



Kronik plak tipi psoriasisde topikal %0,1 takrolimus merheminin etkinliği: Randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışma

Efficacy of 0.1% tacrolimus ointment in chronic plaque psoriasis: A randomized double-blind placebo-controlled study

Seval Doğruk Kaçar, Emel Bülbül Başkan*, Naile Bolca**, Şadım Balaban Adım***, Emre Kaçar****, Hayriye Sarıcaoğlu*, Şükran Tunalı*

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar, ****Radyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye
*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar, ** Radyoloji, ***Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Amaç: Günümüzde etkili sistemik tedaviler ve yeni biyolojik ajanlar geliştirilmesine rağmen topikal tedaviler psoriasis tedavisinin halen direğidir. Topikal kalsinörin inhibitörleri bugün pek çok deri hastalığında kullanılmaktadır. Çalışmamızda plak tipi psoriasisde topikal tedavide alternatif bir seçenek olarak takrolimusun mevcut tedavilerle karşılaştırmalı etkinlik ve güvenilirliği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif, çift-kör plasebo kontrollü bu çalışma Uludağ Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, plak tipi psoriasis tanılı 24 hasta ile yapıldı. Yirmi yedi seçilmiş psoriatik plağa 19 gün boyunca, günün başında, şifrelenmiş şişelerde %0,1 takrolimus merhemi, %0,1 mometazon furat merhemi, %0,005 kalsipotriol merhemi ve plasebo ayrı ayrı lökotestlerle oklüzyon şeklinde, randomize edilerek uygulandı. Tedavi başlangıcı ve sonunda her bir mikroplakta klinik şiddet skorlaması ve yan etkiler kaydedildi, yüzeysel ultrasonografi ile epidermal kalınlık ölçüldü. Ayrıca tedavi bitiminde 9 hastada mikroplaklardan biyopsi alınarak toplam histopatolojik skor ve epidermal kalınlık hesaplandı.

Bulgular: Tüm mikroplaklarda hesaplanan tedavi sonu toplam klinik skor ve ultrasonografik epidermal kalınlık tedavi başlangıcındaki değerlerinden düşüktü ($p<0,05$). Tedavi sonu takrolimus uygulanan plakta toplam klinik skorda ve ultrasonografik ölçümde azalma plaseboya göre anlamlı idi ($p<0,001$), ancak kalsipotriolle fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,287$, $p=0,813$). Öte yandan mometazon furat merhemi ile bu ölçümlerde azalma takrolimus merheme göre istatistiksel anlamlı idi ($p<0,05$). Tedavi sonu toplam histopatolojik skor ve epidermal kalınlığın plaseboya göre farkları karşılaştırıldığında en etkili mometazon furat bulundu.

Sonuç: Plak tipi psoriasisli hastalarda takrolimus merheminin özellikle oklüzyonla uygulandığında topikal tedavide alternatif olabilir. Oklüzyon uygulamaları pratikte hasta uyumu gerektirir. Bu nedenle ilacın kalın psoriasis plaklarından emilimini arttıracak yeni bir formülasyon bulmaya yönelik ileri çalışmalar gerektiği kanısındayız. (Türkderm 2015; 49: 107-11)

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, takrolimus merhem, topikal tedavi

Summary

Background and Design: Despite the development of effective systemic treatments and new biological agents for psoriasis nowadays, topical medications are still the mainstay of treatment. Topical calcineurin inhibitors are currently used in various skin diseases. We investigated the efficacy and safety of tacrolimus, which is an alternative in topical treatment, in comparison with the present medications in plaque psoriasis.

Materials and Methods: This prospective double-blind placebo-controlled study was conducted in 24 patients with the diagnosis of plaque psoriasis who were seen in Uludağ University Hospital dermatology outpatient clinic. 0.1% tacrolimus ointment, 0.1% mometasone furoate ointment, 0.005% calcipotriol ointment and placebo in encrypted bottles were randomly applied under occlusion to 27 psoriatic plaques in test chambers, every other day, for a period of 19 days. Clinic sum scores, side effects, and epidermal thickness measured by superficial ultrasound were noted before and after treatment in all microplaques. Besides, histopathologic scoring and epidermal thickness were measured in 9 patients at the end of the study.

Results: The clinic sum scores and ultrasonographic epidermal thickness at the end were both significantly lower than the beginning values in all microplaques ($p<0.05$). The reduction in these two values with tacrolimus were significantly higher than that with placebo ($p<0.001$), but no difference was observed with calcipotriol ($p=0.287$, $p=0.813$, respectively). On the other hand, the reduction in these values with mometasone

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Seval Doğruk Kaçar, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye Tel.: +90 272 246 33 33 E-posta: sevaldogruk@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 29.03.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.05.2014

was significantly higher than with tacrolimus ($p<0.05$). Mometasone furoate was the most effective when the three ointments were compared with placebo in terms of total histopathological score and epidermal thickness.

Conclusion: Tacrolimus ointment applied under occlusion is an alternative topical medication in the treatment of plaque psoriasis. Occlusion in practice requires patient compliance. Thus, studies to find a new formulation that will increase absorption of drug from thick psoriatic plaques are needed. (Turkdern 2015; 49: 107-11)

Key Words: Psoriasis, tacrolimus ointment, topical treatment

Giriş

Psoriasis deri, tırnaklar ve eklemlerin kronik proliferatif inflamatuvar bir hastalığıdır. Dünyanın her yerinde ve her ırkta görülebilen hastalığın toplumda görülme sıklığı %1-8 arasında değişmektedir¹. Patogenezi tam anlaşılamayan psoriasisin genetik ve immünolojik multifaktörel bir zemini olduğu düşünülmektedir. Günümüzde mevcut tedaviler tam kür sağlayamadığı için tedavinin ana hedefi hastalığın yaygınlığı ve şiddetini azaltarak hastanın yaşam kalitesini etkilemeyecek seviyeye getirmektir. Sistemik tedavilerin etkinliği ve yeni biyolojik moleküllerin geliştirilmesine rağmen topikal tedaviler psoriasis tedavisinin direğidir². Tüm hastaların yaklaşık %70'inde lezyonlar vücut yüzeyinin %20'sinden daha az bir alanı kaplar ve bu hastalarda topikal tedavi ilk seçenektir. Ayrıca topikal ilaçlar şiddetli psoriasisde kombine tedavi, rotasyonel tedavi ya da aşamalı tedavilerde kullanılabilir. Psoriasis tedavisinde kullanılan başlıca topikal ajanlar kortikosteroidler ve vitamin D3 analoglarıdır³. Topikal kortikosteroidler antiinflamatuvar, antiproliferatif ve immünsupresif mekanizmalar ile antipsoriatik etki gösterir. Ancak kortikosteroidlerin epidermal ve dermal atrofi, striae gelişimi, purpura, hipopigmentasyon, hipertrikoz, telenjektazi, akneiform erüpsiyon gibi birçok lokal yan etkileri kullanımlarını kısıtlar. Vitamin D3 analogları ise tek başına kullanımda irritasyon gibi lokal yan etkiler oluşturduğu için steroidlerle kombine preparatları tercih edilir.

Topikal kalsinörin inhibitörleri ilk olarak atopik dermatit tanısında onay almıştır⁴. Bugün için endikasyonlu ve endikasyon dışı olarak pek çok deri hastalığında kullanılmaktadır. Psoriasisde topikal takrolimusun etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda özellikle fasiyal, invers ve genital psoriasisde başarılı sonuçlar bildirilmiştir⁵⁻⁹. Bunun yanında kronik plak tipi psoriasisde etkinliği plaseboya benzer, plasebodan üstün ve potent steroidlere eşdeğer şeklinde çelişkili sonuçlar bildirilmektedir¹⁰⁻¹². Son yıllarda topikal takrolimus tırnak tutulumunda da etkili olarak bildirilmiştir¹³.

Çalışmamızda plak tipi psoriasisli hastalarda topikal tedavide alternatif bir seçenek olarak takrolimusun mevcut tedavilerle karşılaştırmalı olarak etkinliği ve güvenilirliğini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hasta seçimi

Prospektif, çift kör plasebo kontrollü bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Dermatoloji polikliniğine başvuran, klinik ve histopatolojik olarak kronik plak tipi psoriasis tanısı alan 24 hasta ile yapıldı. Çalışma grubuna Psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) skoru 1 ve 2 olan, son 4 haftada sistemik ve son 2 hafta içinde nemlendiriciler dışında diğer topikal tedavileri almamış hastalar dahil edildi. Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınan ve Helsinki bildirisine uygun olarak yürütülen çalışmada tüm hastaların yazılı onam formu alındı. Hastaların demografik ve klinik verileri kaydedildi.

İlaç uygulaması

Tedavi süresi 19 gün olarak belirlendi. Her bir hastada seçilmiş psoriatik plağa günde bir, şifrenlenmiş şişelerde %0,1 takrolimus merhemi, %0,1 mometazon furat merhemi (M-furo merhem, Orva, İzmir, Türkiye), %0,005

kalsipotriol merhemi (Psorcutan pomad, Leo Pharmaceutical products LTD, Ballerup, Danimarka) ve plasebo ayrı ayrı lökotestlerle oklüzyon şeklinde uygulandı. Plasebo olarak takrolimus merhem bazı kullanıldı. Yüzde 0,1 takrolimus merhemi ve takrolimus merhem hazırlanmış baz Eczacıbaşı laboratuvarlarında hazırlandı. Lökotest bantlarına her bir ilacın eşit miktarı hesaplanarak yerleştirildi ve non-allerjik flasterlerle bant yerleri sabitleştirildi. İlaçların lökotestlere yerleştirilmesi ikinci bir araştırmacı tarafından randomize edilerek kaydedildi. Randomizasyon kart çekerek sağlandı. İlaç uygulayan ve sonuçları değerlendiren araştırmacı tarafından ilaçların lökotestlerdeki yerleşimi bilinmiyordu. Çalışma süresince hastalara ek topikal tedavi verilmedi.

Klinik değerlendirme

Tedavinin başlangıcında (0. gün), ortasında (10. gün) ve sonunda (19. gün) her bir lökotest yerindeki değişiklikler ve yan etkiler kaydedildi. Bu değerlendirme de her bir ilacın uygulandığı mikropalak el ve gözle değerlendirilerek klinik şiddet skorlaması hesaplandı. Klinik skorlama derecesi 0-4 arasında belirlendi (hiç yok: 0, hafif: 1, orta: 2, belirgin: 3, çok belirgin: 4) ve psoriatik plaklarda eritem, kalınlık ve deskamasyon için ayrı ayrı hesaplanıp toplanarak toplam klinik skor değeri elde edildi.

Ultrasonografik değerlendirme

Tedavi öncesi ve sonrasında psoriatik mikropalaklarda yüzeyel Doppler Ultrasonografi (Aplio, Maluma Toshiba, Tokyo, Japonya; prob lineer 14 MHz) kullanılarak epidermis kalınlığı ölçüldü. Kullanılan probun 0-1 cm arasında rezolüsyonu yüksekti. Her bir mikropalak için 3 farklı ölçüm yapılarak bunların ortalaması kaydedildi.

Histopatolojik değerlendirme

Tedavi bitiminde 22 hastanın 9'unda mikropalaklardan 3 mm kalınlığında biyopsi örnekleri alındı. Bu örneklerde epidermis kalınlığı, hipogranüloz derecesi, parakeratoz, epidermis ve yüzeyel dermiste inflamatuvar infiltrat yoğunluğu karşılaştırıldı. Bu parametrelerin her biri skorlanarak 0-4 arasında derecelendirildi (0: normal, 1: hafif, 2: orta, 3: belirgin, 4: çok belirgin). Bu parametreler toplanarak toplam histolojik skor elde edildi. Ayrıca stratum korneumdan retelere kadar olan epidermal kalınlık okülomikrometre ile ölçüldü.

İstatistiksel analiz

Çalışma sonuçları "SPSS for Windows Ver. 10.0 Statistics" modülü ile değerlendirildi. Verilerde ortalamalar standart sapma ile birlikte ve gerektiğinde ortanca değer verilerek sunuldu. Tedavi ortası ve sonu klinik skor değerlerinin tedavi öncesi ile karşılaştırılmasında, tedavi öncesi ve sonu ultrasonografik ölçümlerin yüzde değişimlerinin karşılaştırılmasında ve tedavi öncesi ve sonu toplam histolojik skor ve okülomikrometre ile ölçülen epidermal kalınlıkların karşılaştırılmasında önce Friedman testi kullanıldı. Bu testin anlamlı olması halinde Wilcoxon sıra toplamları testi kullanılarak ilaç çiftleri karşılaştırıldı. Tüm analizlerde 0,05, anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular

On altısı kadın (%72,7); 6'sı erkek (%27,3) 22 hasta çalışmayı tamamladı. İki hasta ilaç uygulamalarına belirlenen günlerde gelmediği için tedavi

sonlandırıldı. Hastaların yaşları 20-58 (34,68±11,03 yıl) arasında ve hastalık süreleri 4 ay-25 yıl (8,66±7,04 yıl) arasında değişmekteydi.

Toplam 22 hastada seçilen 27 plakta 19 gün boyunca gūnaşırı olarak seçilen ilaçlar uygulandı. Tüm mikropklarlarda hesaplanan tedavi ortasında ve tedavi sonrasında toplam klinik skor değerlerinin, tedavi başlangıcındaki değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptandı (p<0,001) (Tablo 1, Resim 1). Tedavi sonrasında takrolimus merhemi uygulanan plakta toplam klinik skorda azalma plaseboya göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0,001). Öte yandan mometazon furat merhemi uygulanan plakta toplam klinik skordaki azalma ise takrolimus merheme göre istatistiksel anlamlı idi (p<0,001). Takrolimus merhemi ve kalsipotriol merheminin toplam klinik skordaki oluşturdukları azalmalar arasında fark saptanmadı (p=0,287). On dokuz günlük tedavi sonunda toplam klinik değışken skorunda başlangıca göre takrolimus merhemi ile ortalama %62 azalma elde edilirken plasebo ile ortalama %31 azalma saptandı. Aynı sürede kalsipotriol merhemi ile ortalama %59 gerileme saptanırken, mometazon furat merhemi ortalama %73 gerileme ile psoriatik plaklarda en belirgin iyileşmeyi sağladı (Şekil 1).

Yirmi yedi plakta, tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında yüzeyel doppler ultrasonografi ile değerlendirilen epidermal kalınlık ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği görüldü (sırasıyla 3 ilaç için p<0,001 ve plasebo için p=0,029) (Tablo 2, Resim 2). Tedavi sonrasında takrolimus merhemi uygulanan plakta ultrasonografik olarak ölçülen epidermal kalınlıktaki yüzde değışim, plaseboya göre anlamlı idi (p<0,001). Mometazon furat merhemi ile takrolimus merhemi karşılaştırıldığında ise mometazon furat merhem uygulanan plaktaki ölçümler daha anlamlı yüksekti (p=0,004). Takrolimus merhemi ve kalsipotriol merhem arasında ise ölçümler arasında anlamlı bir farklılık yoktu (p=0,813).

Tedavi sonu dokuz hastada toplam histopatolojik değışken skorları değerlendirildiğinde mometazon furat merhemi uygulanan plaktaki toplam histopatolojik skorun plaseboya göre farkı, takrolimus merhemi ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı idi (p=0,015). Takrolimus merhemi uygulanan plakta hesaplanan toplam histopatolojik skorun plaseboya göre farklılığı, kalsipotriol merhemi ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p=0,336) (Tablo 3, Şekil 2, Resim 3). Bu dokuz hastanın tedavi sonrasında mikropklarlarda ölçülen epidermal kalınlık ortalamasının plaseboya göre farkları karşılaştırıldığında en etkili olanın mometazon furat olduğu, bunu takrolimus ve kalsipotriolün izlediği gösterdiği görüldü.

Tablo 1. Dört ilacın toplam klinik skor üzerine etkileri

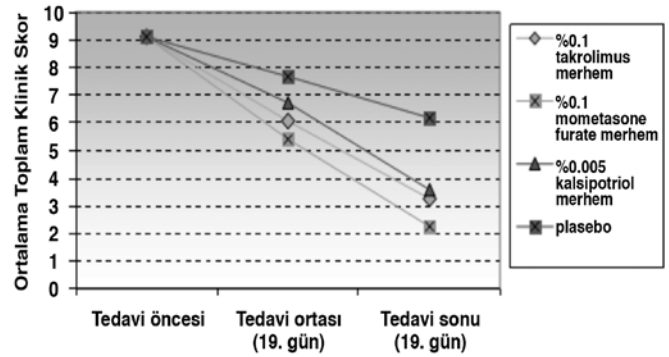
	Tedavi öncesi	10. gün	19. gün	p*
%0,1 takrolimus merhem	9,14±2,10	6,07±1,41	3,18±1,86	pa<0,001 pb<0,001
%0,1 mometason furate merhem		5,40±1,18	2,25±1,58	
%0,005 kalsipotriol merhem		6,74±1,70	3,59±1,90	
Plasebo		7,70±2,10	6,18±2,49	

*Wilcoxon test, pa = tedavi öncesi ve tedavi ortası karşılaştırması, pb=tedavi öncesi ve tedavi sonu karşılaştırması

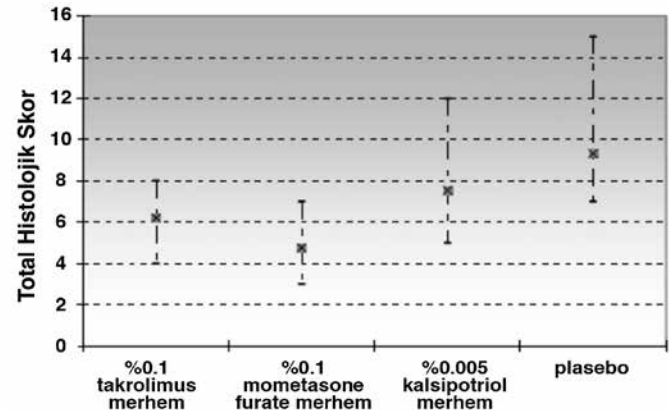
Tedavi süresince ilaçların uygulandığı mikropklarlarda herhangi bir lokal yan etki izlenmedi.

Tartışma

Dermatofarmakolojide kortikosteroid dışı antiinflamatuvar etkinliğe sahip topikal ilaç arayışı içinde takrolimusta yerini almıştır. Psoriasisde yapılan ilk randomize çalışmada takrolimusun plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir¹². Yazarlar bu sonucu ilacın günde bir kere ve oklüzyonsuz uygulanmasına bağlamıştır. Bu çalışmanın hemen ardından Remitz ve ark. topikal uygulanan %0,3 takrolimus, %0,005 kalsipotriol, %0,1 betametazonun plasebo ile karşılaştırmalı etkisini değerlendirmek için önceden %2 salisilik asitle incelenen psoriatik plaklara bu ilaçları 2 hafta boyunca her 2-3 günde bir oklüzyonla uygulamışlardır¹⁰. Tedavi sonunda plasebo ile karşılaştırıldığında takrolimus uygulanan alanda eritem ve infiltrasyonda azalma izlenirken, kalsipotriol ile takrolimus arasındaki belirgin fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada tedavi öncesi ve sonrası lazer doppler flowmetre ile yüzeyel kan akımı ve histopatolojik olarak epidermal kalınlık ölçülmüş, bu parametrelerde takrolimus ile plaseboya göre anlamlı azalma tespit edilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde toplam klinik skorda takrolimus merhem ile plaseboya göre anlamlı bir azalma görülmüş, ancak kalsipotriol ile karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır. Bunun yanında tedavi öncesi ve sonrası ultrasonografik olarak ve okülomikrometre ile ölçülen epidermal kalınlıkta ise en iyi incelmeyen mometazon furat ile



Şekil 1. Dört ilacın toplam klinik skor üzerine etkileri



Şekil 2. Dokuz hastada dört ilacın toplam histolojik skor üzerine etkileri

elde edildiğini bunu takrolimus ve kalsipotriolün izlediğini gördük. Her iki çalışmada takrolimus oklüzyonlu şekilde uygulanmıştır. Oklüzyonsuz uygulandığında ilacın kalın skuamların olduğu psoriatik plaklardan penetrasyonu tam değildir. Bu durum ilacın yüksek moleköl ağırlığı (822Da) ile ilişkili olabilir¹⁴. Gelecekte özellikle psoriasis endikasyonunda farklı takrolimus formöl ve uygulama şekilleri geliştirilebilir. Bu düşünceyle yapılan deneysel bir çalışmada takrolimus merhemi ve lipozomal takrolimus losyonu karşılaştırılmış ve lipozomal takrolimus losyonunun hedeflenen bölgede takrolimus merhemine göre 9 kat daha yüksek konsantrasyona ulaştığı gösterilmiştir¹⁵. Öte yandan salisilik asit psoriasisde tek başına kullanılabildiği gibi sıklıkla penetrasyonu arttırmak için kortikosteroidler başta olmak üzere diğer topikal ilaçlarla kombine edilebilir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada plak tipi psoriasisli hastalarda %6 salisilik asit jel ile kombine edilen %0,1 takrolimus merhemi, saf salisilik asit ve plasebo kombinasyonuna göre etkili bulunmuştur¹⁶. Son yıllarda nanoteknolojideki gelişmelerle birlikte, psoriasis benzeri inflamasyon oluşturulan hayvan modelinde likid kristal nanoparçalara yüklenmiş takrolimusun propilen glikol içinde çözülmüş takrolimusa göre emiliminin ve deride kalım süresinin daha iyi olduğu gösterilmiştir¹⁷.

Derinin daha ince olduğu bölgelerde lokalize psoriasisde takrolimus merhemi etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olabilir. Nitekim yüz ve intertrijnoz bölgeler gibi bölgelerde erişkin ve çocuklarda yapılan çeşitli çalışmalarda takrolimus merhem etkili bulunmuştur⁵⁻⁹. Hatta fleksural ve fasiyal

psoriasisde topikal takrolimus topikal klobetazol butirat ve mometazon furat gibi topikal steroidlere sırasıyla eşdeğer ve üstün bulunmuştur^{7,8}.

Aslında büyük moleköl ağırlığına rağmen ilginç olarak takrolimus tırnak psoriasisinde de denenmiş ve etkili bulunmuştur¹³. İlacın tırnak bariyerini lipofilik yapısı ve merhem formunda olması nedeniyle geçebildiği düşünölmüştür.

Psoriasis gibi kronik bir hastalıkta topikal tedavilerde kombinasyon sık kullanılır. Her iki ilacın sinerjistik etkisi ve azalan yan etkileri ile daha etkili ve güvenli kullanıma yönelik kombinasyon arayışları içinde takrolimusta gerek steroid gerekse kasipotriol ile kombine edilmiştir^{11,18}. Ancak mevcut az sayıda çalışmada kombine edilen preparatların tek başına kullanımlarına bir üstünlük sağlanamamıştır. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 2. Dört ilacın ultrasonografik ölçülen epidermal kalınlık üzerine etkileri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p*
%0,1 takrolimus merhem	0,97±0,90	0,77±0,33	p<0,001
%0,1 mometasone furoat merhem		0,71±0,31	p<0,001
%0,005 kalsipotriol merhem		0,78±0,35	p<0,001
Plasebo		0,93±0,35	p=0,029

*Wilcoxon testi

Tablo 3. Dört ilacın toplam histolojik skor ve okölometrik epidermal kalınlık ölçümleri üzerine etkileri

	Tedavi sonrası		p ¹	p ²
	Toplam histolojik skor	Epidermal kalınlık (mm)		
%0,1 takrolimus merhem	6,22±1,20	0,23±0,05	p ^a =0,015 p ^b =0,018 p ^c =0,336	p ^a =0,17 p ^b =0,008 p ^c =0,015
%0,1 mometasone furoat merhem	4,77±1,78	0,19±0,05		
%0,005 kalsipotriol merhem	7,55±2,69	0,29±0,07		
Plasebo	9,33±2,82	0,36±0,06		

Wilcoxon testi, p¹=toplam histolojik skorlarda karşılaştırma, p²=epidermal kalınlıkta karşılaştırma, p^a=takrolimus ve mometasone furoat'ın plaseboya göre farkı, p^b=kalsipotriol ve mometasone furoat'ın plaseboya göre farkı, p^c=kalsipotriol ve takrolimusun plaseboya göre farkı



Resim 1. Bir hastanın tedavi öncesi (a) ve tedavi sonrası mikropalaklarında klinik görünüm; %0,01 takrolimus merhem (sol üst), %0,1 mometasone furoate merhem (sağ üst), %0,005 kalsipotriol merhem (sağ alt) ve plasebo (sol alt)

Sonuç

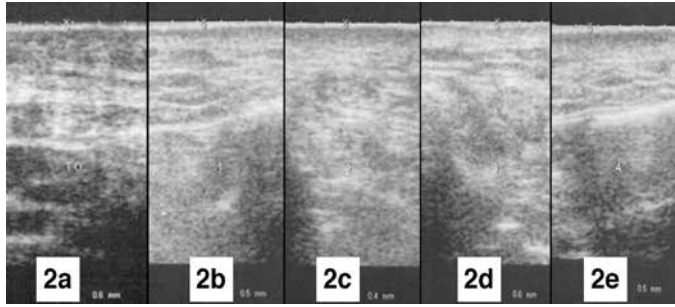
Takrolimus merhemi oklüzyonlu uygulamamızda mometazon furat merhemi kadar etkili olmasa da kalsipotriol merhemine eşdeğer bir etki ile psoriatik plaklarda iyileşme sağlamıştır. Bu da bize takrolimusun kombinasyon ve rotasyonel tedavilerde, topikal kortikosteroid kullanılmayan olguların tedavisinde yer alabileceğini düşündürmüştür. Ancak oklüzyon uygulamaları pratikte hastanın tam uyumunu gerektirir. Bu nedenle ilacın kalın psoriasis plaklarından emilimini arttıracak farklı bir formülasyon bulmaya yönelik ileri çalışmalar gerektiği kanısındayız.

Etik Kurul Onayı: Alındı

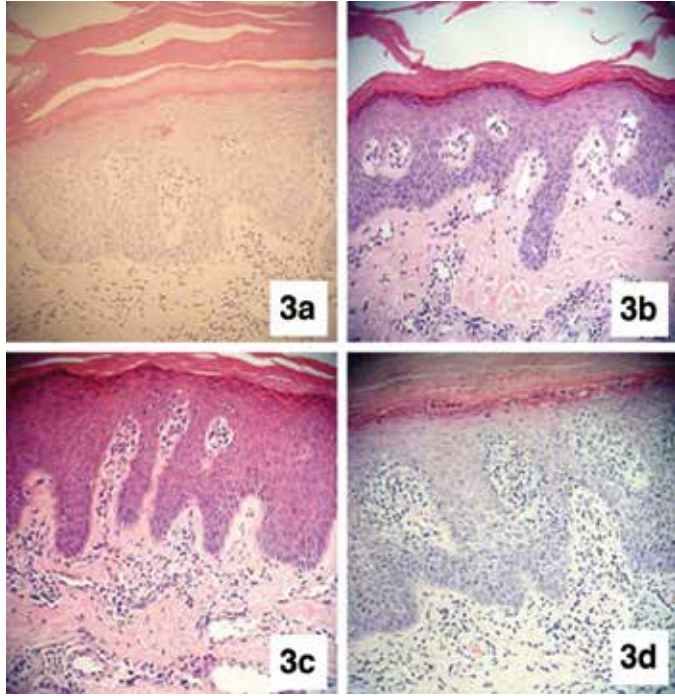
Hasta Onayı: Alındı

Konsept: Seval Doğruk Kaçar, Şükran Tunalı

Dizayn: Seval Doğruk Kaçar, Emel Bülbül Başkan, Hayriye Sarıcaoğlu, Şükran Tunalı



Resim 2. Sekiz numaralı hastanın tedavi öncesi (a) ve sonrası ultrasonografik ölçülen epidermal kalınlıkları (mm); %0,01 takrolimus merhem (b), %0,1 mometasone furoate merhem (c), plasebo (d) ve %0,005 kalsipotriol merhem (e)



Resim 3. On beş numaralı hastanın tedavi sonrası mikropalaklarında histopatolojik görünüm (Hematoksilen ve eozin, x200); %0,01 takrolimus merhem (a), %0,1 mometasone furoate merhem (b), %0,005 kalsipotriol merhem (c) ve plasebo (d)

Veri Toplama veya İşleme: Seval Doğruk Kaçar, Naile Bolca, Şadıman Balaban Adım, Emre Kaçar

Analiz veya Yorumlama: Seval Doğruk Kaçar, Emel Bülbül Başkan, Hayriye Sarıcaoğlu, Şükran Tunalı

Literatür Arama: Seval Doğruk Kaçar, Emel Bülbül Başkan, Naile Bolca, Şadıman Balaban Adım, Emre Kaçar

Yazan: Seval Doğruk Kaçar, Şükran Tunalı

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışmada kullanılan %0,1 takrolimus merhem ve plasebo olarak kullanılan baz Eczacıbaşı İlaç Firması tarafından temin edilmiştir.

Kaynaklar

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; identification and management of psoriasis and associated comorbidity (IMPACT) project team: Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;133:377-85.
2. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al ;American Academy of Dermatology: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:643-59.
3. Borlu M: Psoriasisde topikal tedaviler. Psoriasis güncel yaklaşımlar. (Ed) Özdemir M, Koç E. 1. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2012;111-9.
4. Luger T, Paul C: Potential new indications of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology* 2007;215:45-54.
5. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, Feldman SR, Hartle JE, Henning A; Tacrolimus Ointment Study Group: Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:723-30.
6. Liao YH, Chiu HC, Tseng YS, Tsai TF: Comparison of cutaneous tolerance and efficacy of calcitriol3 microg(-1) ointment and tacrolimus 0.3 mg g(-1) ointment in chronic plaque psoriasis involving facial or genitofemoral areas: A double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2007;157:1005-12.
7. Rallis E, Nasiopoulou A, Kouskoukios C, et al: Successful treatment of genital and facial psoriasis with tacrolimus ointment 0.1%. *Drugs Exp Clin Res* 2005;31:141-5.
8. Brune A, Miller DW, Lin P, Cotrim-Russi D, Paller AS: Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2007;24:76-80.
9. Wang C, Lin A: Efficacy of topical calcineurin inhibitors in psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2014;18:8-14.
10. Remitz A, Reitamo S, Erkkö P, Granlund H, Lauerma AI: Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *Br J Dermatol* 1999;141:103-7.
11. Buder K, Knuschke P, Wozel G: Evaluation of methylprednisolone aceponate, tacrolimus and combination thereof in the psoriasis plaque test using sum score, 20-MHz-ultrasonography and optical coherence tomography. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48:814-20.
12. Zonneveld IM, RubinsA, JablonskaS, et al: Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol* 1998;134:1101-2.
13. De Simone C, Maiorino A, Tassone F, D'Agostino M, Caldarola G: Tacrolimus 0.1% ointment in nail psoriasis: a randomized controlled open-label study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:1003-6.
14. Nasr IS: Topical Tacrolimus in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:250-4.
15. Erdogan M, Wright JR Jr, McAlister VC: Liposomal tacrolimus lotion as a novel topical agent for treatment of immune-mediated skin disorders: experimental studies in a murine model. *Br J Dermatol* 2002;146:964-7.
16. Carroll CL, Clarke J, Camacho F: Topical tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol* 2003;141:43-6.
17. Thapa RK, Yoo BK: Evaluation of the effect of tacrolimus-loaded liquid crystalline nanoparticles on psoriasis-like inflammation. *J Dermatolog Treat* 2014;25:22-5.
18. Tirado-Sánchez A, Ponce-Oliviera RM: Preliminary study of the efficacy and tolerability of combination therapy with calcipotriene ointment 0.005% and tacrolimus ointment 0.1% in the treatment of stable plaque psoriasis. *Cutis* 2012;90:140-4.