğinden değerlendirmeye dahil edilmediler.

Miller'in yaptığı bu çalışmanın sonuçları kısa kontakt dithranol tedavi çalışmaları yapan Shafer⁸, Marsden⁷, Runne ve Kunze¹⁰ ve Löve ve arkadaşlarının¹³ buldukları sonuçlarla benzerlikler ve yakın insidanslar ortaya koymuştur(54).

Son olarak bir başka farklı kısa süre- uygulamalı (dakika) topik tedavi çalışmasından daha söz edeceğiz. Bu çalışma ünlü Alman dermatologları U.Runne ve Kunze tarafından yapılmıştır(67). Runne ve Kunze iki farklı program uygulamışlar :

1- Gittikçe artan konsantrasyonlarda (% 0.1, 0.25, 0.5, 1 ve 2) dithranol kullanarak 3 saatlik tedavi yapmak,

2- Yüksek konsantrasyonda (% 1, 2, 3) dithranol kullanarak 10 - 20 dakikalık tedavi yapmak.

Bu çalışmadaki amaç her iki uygulamayı standart tedavi ile karşılaştırmak ve ayrıca her ikisinin kendi aralarında birbirlerine oranla üstünlüklerini tartışmak ve sonuçlar tespit etmektir. Dithranolu % 2-5 salisilik asitli sarı yumuşak parafinde kullandılar. (aynı bileşim 1972 de Laum ve Steigleder, 1974 de Runne ve 1976 da Orfanos ve Steigleder tarafından kullanılmıştır(67).

Runne ve Kunze yaygın psoriasisli 85 hastayı incelemeye tabi tutmuşlar. Önce 18 - 82 yaşları arasında kronik psoriasis plaklı 2 erkek 13 kadın olmak üzere toplam 15 kişiye vücutlarının sadece sol taraflarına her gün, fakat her 4-6 günde sırayla dithranol

konsantrasyonunu (% 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2) oranında arttırarak 3 saatlik tedavi uygulanırken sağ taraflarına ise aynı merhemi kullanarak hastaları, 24 saatlik standart tedaviye tabi tuttular. Pullanma, lezyonlarda eritem ve palpabilite, irritasyon, etraf deri renksizliği ve pruritus parametrelerini kriter alarak nokta sistemi ile her iki taraftaki iyileşme sürecini ayrı-ayrı değerlendirdiler. Daha sonra 6 hastanın her iki tarafından lezyonlar alarak, bunları tedavi esnasında ve tedavi bitiminde biyopsi tetkiki ile histolojik olarak karşılaştırdılar.

16 ila 58 günlük bir süre sonunda (ortalama 33 gün) 15 hastanın hepsinde (3 hastanın her iki tarafında eşit oranda görülen irritasyon ve lekelenme hariç) özellikle 2. haftadan sonra granular tabakanın yeniden oluştuğunu, parakeratosisin yerini kısmen orthokeratotik stratum korneuma terk ettiğini, iyileşme esnasında damar çeperleri değişiklikleri, akantosis, papillamatosıs ve prevasküler infiltrasyonun tamamen normal seyrine girdiklerini ve her iki taraf için de iyileşmenin tam ve eşit oranda gerçekleştiğini tespit ettiler(67).

Programın 2. aşaması 32 - 61 yaşları arasında yaygın kronik psoriasis plaklı 8 erkek 2 kadın toplam 10 hastanın vücutlarının sağ tarafındaki lezyonlarına 24 saat süreli her gün gittikçe artan konsantrasyonlarda (% 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2) dithranol uygulanırken , sadece sol taraftaki lezyonlara % 1 (toleransa göre % 2 ve 3) konsantrasyonda dithranol, sarı yumuşak parafinde % 5 salisilik asit içerisinde tatbik edilerek 10 - 20 dakika süreli 'dakika' tedavisi yapılarak oluşturuldu. Daha önceki yöntemde olduğu gibi, Runne ve Kunze tedavi bitiminde sonuçları tekrar değerlendirdiler. Her iki tarafta da (önemsiz deri renksiz-

liği şeklindeki yan etkiler hariç) tam iyileşme tespit ettiler.

Iyileşme süratının sağ tarafa nazaran daha çabuk (ortalama 6-8 gün) gerçekleştiğini ayrıca raporlarında belirttiler. Bu sonuçlardan sonra geri kalan 18 - 77 yaşları arasında (41 erkek 19 kadın) 60 hastayı tam vücut- dakika tedavisine tabi tutular. Fakat bu sefer haftalık ara kontrollerle hastaların, bu uygulamayı evde yapmaları istendi. Aynı iyi sonuçları daha önceki ortalama süreye nazaran (36.8 gün) daha kısa sürede (ortalama 24 günde) elde ettiler.

Sonuçta 10-20 dakikalık tedavi modifikasyonunun harici hastalarda rahatlıkla kullanılabileceğini ve ekonomik bir antipsoriatik ajan olarak gerekirse bir kaç yıl süreli baş vurulabileceğini ısrarla belirttiler.

Dithranol ile yapılan çalışmalar şüphesizki bu kadar değildir. Çalışmamızı sunmadan önce psoriasis tedavisinde çok popüler olan DITHRANOL' un tanımını bir kaç cümle ile belirtmeyi uygun buluyoruz.

DITHRANOL :

1916 yılından beri psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Antrone grubundan (1, 8, dihydroxy - 3 - methyl - 9 antrone) chrysarobinin temel maddesi chrysazin den hidrojen ve nikel katalizörleri yardımı ile ve yüksek basınçta elde edilen sentetik bir bileşimdir(75). Limon sarısı renginde, kristalize görünümünde bir maddedir. Suda erimez. Kloroform, aseton ve benzen'de erir. Erieme noktası 176 - 181 santigrat derecedir. Dithranolun glucose 6 fosfat dihydrogenaze enzimini inhibe ettiği saptanmıştır. Formülüne asit salisilik eklenerek bozulması önlenir. Bu nedenle en iyi kullanımı Lassar patı olmuştur(37).

Vücuttaki yaygın psoriasis lezyonlarına uzun süre kullanılın-

ca sistemik dolaşıma geçerek böbrek, karaciğer ve merkezi sinir sistemine toksik etki ve gözde konjüktivit yapar. Ancak oxyde de zinc içerisinde kullanıldığında emilme ve toksisite tespit edilmemiştir. Mukoza membranlar için irritan bir madde olup, yanlışlıkla alındığında - diyare, kusma ve hematuriye neden olduğu gözlenmiştir.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza konu aldığımız olgular, Eylül 1985- Mart 1986 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'ne baş vuran hastalar arasından seçilmiştir. Tedavi için seçilen 30 hastada psoriasis tanısı, tipik eritemli ve skuamlı lezyonların yanında mum lekesi ve Auspitz belirtileriyle doğrulandı. Seçtiğimiz hastalarda yaş, cinsiyet ve meslek ayırımı yapılmadı. Yalnız, hastalığın aktif olmamasına ve yakın zamana kadar sistemik, topik kortikosteroid veya diğer herhangi bir psoriasis tedavisinin uygulanmamış olmasına dikkat edildi. Hastaların 13'ü kadın, 17'si erkekti. 15-50 yaşları arasında. Yaş ortalaması 27.8 idi. Lezyonlar, dizlerde, dirseklerde, kol ve bacaklarda, karında, göğüste, sırtta ve sakral bölgede ve ayrıca 3 hastada bunlara ilaveten ayak tabanında 1 hastada da avuç içinde lokalize idi. Tablo II.

Tedavide kullandığımız dithranol yahut firma adıyla cignolin(1, 8, dihydroxyanthranol) yurt dışından temin edildi. İlaç, % 1 salisilik asite ayrı ayrı % 0.5 ve % 1 cignolin ilavesiyle, % 10 oxyde de zinc patı içinde 2 ayrı preparat şeklinde hazırlandı. Tedaviye alınan hastalarda lezyonların simetrik olarak seçilmesine özellikle dikkat edildi. Her hastanın sadece sağ tarafına 1.hafta 10 dakika, 2.hafta 20 dakika her gün topik olarak % 0.5; 3. ve 4. haftalar, her gün 20 dakika süreli % 1 konsantrasyonlu dithranol preparatı uygulandı. Verilen sürelerin sonunda ilaç tatbik edilen yerlerin bol sabunlu su ile yıkanması söylendi. Sol taraftaki lezyonlara günde 3 kez her gün kortikosteroidli pomat uygulandı. Haftalık ara kontrollerle klinik değerlendirme 2. ve 4. haftaların sonunda yapıldı.

Tablo II.

Çalışmamıza aldığımız olguların yaş, cinsiyet, klinik görünüm ve hastalık süreleri yönünden dağılımı.

<u>Olgu no:</u>	<u>Adı-soyadı:</u>	<u>yaş:</u>	<u>Cinsiyet:</u>	<u>İlaç uygulanan Lezyon tipi :</u>	<u>Hastalık Süresi</u>
1	G.G	15	K	Diz,dirsekler	6 yıl
2	D.G	26	E	Dirsekler	3 ay
3	G.K	17	K	Göğüs	4 yıl
4	S.S	20	K	Diz,dirsekler	2 yıl
5	S.A	29	E	Kollar	1 yıl
6	İ.B	32	E	Karın	2 yıl
7	Z.K	23	E	Göğüs	6 ay
8	M.D	18	K	Bacaklar	1 yıl
9	H.T	26	E	Karın	6 yıl
10	H.Y	25	E	El sırtı	2 yıl
11	Y.E	39	E	Karın	4 yıl
12	H.E	27	K	Kollar	6 ay
13	B.K	26	K	Dizler	5 yıl
14	M.D	30	K	Karın	2 yıl
15	H.B	18	K	Bacaklar	8 ay
16	İ.E	35	E	Dirsekler	2 yıl
17	A.E	42	E	Kollar	3 yıl
18	M.K	30	E	Göğüs	9 ay
19	İ.E	21	E	Ayak tabanı	1 yıl
20	Z.P	18	K	Karın	1.5 yıl
21	A.O	20	K	Göğüs	3 yıl
22	A.T	21	K	Karın	2 yıl
23	B.Ö	22	E	Dirsekler	6 ay
24	M.K	17	K	Bacaklar	9 ay
25	H.K	48	E	Kollar	5 yıl
26	M.M	36	E	Göğüs	4 yıl
27	M.Y	44	E	Ayak tabanı	2 yıl
28	M.K	30	E	Avuç içi	1 yıl
29	Z.K	31	K	Dizler	3 yıl
30	R.D	50	E	Dizler	4 yıl

Eritemin olmaması yahut minimal düzeyde kalması, skuamın olmaması ve plağın palpe edilememesi 'Klinik tam iyileşme' olarak dikkate alındı. Eritemin azalması,skuamın azalması veya kaybolması

plakların palpe edilebilmesi ' iyileşmeme' olarak değerlendirildi.

Tedavi süresince lezyonlardaki değişiklik aşağıdaki şekilde belirlendi.

- a) skuam : çok (3), orta (2), az (1), yok (0)
- b) eritem : canlı(3), soluk(2), minimal(1), yok(0)
- c) plak : kalın(3), ince (2), çok ince(1), yok(0)

İstatistiksel değerlendirme, iki ilacın (dithranol - korti-
kosteroid) birbirine göre etkinlikleri çift yönlü alternatif hipo-
tez dikkate alınarak, 2 oranı test eden " Student's t testi" ile
değerlendirildi.

BULGULAR

Tedaviye alınan hastalarda önce skuamlar azalarak kayboldu. sonra eritemin rengi solmaya ve kaybolmaya başladı. Plak kalınlığında incelme en son gözlenen olay oldu. Tedaviye en erken cevap veren göğüs, sırt, karın, kol ve bacaklardaki psoriasis plakları idi. Daha sonra diz, dirsek, avuç içi, ve ayak tabanındaki lezyonlar iyileşmeye başladı.

30 hastadan 4'ü (3kadın 1 erkek) 1. haftadan sonra tedaviye gelmedi. 1 hasta aşırı irritasyondan ötürü tedavi dışı bırakıldı. 25 hasta tedaviyi tam olarak bitirdi. Tablo III.

Dithranol ile tedaviye alınan 25 hastadan 22 olgudaki sağ taraf lezyonlarında 2. haftadan itibaren skuamların azaldığı, hat ta kaybolduğu; eritemin solduğu; plak kalınlığının incelendiği gözlemlendi. 4. haftanın sonunda skuamın kaybolduğu; eritemin minimal düzeyde kaldığı veya kaybolduğu ve plakların palpe edilemediği görüldü. Bu durum lezyonların iyileştiği anlamındaydı. İyileşen lezyonların etrafında sadece hiperpigmentasyon gözlemlendi.

25 hastanın 3'ünde tedavi bitiminde skuamın çok azaldığı veya kaybolduğu; eritemin 2 kişide solduğu ; 1 kişide değişmediği, bununla beraber, plak kalınlığının her 3 hastada da hiç değişmediği görüldü. Bu olgular iyileşmiyen olgulardı.

Sol tarafına kortikosteroid uygulanan aynı 25 hastanın 9'unda 2. haftadan itibaren skuamın azaldığı veya kaybolduğu; eritemin solmaya yüz tuttuğu veya minimal düzeyde kaldığı; plakların incelendiği, 4. haftanın sonunda skuam ve plakların tamamen kaybolduğu; eritemin minimal düzeyde kaldığı veya kaybolduğu görüldü. Kortikosteroid uygulanan hastalardan 9'u iyileşmişti.

Geri kalan 16 olguda, 2. haftadan itibaren 4. haftanın sonuna kadar skuamın önce azaldığı sonra kaybolduğu; eritemin soluklaştığı veya minimal düzeyde kaldığı; plak kalınlığında ise hiç bir değişme olmadığı görüldü. 16 olguda iyileşme tespit edilmedi.

Dithranol ve kortikosteroidin iyileştirme oranları: "İki oranı test eden 'Student's t testi' ile test edildiler. İki ilacın iyileştirme oranları arasında önemli bir fark olduğu tespit edildi. $t=3.787$; $p < 0.001$ anlamlı bulundu. Tablo IV.

Tablo IV.

	Hasta sayısı	İyileşti	İyileşmedi	İyileşme %
Dithranol	^x 25	22	3	88
Kortikosteroid	25	9	16	36

(^x) Aynı 25 hastanın her birinin simetrik seçilen sağ ve sol taraf lezyonlardaki dithranol ve kortikosteroidin etki alanları.

Tablo III.

Lezyonların tedavi öncesi, tedavi süresince ve tedavi sonrası görünümelerini ve iyileşme durumlarını gösterir tablo.

<u>Olgu:</u>	<u>lezyon durumu :</u>	<u>tedavi öncesi:</u>	<u>2 hafta sonra dith. k.steroid:</u>		<u>4 hafta sonra dith. k.steroid:</u>	
1	skuam eritem plak k.	3 2 3	kontrole gelmedi			
2	skuam eritem plak k.	3 3 3	2 2 1	2 2 3	0 0 0	0 2 3
3	skuam eritem plak k.	3 3 3	0 2 1	2 1 3	0 0 0	0 1 3
4	skuam eritem plak k.	3 3 3	2 3 3	1 2 3	0 3 3	0 1 3
5	skuam eritem plak k.	2 3 3	0 1 1	1 2 3	0 1 0	0 1 3
6	skuam eritem plak k.	2 2 3	1 1 1	2 2 3	0 0 0	1 1 3
7	skuam eritem plak k.	1 2 3	0 1 2	0 1 2	0 0 0	0 1 0
8	skuam eritem plak k.	2 3 3	aşırı irritasyondan tedaviye devam edilemedi			
9	skuam eritem plak k.	3 3 3	2 2 1	1 1 1	0 0 0	0 0 0
10	skuam eritem plak k.	1 2 3	kontrole gelmedi			
11	skuam eritem plak k.	2 2 3	1 1 1	1 1 3	0 0 0	0 0 3
12	skuam eritem plak k.	3 2 2	2 1 1	1 1 1	0 0 0	0 1 0

<u>Olgu:</u>	<u>lezyon durumu:</u>	<u>tedavi öncesi :</u>	<u>2 hafta sonra dith. steroid:</u>	<u>4 hafta sonra dith steroid:</u>
	skuam	1	Kontrolle gelmedi	
13	eritem	2		
	plak k.	3		
	skuam	2	1	1
14	eritem	3	2	1
	plak k.	3	2	1
	skuam	2	1	0
15	eritem	3	2	1
	plak k.	3	3	3
	skuam	2	1	0
16	eritem	3	1	1
	plak k.	3	3	3
	skuam	2	0	0
17	eritem	2	1	0
	plak k.	3	1	0
	skuam	1	0	0
18	eritem	2	1	1
	plak k.	3	3	3
	skuam	2	1	0
19	eritem	3	2	1
	plak k.	3	2	2
	skuam	2	0	0
20	eritem	3	1	1
	plak k.	3	3	3
	skuam	2	0	0
21	eritem	2	1	1
	plak k.	3	3	3
	skuam	2	0	0
22	eritem	3	1	1
	plak k.	3	3	3
	skuam	3	2	1
23	eritem	3	2	1
	plak k.	3	3	3
	skuam	2	1	0
24	eritem	3	1	1
	plak k.	3	3	3
	skuam	1	0	0
25	eritem	2	1	0
	plak k.	3	2	1
	skuam	2	0	0
26	eritem	2	1	1
	plak k.	3	3	3
	skuam	3	2	1
27	eritem	3	2	1
	plak k.	3	3	3

<u>Olgu:</u>	<u>lezyon durumu:</u>	<u>tedavi öncesi :</u>	<u>2 hafta sonra</u>		<u>4 hafta sonra</u>	
			<u>dith.</u>	<u>k.steroid:</u>	<u>dith.</u>	<u>steroid :</u>
28	skuan	2	1	1	0	0
	eritem	3	1	2	0	1
	plak k.	3	2	2	0	1
29	skuan	2	Kontrolle gelmedi			
	eritem	3				
	plak k.	3				
30	skuan	2	1	1	0	0
	eritem	3	2	2	0	1
	plak k.	3	2	2	2	2

TARTIŞMA

Tedaviye aldığımız 30 harici(hastahaneye yatırılmadan) hastaya günde 10-20 dakika süreli dithranolü 4 hafta uygulayarak iyi sonuçlar aldık

Kortikosteroidle kıyaslandığında,dithranolün iyileştirme yüzdesi % 88 bulunmuş ve $t=3.787$; $p<0.001$ anlamlı bulunmuştur.

Blofield ve arkadaşları başta % 0.5 konsantrasyonda antra-derm kullanarak 48 saat aralarla dozu % 1 ve 2 yükselterek 25 hastayı günde 30-60 dakika süreli 6 haftalık tedaviye almışlar. Yapılan bu çalışmanın sonucunda genel iyileştirme oranı % 86 olarak bulunmuştur. Bu iyileştirme yüzdesi bizim bulduğumuz % 88 iyileştirme oranına yakın bir sonuçtur(11).

Jorma ve arkadaşları psoriasis tedavisinde kısa süre dithranol uygulamasını (10-20 dakika şeklinde % 1-2 konsantrasyonlarda) 4 haftalık sürede dithranol-kremle (% 0.1 den, % 0.25 ve % 0.5 e kadar arttırarak ve günde iki kez yıkamadan sürdürerek) kıyasli-yarak her ikisini de klinik olarak etkili bulmuş, ancak kısa süre dithranol uygulamasını daha etkili bulmuştur(41).

Dale L Pearlman ve arkadaşları tedaviye aldıkları 12 harici hastanın her birinin bir tarafına oklüzyonlu % 0.1 den % 0.8 e kadar değişen konsantrasyonlarda anthralin, aynı hastaların diğer simetrik lezyonlarına oklüzyonsuz petroljel tatbik etmişler. Ortalama 11.1 hafta sonunda 6 hastada % 90, iki hastada % 70 oranında tam iyileşme tespit ederek $p<0.001$ anlamlı bulmuşlar.Ayrıca tedavi tarafındaki iyileşme yüzdesi % 66, kontrol tarafındaki iyileşme yüzdesine(% 17) nazaran daha büyük bulunmuştur(16).

M.M.Young 20 harici hastada % 17 üre-krem içinde ayrı ayrı % 0.1 ve % 0.2 konsantrasyonlarda dithranolu günde iki kez kullanarak 6 haftalık sürede ikisinin çift-kör karşılaştırmasını yapmış ve % 0.2 konsantrasyonlu dithranolun % 17 üre-krem içindeki bileşiminin daha etkili olduğunu ($p < 0.01$) tespit etmiştir(55).

H.Reshad ve arkadaşları kronik psoriasis plaklı 10 hasta üzerinde simetrik seçilen iki tarafa gittikçe artan konsantrasyonlarda(% 0.25- 0.5 - 1- 2- 3) dithranolu kısa kontakt uygulamışlar. Bunlardan bir tarafı ultraviole A ışınlaması ile kombine etmişler. Tedavi sonunda her iki tarafın iyileşme oranlarında bir fark olmadığını göstermişler. Kısa kontakt dithranolun etkinliğini böylece doğrulamışlar(39).

K.S.Ryatt ve arkadaşları dithranolun Lassar patında 30 dakikalık ve 2 saatlik kısa kontakt uygulamasını ayrı ayrı Ingram rejimi ile karşılaştırmış,Lssar patında dithranolun 30 dakika ve 2 saatlik uygulamasını etkili bulmuş ve 2 saatlik uygulamanın Ingram rejimi kadar etkili olduğunu ayrıca belirtmiştir(46).

Elde ettiğimiz sonuçlar,Statham ve arkadaşlarının 1983 yılında dithranolu başta %.0.5, daha sonra hasta toleransına göre % 1, 2, 3 arttırarak 10-20 dakika sürede Ingram rejimi ile kıyasliyerek ortaya çıkardıkları sonuçlara benzer sonuçlar ortaya koymuştur(74).

Çalışmamız,ayrıca Runne ve Kunze'nin 1982 de yaptıkları 24 saatlik standart Ingram uygulama ile kıyaslamalı olarak gittikçe artan konsantrasyonlarda (% 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2) uygulanan 3 saatlik tedavi ile iyileştirme açısından yakın benzerlikler vermiştir(67).

Sonuçları açısından bir başka benzer çalışma, California,Stanford Üniversitesi Tıp Fak. Dermatoloji Bölümü öğretim üyelerinden Dr. Miller Christine A. tarafından gerçekleştirilen çalışmadır.

Miller, çalışmaya aldığı 20 hastanın her birinin simetrik lezyonlarına % 0.5 ve % 1 konsantrasyonlarda ayrı ayrı dithranolu 30 dakika süreli 4 hafta uygulamış ve çalışmamıza benzerlik gösteren iyi sonuçlar elde etmiştir(54).

SONUÇLAR

Çalışmamıza aldığımız olgular Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniğine Eylül 1985- Mart 1986 tarihleri arasında baş vuran hastalar arasından seçilmiştir. Tedavi için seçilen 30 psoriasisli hastadan 13'ü kadın, 17'si erkek idi. Hastalar 15-50 yaşları arasındaydı. Hastaların vücutlarının sağ tarafına çinko oksit patı içinde % 1 asit salisilik ilaveli % 0.5 ve % 1 cignolin ihtiva eden 2 ayrı preparat hazırlandı. 1. ve 2. haftalarda % 0.5 lik pat 10-20 dakika , 3. ve 4. haftalarda % 1 lik pat 20 dakika şeklinde uygulandı. Sol tarafa kortikosteroidli pomat günde iki kez uygulandı. 4. haftanın sonunda tedaviyi bitiren 25 hastanın dithranol uygulanan sağ tarafta iyileşenlerin sayısı 22, iyileşme yüzdesi % 88; kortikosteroid uygulanan sol tarafta iyileşenlerin sayısı 9, iyileşme yüzdesi % 36 idi.

Uyguladığımız yöntemle hastaların klinik gözleme tabi tutulmalarına gerek olmadığı anlaşıldı. Uygulama yöntemi karmaşık olmadığından hastaların verilen talimatları evlerinde kolaylıkla yerine getirebildikleri saptandı.

Lekelenme ve deri etrafındaki hiperpigmentasyon zaman zaman şikâyet konusu olduysa da (1 hasta hariç) bunun tedaviye engel teşkil edecek kadar önemli olmadığı hastalar tarafından ifade edildi.

Uygulama süresi ve lezyonların temizlenmesi hastaların sadece yaklaşık toplam yarım saatlik zamanlarını aldığından bunun önemli bir sorun teşkil etmediği ve bu yüzden hastaların günlük işleri engellemediği ifadelerinden anlaşıldı.

Kortikosteroidle kıyaslandığında , dithranolun iyileştirme yüz-

desi tatmin edici bulunmuş; istatistiki açıdan $t = 3.787$, $p < 0.001$ olarak anlamlı bulunmuştur.

Oklüzyonsuz topik kortikosteroid ile iyileşmenin uzun süre gerektirdiği ve bundan ötürü yan etki geliştireceği ve ayrıca bunun ekonomik olmadığı sonucuna varıldı.

Dithranol, değişik konsantrasyonlarda daha çok hasta üzerinde uygulanırsa daha iyi sonuçlar alınacağı kanaati ortaya çıktı.

ÖZET

Bu çalışmamızda düşük konsantrasyonda dithranolun harici hastalarda kısa kontakt uygulamadaki etkinliğini araştırdık.

30 yaygın psoriasisli hasta düşük konsantrasyonda dithranol ile her gün 10- 20 dakika topik tedaviye alındı.

Hastaların simetrik sağ taraftaki lezyonlarına dithranol uygulanırken sol taraftaki lezyonlarına günde iki kez kortikosteroid uygulandı.

4. haftanın sonunda 25 hasta tedaviyi tam olarak bitirdi.

Dithranol uygulanan sağ tarafta iyileşme 25 kişiden 22 kişide gerçekleşti(% 88). Kortikosteroid uygulanan sol tarafta iyileşme 9 kişide gerçekleşti(% 36).

İki ilacın birbirine göre etkinliği "Student's t testi" ile değerlendirildi. $t=3.787$; $p < 0.001$ anlamlı bulundu.

SUMMARY

We searched the effect of low strength dithranol(% 0.5 - % 1) in out-patients with symmetrical plaque psoriasis.

30 patients with symmetrical plaque psoriasis, for this study, were selected to receive short-contact dithranol(minutes) therapy on the right side and corticosteroid on the left side.

Of 30 patients, 25 completed the study.

Healing at the end of the 4 weeks treatment occurred in 22 of 25 patients on the side treated with dithranol and 9 of 25 on the side treated with corticosteroid.

The results were evaluated according to the 'Student's t test' and the degree of healing was significantly greater $t = 3.78$ ($p < 0.001$) with short-contact dithranol regime.

KAYNAKLAR

- 1- ABELE D.C. et al (1963) Archs Derm. 88,38: (Wilkinson et al Textbook of Dermatology, Blackwell Scientific Publications, 3rd. ed. sayfa 1317. Oxford, London.)
- 2- ABELL, E. 1972, Br. J Derm. 86,79.(Wilkinson et al. Textbook of Dermatology, sayfa 1342)
- 3- AKÇABOY,A. Psoriasis,Deri ve Zührevi Hastalıklar, ed. Tat A.L Ank. Ün. Tıp Fak. 321, Ankara, 1974, s: 212,219.
- 4- ASHTON- R, Andre P,Lowe N, et al. Anthralin: Historical and current perspectives. J Am. Acad. Derm. 9: 173, 1983.
- 5- AYDEMİR,E.H. ve ark. Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi,cilt 14,sayı 2, 1980, s: 71. İst.
- 6- AYDEMİR, E.H Psoriasis Vulgaris Etyolojisinde Fokal Enfeksiyonların Rolü.Uzmanlık Tezi. İ.Ü.C.T.F. Deri Hast.Kürs. 1977, İst.
- 7- Baker,H. et al. Psoriasis, Textbook of Dermatology, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975, s: 1192- 1217 .
- 8- BAKER,H et al. Psoriasis,Recent Advances in Dermatology, Ed.Rock A. No 3 , Churchill, Livingstone, London, 1973,s: 411.
- 9- BAKER, H. (1970) Trans a. Rep. St. Johns Hosp. DermSoc, 56, 2. (Wilkinson et al. Textbook of Dermatology s: 1346, Oxford, Lon
- 10- BECKMAN-L et al ,(1977) Acta Derm. vener, stock. 57,247. (Wilkinson et al. s: 1317.)
- 11- Blomfield, I M B et al, Treatment of Psoriasis in General Practice with short-contact Dithranol (symposium Practitioner, July, 1985, Vol, 229, Leeds, U.K.
- 12- Bowers R.E, et al (1966) Br. J. Derm. 78, 273. (Wilkinson et al s: 1342)
- 13- CERNOHORSKY, J. Antistreptolysine -O titre in child psoriasis, Cesk. Derm. 37; 300-6, 1962.
- 14- COHEN, H.J and BAER R.L. (1960) Invest Derm. (Wilkinson et al s: 1342)

- 15- CROUNSE, R.G. Strahan J.F. Psoriasis, Clinical Dermatology Eds, Demis,D.J. et al. Harper and Row, Maryland, 1976, Vol 1 Unit 1-2.
- 16- Dale, L. Pearlman,M.D et al. Dept. of Derm., Kaiser,Permanente Med. Cent. 900 Kiely Blvd, Santa Clara, Ca 95051.
- 17- Dantzig, P. I. et al,(1974) Br.J. Derm. 91, 573. (Wilkinson et al. s: 1347).
- 18- Diakonov, M.F. 1972 Westn. Derm. Vener.(Mosk), 45,43 (Wilkinson et al. s: 1338.
- 19- DOMONKOS, A.N, Andrews, Diseases of the Skin, W. B. Saunders Co, 1971, s: 209-220
- 20- DOMONKOS, A.N. et al. Disease of the Skin Edition 7th. (W.B Saunders Company Philedelphia, 1982, s: 226)
- 21- DONALDSON,J. Cunliffe W. J 1983. Should General Practitioners use Dithranol? Br. Med. J. 286, 1939,1940.
- 22- DRESLER, W. F.C. and Stein R.(1869),Liebig, Ann Chem. 105, 242. (Wilkinson et al. s: 1346.)
- 23- FARBER, E.M. Mc.Clintock Rp Jr; A current review of Psoriasis, Calif. Med. 108 : 440-457 1968. (Fitzpatrick et al. Dermatology in General Medicine Mc.Graw-Hill Book Comp. Newyork, 1979 s: 233)
- 24- FARBER, E.M Nall, M.L The Natural History of Psoriasis in 5600 Patients. Dermatologica. 148: 1-18,1974 (Fitzpatrick et al. s: 234.
- 25- FARBER, E.M, Petterson J.B. Variations in the Natiral History of Psoriäsis. Calif. Med. 95: 6-11, 1961. (Fitz. s: 234)
- 26- FARBER, E.M, et al, 1968 Archs.Derm. 98,248.(wilkinson et al. s:1326.)
- 27- FARBER, E.M. et al (1976), Archs Derm. 112, 1679(Wilkinson et al. s: 1346)
- 28- FITZPATRICK, et al, Derm in General Med. Mc. Graw Hill Book Com Newyork 1979, s: 234.

- 29- FREDRICKSON, T.(1974), Archs Derm. 110,735 (Wilkinson et al . s: 1332)
- 30- FRY, L. et al. (1970), Br.J. Derm. 82, 24. (Wilkinson et al. 1342.)
- 31- FRY,L. Mc.Minn.R.NH. Observation on Mitosis in Psoriatic Epidermis. Br.J. Derm. 82: 19-22, 1970.
- 32- GOODWIN,P, Hamilton S, Fry L, The Cell Cycle in Psoriasis. Br. J. Derm. 90: 517 - 524, 1974.
- 33- GRAYSON L D, Shair H M, (1959) Archs Derm. 79, 661 (Wilkinson et al. 1317)
- 34- HALPRIN, K M, et al (1971), Archs Derm. 103, 243 (Wilkinson et al. 1341)
- 35- HALPRIN, K M, Epidermal Turn-Over time Br.J. Derm. 81: 14 1972.
- 36- HELLGREN,L. Psoriasis. The prevalence in sex, Age and Occupational Growth in Total Population in Sweden: Morphology, inheritance and Association with Other Skin and Rheumatic Disease Stockholm Almpuist and Wiksell, 1967 (Fitz. et al. s: 223)
- 37- HODGSON, C, Hell E, : Clinical Comparison between Triacetoxantrecene and Dithranol Pastes in Treatment of Chronic Psoriasis, Br. J, Derm? 83: 397-401, 1970.
- 38- HOEDE,K,(1957), Hautarzt, 8,433 (Wilkinson et al. s:1317)
- 39- H.Reshad, et al. Dept. of Derm. The London Hosp. London E, B,B. U.K. (Br. J. of Derm. (1984) 111,155-158.
- 40- İNCEDAYI, C K, Psoriasisın Lipoidozlarla Alakasına Dair. Yeni tetkikler, Deri Hast. ve Frengi Kl. Arş. 5:1817, 1938.
- 41- JORMA E Fräki et al. Dept of Derm. University of Kuopio, Finland. Dermatologica, 171: 52-54 1985.
- 42- KEEFER,R A, et al. (1975), Archs Derm. 111, 853. (Wilkinson et al. s: 1347
- 43- KERTEL - Vegas F, The Challenge of Tropical Derm. Trans st. John Hosp Derm. Soc. 59: 1-9 , 1974. (Fitz. s: 234)

- 44- KNUDSEN E A, (1963), Br. J. Derm. 75. 428 (Wilkinson et al. 1342)
- 45- KOPTAGEL G, Nemlioğlu F, Dermatolojik Hastalının Psiko-somatik İncelenmesi. İ.Ü C.T.F. Dergisi 1979, 10:10-17, 1979.
- 46- K.S.Ryatt et al. Dept of Derm. The General Infirmary at Leeds U.K. (British Journal of Dermatology, 1984) III:455- 459
- 47- LAV O, Hastalarda Psoriasisli Oranı, Deri ve Fr. Arş. 5: 967 1968
- 48- LEAVELL U.W. and Yarbrow J.W, 1970, Archs Derm. 102, 144, (Wilkinson et al 1347)
- 49- L. JUNGREN B. and Moller H. (1972) Archs Derm. 106-263(Wilkinson, et al. 1342)
- 50- LIDEN S et al. (1977) In Psoriasis Proc 2nd. Int. Symposium Ed. Farber E.M. and Cox. A. A.J, Newyork, Yorke Medical. Books, p: 127 (Wilkinson et al. 1317.
- 51- LOMHOLT G. Psoriasis : Prevalence Spontaneous Course and Genetics: A Census Study on the Prevalence of Skin Disease in the Faroe Islands Copenhagen, Gec. Gad, 1963 (Fitz. s: 234)
- 52- LOMHOLT G, Psoriasis in Uganda. A comparative study with other parts of Africa, in Psoriasis; Proceeding of the International symp, Stanford University, 1971 Ed. by EM Farber, A J, Cox , Stanford, California, Stanford, Univ. Press., 1971. p: 41-48. (Fitzpatrick et al. 294)
- 53- LOMHOLT G, 1963, Psoriasis Prevalence Spontaneous Course and Genetics. Copenhagen, Gad, (Wilkinson 1317)
- 54- Miller Christine A. Anthralin Cream as short contact therapy For Psoriasis Dept of Derm. Stanford Univ. of Medicine Stanford, California, 94305.
- 55- M.M.YOUNG M.D,M.R, CP.. Consultant Dermatologist, Adelaide Hosp. Dublin, Eire. (Pharmatherapeutica 1982, 3, 86.
- 56- MOSCHELLA S.L, et al. Dermatology, W.B Saunders Co., Philadelphia, 1975 s: 410-427.
- 57- MOSCHELLA S.L, and Greenwald M.A, 1973 Archs Derm. 107,363, (Wilkinson et al s: 1347)

- 58- MOREU A.P et al. Further Studies of immunologic reactions, in Psoriasis, Archs Derm. 85: 617 1962.
- 59- MURAT A. Klinik Dermatoloji ve veneroloji. İ.Ü.T.F. yayınları. Özışık matbaası. 1st. 1971, s: 127-130
- 60- NEMLİOĞLU F. Deri hastalıklarının Psiko-somatik Yönü, Deri ve Zührevi hastalıklarda Yenilikler. (II. Sempozyum- 4-6 Eylül 1975, Yenigün matbaası, Ankara, 1976. s:41 .
- 61- PARRISH J.A et al 1974. New England J. Med. S: 291-1207 (Wilkinson et al. s: 1348)
- 62- PAPISER D.M et al. (1976) Arch Derm. 112, 1113. (Wilkinson et al. s:1341)
- 63- PETROZZI, J.W et al 1977 Arch Derm. 113-1195 (Wilkinson et al s: 1348)
- 64- PETZOLDT D.G, et al (1979) Arch Clinik exp. Derm 238, 160 (Wilkinson et al)
- 65- PLPPY H.O et al, (1968) Arch Derm. 98(Wilkinson et al. s: 1339)
- 66- RIMBAUD P, et al. Anti Ig G activity on peripheral blood lymphocytes in Psoriasis, Arch Derm, 108:371, 1973.
- 67- RUNNE U, KUNZE J, Short Duration (minutes) therapy with Dithranol For Psoriasis. A New out-patient regimen. Dept of Dermatology. University of Frankfurt/ Main and Dept of Dermatology Communal Hospital, Kassel W.Germany (Br. J of Derm.(1982) 106- 135,139.
- 68- RYAN T J and BAKER H. 1969 Br Derm. 81- 134 (Wilkinson 1343)
- 69- RYATT K S, et al. Short-Contact Modification of the Ingram Regime. Dept. of Derm. The General Infirmary at Leeds, U.K. (Br J. Derm.1984 III. 455-459.)
- 70- SAVAŞKAN H, Psoriasisli Hastalarda Elektroforetik Araştırmalar. Doçentlik Tezi. İ.Ü.T.F. Deri Hastalıkları Kliniği. İst.1969.
- 71- SIDI E, HINCKY M, (1968) İn Psoriasis, Ed. Sidi et al. Thomas P, 195(Wilkinson et al. 1341)
- 72- SCOTT A, et al. (1977) Br J. Derm. 96,.445. (Wilkinson s:1318)

- 73- SPINDLER A, (1933) Arch Derm. Syph, 169,417. (Wilkinson et al s: 1317)
- 74- STATHAM B.N et al. Short-Contact Dithranol Therapy. A Comparison with the Ingram regime. British Journal of Dermatology (1984) 110. 703-708.
- 75- STECHER P.G, Windholz M Leaby D.S, Bolton, D.M Eaton, L.G,. The Merc Index, 8th ed. Merck Co Inc. Rahway 1968 s:236-260.
- 76- STENBERG A.G, et al. (1951) AmJ. Hum .Genet, 3, 267(Wilkinson et al. 1317)
- 77- SVEJGAARD A, et al. HL-A in Psoriasis, Population and Family studies. Br. J. Derm. 91: 145,1974.
- 78- SVEJGAARD A, et al. (1974) Br. J. Derm. 91: 145. (Wilkinson et al. s: 1317)
- 79- SVEJGAARD A, et al. (1975) In the HL-A system Ed. BeckmanL, and Hauge, M. Monographs in Human Genetics. No 7, Basel, Newyork, Karger, p.1. s: 1318)
- 80- SZABO E. and Horkay I. (1965) , Z.Haut U. Gieschl Kranken haus 39, 425, (Wilkinson et al. s: 1318.
- 81- TANNEBAUM L. et al. (1975) Arch Derm. III- 397 (Wilkinson et al. s: 1339)
- 82- TAT L, Deri ve Zührevi HastalıklarındaYenilikler 6. Sempozyum 1983,(Psoriasisde Pratikleştirilmiş bir tedavi)
- 83- TÜZÜN Y, ve ark. Dermatoloji. Anka Ofset A.Ş. Cemal Nadir sok. No 24. Cağaloğlu - İst , 1985 s: 347.
- 84- Van SCOTT, E. J, Farber E.M. Psoriasis, Dermatology in General Medicine. Eds, Fitzpatrick et al. Mc. Graw- Hill books, C, Newyork 1979, 233-247.
- 85- VAN SCOTT, E.J. Reinerston R.P Morphologic and physiologic effect of Chemotherapeutic Agents in Psoriasis. J. Invest Derm 33: 357- 369 , 1959 (Fitzpatric et al.)
- 86- WARD J.H. Stephens F.R (1961) Arch. Derm. Syph. 84, 589. (Wilkinson et al. 1318 .

- 87- WILKINSON D.S, et al. Textbook of Dermatology 3rd. Edition,
Blackwell Scientific Publications Oxford, 1979, s: 1318.
- 88- WILKINSON D.S et al. Textbook of Dermatology, 3rd. ed. Black-
well Scientific Publications, Oxford, 1979, s: 1321.