

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PSORİAZİS HASTALARINDA SERUM D VİTAMİN
DÜZEYİ VE DARBANT ULTRAVİOLE B
FOTOTERAPİSİNİN BUNUN ÜZERİNDE ETKİSİ**

Dr.Seyamak SALEKY

**Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2015**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PSORİAZİS HASTALARINDA SERUM D VİTAMİN
DÜZEYİ VE DARBANT ULTRAVİOLE B
FOTOTERAPİSİNİN BUNUN ÜZERİNDE ETKİSİ**

Dr.Seyamak SALEKY

**Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Doç.Dr.Zeynep Nurhan SARAÇOĞLU**

**ESKİŞEHİR
2015**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr.Seyamak SALEKY'ye ait "Psoriasis hastalarında serum D vitamini düzeyi ve darbant ultraviyole B fototerapisinin bunun üzerinde etkisi" adlı çalışma jürimiz Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Doç.Dr.Zeynep Nurhan SARAÇOĞLU
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr.Aysen AKALIN
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç.Dr.Aysun ŞİKAR AKTÜRK
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....
Tarih ve Sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Enver İHTİYAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç.Dr. Zeynep Nurhan SARAÇOĞLU'na, değerli hocam Prof.Dr. İlham SABUNCU'ya; tez yapımının değişik aşamalarında bana destek olan meslektaşlarım Dr. Bahadır YILDIZ'a, Dr. Abdurrahman ASLAN'a ve Dr Emine BÖYÜĞ'e; tezimin istatistiksel analizlerinin hazırlamasında bana yardımcı olan Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Fezan ŞAHİN MUTLU'ya ve Tüğçe ŞENÇELİKEL'e teşekkür ederim.

ÖZET

Saleky, S. Psoriasis hastalarında serum D vitamin düzeyi ve darbant ultravirole B fototerapisinin bunun üzerinde etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2015. D vitamin üretimi ciltte 290-315 nm dalga boyunda güneş ultravirole B (UVB) radyasyonu tarafından indüklenir. Psoriasis tedavisinde yıllarca başarıyla kullanılan 311-313 nm dalga boyları bu spektrumun ortasında yer almaktadır. Bu çalışma (1) UVB fototerapinin psoriasis hastalarında serum 25(OH)D arttırabileceğini ve (2) darbant UVB'nin psoriatik lezyonlar ve hayat kalitesi üzerinde tedavi edici etkisini serum D vitamin düzeyini arttırarak gösterebileceğini araştırmak için planlandı. Çalışmaya toplam 49 orta ve şiddetli plak tip psoriasis hastası alındı. Hastalara haftada 3 kez olmak üzere darbant UVB tedavisi uygulandı. Serum 25(OH)D, kalsiyum, fosfor, paratiroid hormon (PTH) ve alkalen fosfataz (ALP) ve hasta psoriasis alan ve şiddet indeksi (PASI) skorları ilk maruziyet öncesi ve son maruziyet sonrası ölçüldü. Hastalardan ayrıca tedavi önce ve sonrasında Skindex-29 anketinin doldurulması istendi. Tedavi sürecini 32 hasta tamamladı. Tedavi öncesinde serum D vitamin düzeyi hiçbir hastada yeterli düzeyde değildi. UVB tedavisi serum 25(OH)D değerlerini belirgin şekilde 14.14 ± 6.70 (mean \pm SD) den 46.42 ± 15.51 'ye yükseltirken ($p < .001$) PASI skorlarını ileri düzeyde iyileştirdi ($p < .001$). Serum ALP ve PTH düzeylerinin anlamlı bir şekilde düştüğü izlendi (sırayla $p = .001$ ve $p = .019$). Serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gelişmedi. PASI skorlarının iyileşmesi serum 25(OH)D değerlerinin artışıyla doğrudan ilişkili değildi. Tedavinin Skindex-29 skalasına göre yaşam kalitesi üzerinde belirgin düzeyde düzelme sağladığı gözlemlendi. Darbant UVB fototerapinin psoriasis vulgaris lezyonlarını temizlediği, serum D vitamin düzeylerini arttırdığı ve değişik yönlerden hastaların hayat kalitesini iyileştirdiği izlendi.

Anahtar Kelimeler: ultravirole, 25(OH)D, kalsidiol, psoriasis alan ve şiddet indeksi, yaşam kalitesi

ABSTRACT

Saleky, S. Serum vitamin D status and effect of narrowband ultraviolet B phototherapy on it in psoriatic patients. Eskisehir Osmangazi University School of Medicine, Department of Dermatology and Venerology Thesis in Medicine, Eskisehir 2015. Vitamin D production is induced by 290-315 nm wavelength of sun ultraviolet B (UVB) radiation in the skin. This spectrum contains the 311-313 nm wavelength which has been successfully used to treat psoriasis for years. The aim of this study was: (1) To investigate whether UVB Phototherapy was able to increase serum 25(OH)D levels in psoriatic patients. (2) To determine whether narrowband UVB may mediate its treating effects on psoriatic lesions and quality of life in psoriasis by elevating serum vitamin D levels. A total of 49 patients with moderate to severe plaque type psoriasis were included in this study. The patients received narrowband UVB therapy given three times a week. The concentration of serum 25(OH)D, calcium, phosphorus, parathyroid hormone (PTH) and alkaline phosphatase (ALP) and patients' psoriasis area and severity index (PASI) scores were measured before the first and after the last exposure. The patients were also asked to complete the Skindex-29 questionnaire before and after treatment. Thirty two patients finished the treatment course. Before the treatment serum D vitamin levels in non of the patients was in the sufficient range. UVB therapy improved PASI scores effectively ($p<.001$) while increasing serum 25(OH)D levels significantly from 14.14 ± 6.70 (mean \pm SD) to 46.42 ± 15.51 ($p<.001$). Serum ALP and PTH levels significantly decreased ($p=.001$ and $p=.019$ respectively). Serum calcium and phosphorus levels didn't change significantly. The improvement in PASI scores wasn't directly correlated to elevation in serum 25(OH)D levels. The treatment was also found to lead to significant improvement in quality of life scores based on Skindex-29 scale. Narrowband UVB phototherapy cleared psoriasis vulgaris lesions, increased serum vitamin D levels and improved patients quality of life in different aspects.

Key Words: ultraviolet, 25(OH)D, calcidiol, psoriasis area and severity index, quality of life

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji ve Genetik	3
2.3. Etyopatogenez	4
2.3.1. Tetikleyici Etkenler	4
2.3.2. İmmünopatogenez	4
2.4. Histopatoloji	6
2.5. Klinik	7
2.5.1. Kronik Plak Psoriasis	7
2.5.2. Guttat Psoriasis	8
2.5.3. Püstüler Psoriasis	9
2.5.4. Eritrodermik Psoriasis	9
2.5.5. İnvers Psoriasis	9
2.5.6. Tırnak Psoriazisi	9
2.5.7. Psoriatik Artrit	10
2.6. Ayırıcı Tanı	10
2.7. Laboratuvar Bulguları	11
2.8. Tedavi	11
2.8.1. Topikal Tedaviler	12
2.8.2. Sistemik Tedaviler	13
2.8.3. Fototerapi	14
2.9. D Vitamini	16

	Sayfa
2.9.1. D Vitamin Üretimi ve Fizyolojik Etkileri	16
2.9.2. D Vitamin Ölçümü	18
2.10. Psoriaziste Yaşam Kalitesi ve Skindex-29	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Araştırma Tasarımı ve Katılımcı Alımı	21
3.2. Ön Değerlendirme	21
3.3. Tedavi Protokolü ve Hasta Takibi	22
3.4. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
4.1. Hastaların Özellikleri	24
4.2. Klinik Değerlendirme Sonuçları	25
4.3. Skindex-29'un Değerlendirmesi	28
5. TARTIŞMA	30
5.1.Hastaların Özellikleri	30
5.2.Klinik Değerlendirme	31
5.3.Yaşam Kalitesi ve Skindex-29	41
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	48
EKLER	
EK 1: Skindex-29 anketinin soruları	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGEP	Akut generalize ekzantematöz püstülozis
ALP	Alkalem fosfataz
Ark	Arkadaşları
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
HBD2	İnsan β -defensin 2
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
MED	Minimum eritem dozu
MPD	Minimum fototoksik doz
NK hücre	<i>Natural killer</i> hücre
Ort \pm SD	Ortalama \pm standart sapma
PASI	Psoriasis alan ve şiddet indeksi
PTH	Paratiroid hormon
PUVA	Psoralen ve UVA fototerapisi
PV	Psoriasis vulgaris
Th	<i>T helper</i> hücre
TNF	Tümör nekroz faktör
UV	Ultraviyole
VDR	<i>Vitamin D Receptor</i>

TABLULAR

	Sayfa
2.1. Tablo 2.1. PASI skor hesaplaması	8
3.1. Darbant UVB fototerapide eritem gelişince uygulanan protokol	22
4.1. Çalışmaya alınan hastaların hastalık süresi ve cilt tipine göre dağılımı	24
4.2. Çalışmaya alınan hastaların D vitamin düzeylerinin değerlendirilmesi	25
4.3. Çalışmayı tamamlayan hastaların aldıkları darbant UVB tedavisi	26
4.4. Çalışmayı bitiren hastaların PASI skor karşılaştırması	26
4.5. Tedavi önce ve sonrasında laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	27
4.6. Çalışmayı bitiren hastaların Skindex-29 skala skoru karşılaştırılması	28

1. GİRİŞ

Psoriasis vulgaris (PV) bağışıklık sistem aracılıklı poligenik deri hastalığıdır. Bu hastalığın toplumda görülme sıklığı %0.2 ile %4.8 arasında değişmektedir. Lokalize eritemli skuamli plaklardan generalize şiddetli tutulumuna kadar değişen klinikte seyredabilen ve hayat boyu relaps ve iyileşmelerle devam edebilen kronik bir hastalık sürecidir. PV etiopatogenezinde immünolojik, otoimmün ve genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Yatkın bireylerde travma, enfeksiyonlar ve ilaçlar gibi çeşitli çevresel faktörler hastalığı tetikleyebilmektedir. Psoriasis vulgarisin seyri sırasında hastaların %20-30'unda psoriatik artrit gelişebilir. Ayrıca hastalığın orta ve şiddetli derecede seyrettiği hastalarda metabolik sendrom ve aterosklerotik kalp hastalıkları göreceli risk artışı göstermektedir (1,2).

Günümüzde PV yaşam kalitesini şiddetli sistemik hastalıklarla karşılaştırılabilir düzeyde etkilemesi, ömür boyu tedavi gerektirmesi ve eşlik eden komorbiditeleri nedeniyle deriye sınırlı bir hastalıktan ziyade bir hastalık spektrumu veya sistemik bir hastalık olarak tanımlanmaya başlanmıştır (3).

Genellikle hafif şiddetli hastalıkta topikal preparatlar psoriasis semptomlarını kontrol altına almakta yeterli olmakla birlikte, orta ve şiddetli gruptaki hastalarda tedaviye yanıt alınması için fototerapi ya da sistemik ajanlara gereksinim duyulabilir. Değerlendirmelerde hastalara göre mevcut tedaviler etkili olmalarına rağmen, uzun süreli çözüm sağlamamaktadır (2). Tedavide ayrıca metabolik sendrom, kardiyak risk ve eklem tutulumu gibi sistemik komorbiditeler de unutulmamalıdır.

Fototerapi PV tedavisinde eski ve kabul görmüş bir yöntem olup hastalığı çeşitli ışık dalga boylarıyla tedavi etmeyi tanımlamaktadır. On dokuzuncu yüzyılın başlarında Sarder mann tarafından ilk kez bir PV hastasının tedavisinde karbon ark lambasının kullanılmasıyla temeli oluşturulan yöntemde asıl büyük gelişme 1980'lerin ortalarında 311-313 nm dalga boyunda darbant ultraviyole B (UVB) üreten floresan lambaların keşfi ile olmuştur. Bu dar spektrum özellikle psoriasis için en etkili ve en sık kullanılan fototerapi yöntemi haline gelmiş ve aynı zamanda daha önce PUVA (Psoralen+UVA) tedavisi uygulanan birçok hastalık için de etkili bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (4,5).

Vitamin D3 veya kolekalsifrol öncelikle epidermis ve dermiste 7-dehidrokolestrolun ultraviyole ışınlanmasına maruz kalmasından oluşur. D vitamini kalsiyum ve fosfor homeostazı ve iskelet sağlığının yanı sıra hücre gelişmesi, proliferasyonu ve diferansiyasyonunun düzenlenmesinde gerekli bir steroiddir. Bu yüzden D vitaminin kronik eksikliği kas güçsüzlüğü, çeşitli kanserler, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olabilir (6).

Güneş ışığı maruziyeti 25(OH)D'yi etkileyen en önemli etkidir. Psoriasis hastalarında son zamanlarda D vitamin düzeyi ve hastalıkla ilişkisi bilimsel olarak ilgi çekmeye başlamıştır. Bu çalışmada plak tipi psoriasis hastalarında serum D vitamin düzeyini değerlendirmek ve tedavi olarak uygulanan darbant ultraviyole B fototerapisinin bu düzey üzerinde etkisini araştırmak amaçlandı. Ayrıca bu etkinin hastalık patofizyolojisi ve iyileşme süreciyle muhtemel etkileşimi değerlendirildi. Tedavinin ve D vitamin düzeyinin ve yaşam kalitesi arasında olan ilişki Skindex-29 yaşam kalite ölçeği kullanarak gözden geçirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Psoriasis bağışıklık sistem aracılıklı, keratinositlerin kontrolsüz proliferasyonu, dendritik hücrelerin aktifleşmesi, pro-inflamatuar sitokinlerin salınması ve T hücrelerin deride toplanmasıyla karakterize, kronik seyirli ve yineleyici, inflamatuvar bir hastalıktır (2,7). Hastalık süre, alevlenme aralıkları ve yaygınlık açısından büyük ölçüde çeşitlilik gösterir (8). Skuamların parlak, sedefi renginden dolayı halk arasında sedef hastalığı olarak bilinmektedir (9).

Psoriasis bilinen en eski deri hastalıklarından biridir. Hipokrat ve okulu (MÖ 460-377) birçok deri rahatsızlığının bulgularını dikkatlice tariflemişlerdir. Onların sınıflandırmasına göre kuru pullu döküntüler hep birlikte "lopoi" adı altında gruplandırılmıştır. Bu grup olasılıkla lepra ve psoriasis içermekteydi. Bu iki hastalığın ayırımı 19. yüzyıla kadar gerçekleşmemiştir. İlk kez Ferdinand Von Hebra (1816-1880) psoriasis klinik bulgularını kesin olarak lepradan ayırmış ve psoriasis terimini kullanmıştır. (2).

2.2. Epidemiyoloji ve Genetik

Psoriasis yaygın bir hastalıktır. Birçok derlemede psoriasisin dünya nüfusunun %2'sini etkilediği bildirilmiştir (2). Son bir evrensel epidemiyolojik derleme bu oranın batı ülkelerinde %2-4 olduğu sonucuna varmıştır. Ancak dünya çapında belirgin prevalans farklılıkları ortaya çıkmıştır. Bu değişiklikler psoriasisin genetik ve çevresel faktörlerin ikisinden de etkilenen komplike bir durum olduğundan kaynaklanabilir. Genel olarak ekvatordan uzaklaşınca hastalığın prevalansı artmaktadır (10). Ülkemizde yapılan bir çalışmada prevalans %1.3 olarak belirlenmiştir (11). Her yaşta görülebilmekle birlikte, hastalığın ilk ortaya çıkış yaşı 30-39 ve 50-59 veya 60-69 yaşları arasında iki belirgin zirve yapmaktadır. Psoriasis insidansının bimodal dağılım göstermesinin, klinik olarak farklılık gösteren ve 40 yaş ve altında (tip 1) ve 40 yaşın üstünde (tip 2) ortaya çıkan psoriasisin iki farklı prezantasyonunu temsil ettiği kabul edilmektedir. Hastalığın insidansının cinsiyet ile ilişkisi olduğu gösterilmemiştir (10).

Değişik serilere göre hastalarda %35'den %90'a kadar pozitif aile hikayesi mevcuttur. Psoriasis gelişiminde genetik faktörler oldukça önemli bir role sahiptir. Her iki ebeveynde psoriasis olan çocuklarda psoriasis gelişme riski %41, bir

ebeveynde psoriasis olan çocuklarda psoriasis gelişme riski %14 iken bir kardeşte psoriasis olan çocuklarda psoriasis gelişme riski %6 olarak saptanmıştır. İkizler üzerinde yapılan çalışmalarda hastalığın monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre daha yüksek oranda görülmesi psoriasisin genetik zeminde geliştiğinin kanıtı olarak gösterilmektedir. Hastalığın seyri ve başlangıç yaşının ikizler arasında benzerlik göstermesi, hastalığın tipi, başlangıç yaşı, seyri ve şiddetinin genetik etkilerle düzenlendiğini düşündürmektedir (2).

2.3. Etyopatogenez

2.3.1. Tetikleyici Etkenler

Dış (deriyle birebir etkileşenler) ve sistemik birçok etken, genetik olarak yatkın bireylerde psoriasis tetikleyebilir. Dış etkenler arasında travma şüphesiz en önemlisidir. Psoriasis olan hastalarda normal cilde travma uygulanması günler ve haftalar içinde yeni psoriatik lezyonların oluşumunu sağlamaktadır. “Koebner fenomeni” denilen bu etkileşim hastaların %25’inde görülür (2).

Dış etkenlere bakıldığında fiziksel etkenler (radyasyon, dermabrazyon, intradermal ve subkutan enjeksiyonlar, aşılar, yanıklar, dövmeleler, güneş yanığı ve böcek ısırıkları), kimyasal etkenler (kimyasal yanıklar, kronik iritan dermatit ve diğer toksik madde temasları) ve inflamatuvar dermatozlar (viral ekzantemler, morbiliform ilaç erüpsiyonu, alerjik kontakt dermatit, pozitif prick ve yama testleri) bu grupta yer almaktadır (2,12,13).

Sistemik etkenler; infeksiyonlar (streptokokal boğaz infeksiyonları ve HIV/AIDS infeksiyonu), ilaçlar (lityum, antimalaryaller, beta blokerler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, ACE inhibitörleri, simetidin), gebelik, alkol, sigara, metabolik faktörler ve psikojenik faktörlerden oluşmaktadır (8,12,13).

2.3.2. İmmünopatogenez

Son iki dekada psoriasis bir T hücre kaynaklı hastalık olarak tanımlanmaya başlamıştır. CD4+ lenfositleri olan T-helper 1 (Th1) ve T-helper 17 (Th17)’nin sitokin profili, CD8+ T-sitotoksik 1 lenfositlerle birlikte psoriasisin patogenezinde temel rolü oynamaktadır. Bu hücreler deriye göç eder ve oradaki aktivasyon ve diğer deri hücreleriyle sitokin ve kemokin aracılı etkileşimleriyle inflamasyonu uyandırır. Psoriatik lezyonlarda bazı pro-inflamatuvar sitokinlerin RNA ve protein düzeyinde

ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir. Tümör nekroz faktör- α (TNF- α), İnterferon- γ (IFN- γ), İnterlökin-6 (IL-6), IL-8, IL-12, IL-17, IL-18 bu grupta yer alırken öte yandan IL-10 ve IL-14 gibi anti inflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonunda azalma izlenir. Psoriasis lezyonlarının gelişiminde TNF- α , IL-17 ve IFN- α 'nın ana sitokinler olduğu düşünülmektedir. IFN- γ 'nın cilt altı enjeksiyonu psoriatik lezyonların oluşumuna sebep olur. IL-17 ve IFN- γ sinerjistik olarak keratinositlerde IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 ve TNF- α sentezinin stimüle olmasına sebep olur. Bugünkü bilgiye dayanarak TNF ve IFN- γ primer inflamatuvar etkenler olarak adlandırılır. Bu etkenler sekonder inflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin oluşumunu tetikler (14).

Psoriastiste lökositlerin deriye birikmesinin, kemokin ve kemotaktik sitokinlerin şebekesi vasıtasıyla geliştiği gösterilmiştir. Bunlardan en önemli olanlar IL-8 (CXCL8), fractalkine (CX3CL1), CCL5 (RANTES), CCL2 (MCP-1), CCL20 (MIP-3 α), CCL26(eotaxin2), CCL-27 (CTACK), ve CXCL10'dur (14).

Nomura ve ark. (15) psoriasis lezyonlarında CCL4 (MIP-1 β), CCL20 (MIP-3 α), CXCL2 (GRO- β), CXCL8 (IL-8) ve CXCR2 (IL-8 Reseptör) genlerinin ekspresyonunun belirgin artışını göstermişler. CCL4 kemokini Th1, olgunlaşmamış dendritik hücreler, NK (Natural Killer) hücreler ve monositler; CCL20 kemokini Th1, lenfositler, dendritik hücreler ve monositler ve CXCL2 ve CXCL8 kemokinleri ise nötrofillere karşı kemoatraktant olarak rol alır (14).

Psoriasisın karakteristik özellikleri, keratinosit hiperproliferasyonu, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dermis damarlarında genişlemedir. Bu değişiklikler, hem doğal hem de kazanılmış immün sistemin aktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (16,17,18).

Doğal immüitenin efektör hücreleri nötrofiller, NK hücreler, plazmositoid dendritik hücreler ve miyeloid dendritik hücreler olup patojenlere karşı ilk yanıtı, süratle, genelde ilk birkaç saat içerisinde verirler. Ancak doğal immün yanıt sonrasında immünolojik bellek oluşmaz. Buna karşın kazanılmış immün yanıt T lenfositlerce, daha yavaş; genellikle günler içerisinde oluşturulur ve sonrasında reaksiyon verilen etkene karşı uzun süren bir bellek gelişir. Psoriasisın klinik ve immünolojik bulguları örtüştürüldüğünde immün sistemin bu iki kolundan birinin zaman zaman öne çıkabileceği görülmektedir. Örneğin T lenfosit baskınlığıyla

(kazanılmış immün yanıt) karakterize kronik plak psoriasis, UV yanıkları, infeksiyonlar, irritasyon gibi etkenlerle nötrofillerin baskın olduğu (doğal immünite) generalize püstüler psoriasis veya guttat psoriazise dönüşebilmektedir (19,20,21).

Keratinositler çok sayıda sitokin üreterek derideki inflamatuvar reaksiyonu yönetebilmektedirler. Bu sitokinlerden TGF- α , psoriatik deride sergilenmesi artmış olan vasküler endotelyal büyüme faktörünü (VEGF) artırır ve anjiogenesisi ve keratinosit proliferasyonunu uyarır (17). Ancak psoriazisteki epidermal proliferasyonu uyaran en temel faktör Th1 ve Th17 hücrelerince üretilen IL-20 ve IL-22'dir (22,23). Bu sitokinlerden IL-22 keratinosit proliferasyonunun yanı sıra önemli antimikrobial peptidlerden β -defensinlerin yapımını da uyarır. Psoriatik deride normal bireylerde saptanmayan bir takım defensinlerin sergilendiği bilinmektedir. Anormal keratinizasyon nedeniyle bozuk olan epidermal bariyer fonksiyonuna karşın infeksiyon görülmemesinin en önemli nedeni bu antimikrobial peptidlerdir (16,24).

2.4. Histopatoloji

Hastalığın iyileşme ve kötüleşme dönemleri olduğu için lezyonların yaşına bağlı histopatolojik bulguları da değişebilmektedir. En erken değişiklikler nonspesifik olabilir. Bu değişiklikler özellikle dermiste seyrek yüzeysel perivasküler T hücre infiltrasyonu şeklinde ortaya çıkar. Daha sonra dermal papillalarda dilate ve hafif kıvrımlı damarlar, hafif dermal ödem ve tek tük T hücre/nötrofil ekzositoz ile seyreden spongiöz ortaya çıkar. Bir sonraki papül/erken plak evrede erken lezyonlarda sayılan değişikliklerin yanı sıra hafif psoriaziform (düzenli) epidermal hiperplazi, daha belirgin nötrofil ekzositozu ve nötrofil içeren ufak parakeratoz alanları (Munro'nun mikroabseleri) ortaya çıkar. Bu aşamada dermisteki inflamatuvar infiltrat genellikle lenfosit, histiosit ve nötrofiller ile ekstravaze eritrositlerden oluşur (8,25).

Tam olarak gelişmiş plaklarda ise belirgin epidermal hiperplazi, psoriazisin bazı karakteristik özellikleri olan epidermal retelerin düzenli uzanması ve uçlarının karakteristik biçimde genişlemesi (*clubbing*), dilate ve kıvrımlı kapillalar ve hafif fibriler kollajen içeren dermal papillaların çift taraflı uzanması ve dermal papillaların hemen üstündeki epiderminin incilmesi gözlenir. Epiderminin yüzeysel katlarında

solukluk gelişiminin yanı sıra spongiöz azalar veya kaybolur. Ayrıca genellikle belirgin hiperkeratoz ortaya çıkar (8,25).

Parakeratoz ortasında biriken nötrofil toplulukları (Munro'nun mikroabseleri) vakaların çoğunluğunda (%75) mevcuttur ancak spinöz tabakanın ortasında birikim (Kogoj'un sponjiform püstülleri) daha az görülür. Bu iki bulgu psoriasis ve akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP) için patognomoniktir (2,25).

2.5. Klinik

2.5.1. Kronik Plak Psoriasis

Psoriasisin en sık görülen tipi kronik plak psoriastir. Psoriasis hastalarının yaklaşık %80-90'ını etkilemektedir (26). Bu form keskin sınırlı, eritemli ve skuamli plakların nispeten simetrik dağılımı ile karakterizedir. Vücut yüzey alanının tutulumu sınırlıdan yaygınaya kadar değişebilir. Saçlı deri, diz, dirsekler ve presakrum ayrıca eller ve ayaklar hastalığın en çok tercih ettiği alanlardır. Hastaların %45'ine kadar genital tutulum gelişir. Bu plaklar oldukları yerde aylar ve yıllar boyunca sürebilir. Hastalığın kronik seyrine rağmen tamamen remisyona süreleri gerçekleşebilir ve hastaların yaklaşık %15'inde 5 yıllık remisyona süreleri raporlanmıştır (2).

Plaklar çeşitli boyutlarda olabilir. Ancak genellikle yuvarlak, oval veya polisiklik şekillidir. Hastalarda birkaç adet plak lezyon bulunabildiği gibi vücudun büyük kısmını kaplayan lezyonlar da olabilmektedir. Daha az sıklıkta lezyonlar nerdeyse tüm vücut alanını tutabilir (eritrodermik psoriasis) veya boyut olarak küçük ancak yaygın olarak çok sayıda dağılmış papül ve plaklar (guttat psoriasis) ortaya çıkabilir. Plakların üzerinde ağırlı fissürler, kaşıntı ve yanma gelişebilir (2,26).

Plaklar aktif olduğunda sınırları daha inflame görünür ve sentrifugal olarak yayılır. Çok nadiren plakların çevresinde püstüller lezyonlar görülebilir. Plaklar gerilerken genellikle ortadan iyileşme başlar ve lezyon anuler karakter kazanır (27).

Küretaj yoluyla lezyonların üzerindeki sedefi skuam ve daha sonra ortaya çıkan membran soyulursa "Auspitz işareti" olarak adlandırılan noktasal kanamalar ortaya çıkar. Bu işaret dermal papillalardaki uzanmış damarlar ve suprapapilar epiderminin incelmesinin klinik görünümüne yansımastır.

Psoriastiste vücut yüzey alanının yüzde tutulumu soliter lezyonların eritem, skuam ve indurasyon gibi özelliklerini yansıtmadığından hastalığın şiddetini

belirlemek için PASI skoru (Psoriasisın alan ve şiddet indeksi) oluşturulmuştur. Bu skor genellikle araştırmalarda hastalığın şiddetini belirlemek için kullanılır. Tablo 2.1’de bu skorun hesaplanma yöntemi gösterilmiştir (2).

Tablo 2.1. PASI skor hesaplaması

Psoriasis lezyonların şiddeti (0: yok, 1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli, 4:çok şiddetli)				
	Kafa	Gövde	Üst ekstremit	Alt ekstremit
Eritem	0-4	0-4	0-4	0-4
İnfiltrasyon	0-4	0-4	0-4	0-4
Pullanma	0-4	0-4	0-4	0-4
1	Toplam	Toplam	Toplam	Toplam
2 = Vücut tutulum alanı (0, 1: <% 10, 2:% 10-30, 3:% 30-50, 4:% 50-70, 5:% 70-90, 6: >% 90)				
3 = Bölge düzeltme faktörü				
2	0-6	0-6	0-6	0-6
3	.10	.30	.20	.40
1 × 2 × 3	A	B	C	D
A + B + C + D = PASI				

2.5.2. Guttat Psoriasis

Genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde, akut streptokokal infeksiyonlar sonrası tetiklenen tiptir. Lezyonlar 2-3 mm’den 1 cm boyutlara kadar değişen hafif oval şekilli eritemli hafif skuamlı papüller şeklindedir (8).

Hastalık genellikle kendi kendini sınırlar fakat hastaların bir kısmında kronik plak tip psoriazise dönüşüm olabilir. Kronik plak psoriasisın seyrinde guttat alevlenmeler olabilir. Psoriatik hastaların yaklaşık %10 kadarında guttat psoriasis öyküsü bulunmaktadır. Guttat psoriasisın ilk atağından sonra daha kronik form psoriasis gelişme riski tahmini olarak yaklaşık %40’tır (27).

2.5.3. Püstüler Psoriazis

Bu tablo generalize püstüler psoriazis, el ve ayak tabanının püstülozisi ve “acrodermatitis continua of Hallopeau” olarak üç formda ortaya çıkabilir. Hamilelik sırasında gelişen generalize püstüler psoriazis impetigo herpetiformis olarak tanımlanır.

2.5.4. Eritrodermik Psoriazis

Bu varyant yaygın eritem ve pullanma ile karakterizedir. Başlangıç kademeli veya akut olabilir. Eritrodermi birçok sebebe bağlı olabilir ancak etiyojide psoriazisi düşündürecek ipuçları daha önce var olan klasik psoriazis plakaları, karakteristik tırnak değişiklikleri ve yüz bölgesinin korunması olabilir.

Yaklaşık %1-2 psoriazis hastası hayatlarının belli bir döneminde eritrodermi geliştirir. Geçmişte eritroderminin en önemli sebebi sistemik kortikosteroidlerin ani olarak kesilmesi idi. Aynı zamanda katran gibi iritan topikal tedaviler ve UVB de eritrodermiyi tetikleyebilmektedir (12).

2.5.5. İvers Psoriazis

Psoriazis lezyonları aksilla, kasık, boyun ve intergluteal alanlar gibi majör kıvrım alanlarını etkilediği zaman fleksural ya da invers psoriazis olarak adlandırılır. Bu lezyonlar genel olarak eritemli, parlak yüzeyli ve skuamsız görünür. Klinik olarak bu bölgelerde benzer tabloya yol açan intertrigo, kandidiyazis ve dermatofit infeksiyonları ile karışabilir (28).

2.5.6. Tırnak Psoriazisi

Tırnak psoriazisi psoriatik hastaların yaklaşık %10-80’inde görülmektedir. El tırnakları ayak tırnaklarına göre daha fazla etkilenmektedir. Tırnak tutulum olan hastaların psoriatik artrit gelişim riskinin daha fazla olduğu görülmektedir. Psoriazis hem tırnak yatağını hem de tırnak matrisini etkilemektedir. Tırnak matrisinin distal kısımlarındaki parakeratotik odaklar tırnakta pittinge yol açar. Lökonishi ve tırnak saydamlığının azalması da matristeki değişikliklere bağlı gelişir. Tüm tırnak matrisi etkilendiği zaman da beyazımsı ve kaba görünümde tırnak meydana gelir. Tırnak yatağındaki psoriatik değişiklikler ‘yağ damlası’ bulgusuna neden olur. Bu bulgu tırnak plağının altındaki lökosit ekzositozuna bağlıdır. Splinter hemoraji kapiller

kırılganlık artışına bağlı olarak görülür. Subungal hiperkeratoz ve distal onikolizis ise distal tırnak yatağının parakeratozuna bağlı olarak görülmektedir (2).

2.5.7. Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit, kutanöz psoriazisi olan hastaların yaklaşık %5-30'unda görülmektedir (29). Hastaların yaklaşık %10-15 kadarında psoriatik artrit belirtileri cilt tutulumundan önce başlar (2).

Psoriatik artrit, tipik olarak eklemlerde inflamasyon, şişlik, eritem ve ısı artışına yol açmaktadır. Genellikle tek eklemden ya da az sayıda eklemden asimetrik karakterde başlar, ardından giderek yayılır ve daha simetrik ve poliartiküler karakter kazanır. Bu evrede hastaların çoğunda eklem hasarı ve deformiteler oluşur. Hastaların yaklaşık %75-85'inde, ortalama 10 yıl içinde artrit, psoriazis gelişimini takiben ortaya çıkar. Genellikle artrit cilt bulguları ile eş zamanlı ya da ender olarak cilt bulgularından önce ortaya çıkar (30,31,32).

El ve ayak parmaklarındaki distal ve proksimal interfalanjial eklemler (DİF ve PİF) en çok tutulan eklemlerdir. Bazı hastalarda ise spondilit ve sakroilit gibi aksiyal eklem tutulumu bile ortaya çıkabilir (2).

2.6. Ayırıcı Tanı

Psoriazis tanısı genellikle kolaylıkla konulur fakat lezyonlar atipik olduğunda ya da psoriazis lezyonları başka hastalıklar ile komplike olduğunda tanı koymak zorlaşır. Psoriazis vulgaris ile en çok karışan hastalıklar arasında seboreik dermatit, ekzema grubu hastalıklardan özellikle palmar bölgedeki hiperkeratotik ekzema, liken planusun hipertrofik lezyonları, liken simpleks kronikus, pityriasis likenoides kronika ve dermatofit infeksiyonları yer almaktadır (8).

Eritrodermi gelişen durumlarda psoriazisin yanı sıra Sézary sendromu, pityriasis rubra pilaris ve ilaç reaksiyonları gibi eritrodermiye sebep olan diğer etiolojilerin unutulmaması gerekir. Guttat psoriazis ise küçük plak parapsoriazis, pityriasis likenoides kronika, sekonder sifiliz ve pityriasis rozea ile ayırıcı tanıya girer (2).

Porokeratozis mibelli, Bowen hastalığı ve Queyrat eritroplazisi, Paget hastalığı ve mikozis fungoides de psoriazisi taklit edebilen hastalıklar arasındadır ve

özellikle tedaviye dirençli durumlarda gözden geçirilmelidir (2,8). Psoriaziform ilaç erüpsiyonları psoriasis lezyonlarından mutlaka ayırt edilmelidir (8).

2.7. Laboratuvar Bulguları

Komplike olmayan psoriasis hastalarında laboratuvar bulgularında anormallik görülmez. Eritrosit sedimentasyon hızı etkilenmemiştir. Az miktarda hiperürisemi özellikle püstüler psoriasisın von Zumbusch varyantında bulunabilir ve bu artmış epidermal döngü ile açıklanabilir. Ender olarak görülen düşük folat seviyeleri de aynı sebebe bağlanabilir (8,33).

Laboratuvar anormallikleri daha çok eritrodermik psoriasis ve artropatik psoriasis ile ilişkilidir. İmmunoglobulinler genellikle normaldir, fakat selektif immünoglobulin A eksikliği ve monoklonal immünoglobulin G gamapatisi ile psoriasisın ilişkisi bildirilmiştir (8).

Primer veya cerrahi hipoparatiroidi psoriasisın başlanmasına veya alevlenmesine sebep olabilir. Ayrıca psoriasisın pseudohipoparatiroidizm ile de ilişkisi gösterilmiştir (34).

Psoriasis ve psoriatik artrit diğer inflamatuvar dermatozlarla karşılaştırıldığında daha fazla metabolik sendrom, obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet mellitus prevalansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (35,36).

2.8. Tedavi

Psoriasis hastalarının yönetimi ciltteki lezyonların yanı sıra mevcut veya gelişebilecek komorbiditeleri de hedef almalıdır. Belirli bir hasta için tedavi eldeki topikal, sistemik veya fototerapi yöntemlerinden ve bunların kombinasyonundan seçilmelidir. Bugüne kadar bu durumu tamamen tedavi edecek bir yöntem bulunamamıştır. Bu yüzden tedaviyi planlarken hasta ve yakınlarını hastalığın doğası ve tedavileriyle ilgi bilgilendirmek gerekmektedir.

Psoriaziste herhangi bir tedaviye başlamadan önce yapılması gereken her hastayı kendi içinde değerlendirmektir. Böylece hastalığın boyut, komorbiditeleri ve hayat kalitesi üzerindeki etkisi göz önünde bulundurarak ve tedavi yöntemlerinin fayda ve yan etkilerini karşılaştırarak her hasta için özel bir yol çizilmelidir.

2.8.1. Topikal Tedaviler

Genel bir kural olarak topikal tedaviler daha çok hafif ve sınırlı psoriasis için kullanılır. Fototerapi veya sistemik tedaviler daha yaygın veya şiddetli durumlar için tercih edilir. Ancak topikal tedaviye dirençli, bu tedavilerin yan etkilerinin ortaya çıktığı veya yaşam kalitesinin önemli derecede bozulduğu hafif durumlar da bu yöntemlere başvurulabilir.

A. Topikal Kortikosteroidler

Psoriasis tedavisinde değişik etki güçlerine sahip topikal kortikosteroidlerden yararlanılabilir. Topikal kortikosteroidlerin fazla miktarda ve uzun süre kontrolsüz kullanımına bağlı olarak atrofi, purpura, telanjiektazi ve stria gibi lokal kutanöz yan etkiler oluşabilmektedir. Bu nedenle aralıklı kullanımları daha uygundur (45,46).

B. Topikal Vitamin D Analogları

Kalsipotriol ülkemizde bulunan tek analogdur (46). Kalsipotriol süper potent topikal kortikosteroidler kadar etkili değildir fakat kombine kullanımın her ikisinin tek başına kullanımına göre daha etkin olduğunu gösteren tedavi rejimleri mevcuttur (47). D vitaminin sistemik etkilerinin anlaşılması psoriasis tedavisinde sistemik kullanımı açısından yeni kapılar açmıştır ancak bu konuda bilgiler yetersizdir ve büyük ölçülerde araştırmalara gerek duyulur (48).

C. Antralin

Hafif-orta derece psoriasis tedavisinde %1'in altındaki konsantrasyonlarda kullanılır. İritasyon etkisi ve giysilerin boyanması hastalar için büyük bir dezavantaj oluşturur (45).

D. Topikal Retinoidler

Bu grupta tazarotenin etkinliği gösterilmiştir ancak monoterapi olarak kullandığında orta derece etkinliğinden dolayı ikinci sıra tedavi olarak kullanılmaktadır. Tazarotenin topikal kortikosteroidlerle kombinasyonu iritasyon yapıcı etkisini azaltır (2).

2.8.2. Sistemik Tedaviler

A. Metotreksat

Dolaşımda ve derideki lenfositler üzerinde etkisi antipsoriatik mekanizmasını açıklayabilmektedir. Hücrelerin pürin, pirimidin ve folat sentezini inhibisyonu yoluyla etki etmektedir (49). Metotreksatın haftalık maximum dozu 25 mg'dır. Metotreksat psoriasis dışında psoriatik artriti olanlarda da iyi bir seçenektir (2).

Metotreksatın en önemli yan etkileri; karaciğer enzimlerinde yükselme, aplastik anemi, lökopeni, trombositopeni, ülseratif stomatit, bulantı, kusma, halsizlik, ishal ve artmış infeksiyon riskidir (50).

B. Retinoidler

Asitretin ikinci kuşak retinoiddir ve vücuttaki dokulardan daha hızlı atıldığından 1998'den beri etretinatın yerini almıştır. Sistemik retinoidler A vitamini türevleridir ve tamamının gebelik kategorisi X'dir. Özellikle Gebeliğin 3. ve 6. Haftaları arasında sistemik retinoidlere maruz kalındığında fetüste kranyofasiyal, kardiyovasküler, kas-iskelet ve santral sinir sistemi bozuklukları gelişmektedir. Bu nedenle doğurgan çağıdaki kadınlara ilacın kullandığı sürede ve kesilmesini takiben en az 3 yıl kontrasepsiyon önerilmektedir (50).

Asitretin tedavisine bağlı en sık görülen yan etki mukozalarda kuruluk ve keilittir. Bu yan etki doza bağımlıdır ve yüksek dozlarda daha sık görülmektedir. Bunun dışında serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinde yükselme, karaciğer enzimlerinde yükselme, artralji, miyalji, alopesi, tırnak bozuklukları ve pseudotümör serebri diğer yan etkilerdir (49).

C. Siklosporin

Siklosporin, psoriasis tedavisinde kullanılan hızlı etkili ve yüksek etkinliğini olan bir ajandır (50). Psoriasis tedavisinde 2,5-5 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır (49). Siklosporinin en önemli yan etkileri; hipertansiyon, kutanöz ve lenfoproliferatif malignitelere artmış eğilim, renal toksisite, hipertrikoz, gingival hipertrofi, miyalji, hipomagnezemi ve infeksiyon riskinde artıştır (50).

D. Hedeflenmiş İmmün Modölatörler (Biyolojik Tedaviler)

Biyolojik tedaviler 2000 yılından beri psoriatik artrit ve orta-ağır şiddetli psoriasis tedavisi için klinik kullanıma sunulmuşlardır. Bu ajanların ana hedefi T hücreler ve TNF- α , IL-12/23 ve IL-17 gibi sitokinlerden oluşmaktadır (2,51).

Bu tedavilerin yüksek maliyetini göz önünde bulundurarak kılavuzların çoğunluğu bu ilaçları tüm diğer tedavilerin kontraendike veya yetersiz olduğu durumlarda önermişlerdir. Ancak bazı araştırmacılar tek klasik yöntem yeterli cevap vermeyen hastalara bu tedaviler konusunda şans verilmesi gerektiği düşüncesini savunmaktadırlar (52).

E. Diğer Sistemik Tedaviler

Psoriasteste anlatılan sistemik tedavilerin yanı sıra azatioprin, fumarik asit esterleri, hidroksiüre, leflunomid, mikofenolat mofetil, sulfasalazin, 6-tioguanin ve takrolimus FDA onayı olmayan ve alternatif olarak kullanılabilen ajanlardır (50).

2.8.3. Fototerapi

Tıp tarihinin belki de en eski ampirik sağaltım modalitesi foto(kemo)terapidir. Foto(kemo)terapinin başarılı sonuçları iyi gözlenmiş olmakla beraber etkinliğini sağlayan mekanizmalar henüz tümüyle anlaşılabilmiş değildir. UV ışınlarının başta T lenfosit işlevleri olmak üzere doğal ve edinsel immün yanıtın çeşitli bileşenleri üzerinde birbirinden bağımsız çok sayıda etkileri olduğu gösterilmiştir. Ortak sonuç immün sistemin baskılanmasıdır (53).

Fototerapi deri hastalıklarının tedavisinde UV ışığının kullanılmasını ifade etmektedir. Günümüzde fototerapi geniş bant UVB (290-320 nm), darbant UVB (311-313 nm), 308 nm excimer lazer, UVA1 (340-400 nm), PUVA (Psoralen+UVA) ve fotoferez uygulamalarını kapsamaktadır (5).

Psoriasisın immünolojik bir hastalık olduğuna dair bugünkü kesin bilgilere dayanarak UV ışığının lokal immün baskılayıcı etkisi, tedavideki rolünü daha iyi açıklayabilmektedir (54). Artık günümüzde bir biyolojik tedavi olarak tanımlanmaya başlanmıştır çünkü sistemik immün baskılayıcı ajanların geliştirdiği yan etkiler olmadan hastalığın moleküler patolojisiyle mücadele etmektedir (4).

Orta ve şiddetli psoriasteste fototerapi halen en etkili tedavi seçeneklerinden biridir. 1925'te Goeckerman ham kömür katranı ve sıcak kuartzlı civalı lambalardan

elde ettiği UVB ile ve 1953'te Ingram kömür katranı ve antralinle birlikte kullandığı UV ile psoriasis tedavisini gerçekleştirmişlerdir. Psoriazisteki ilk PUVA tedavisini 1962 yılında Allyn topikal 8-metoksipsoalen ile geliştirmiştir. 1974'de ise Parrish ve ark. oral psoralen ve UVA ile psoriasis tedavisinde ilk kez PUVA tedavisini uygulamıştır (55).

A. UVB Fototerapisi

Genişbant UVB lambaları 280-320 nm dalga boyunda ışık verirler (55). Son zamanlarda popülaritesini kaybetmekle birlikte hala kullanılmaktadır (4,56). 1976'da Fisher tarafından psoriaziste en etkili dalga boyunun 313 nm olduğu bildirilmiştir. 1981'de Parrish psoriaziste 295 nm'nin altındaki dalga boylarının etkisiz, 304-313 nm arasının en etkili bant olduğunu gözlemiştir (57).

İlk olarak 1980'li yıllarda geliştirilen ve 311-313 nm'de pik yapan Philips TL-01 floresan lambaları son yıllarda kronik plak psoriazisin standart fototerapi yöntemi haline gelmiştir. Darbant UVB olarak adlandırılan bu modalite konvansiyonel genişbant UVB'ye göre temizleme hızı ve remisyon zamanları açısından üstün bulunmuştur. Birçok ülkede darbant UVB konvansiyonel UVB fototerapinin yerini almıştır (2,58). Yayınlanan araştırmalara bakınca PUVA ile karşılaştırıldığında daha az etkili olduğunu gösteren sonuçlar ortaya çıkmakla birlikte hemen hemen eşit etkinlikte olduklarını gösteren bildiriler de vardır (4,59,60).

Darbant UVB tedavisinde oral psoralen kullanılmaması, ucuz olması, hamilelerde ve çocuklarda da kullanılabilmesi, seans sonrasında gözleri korumaya gerek olmaması ve daha az karsinojen olması, darbant UVB'yi PUVA'ya oranla daha avantajlı bir konuma getirmektedir (55). Ancak darbant UVB fototerapi için optimum rejim konusunda henüz bir konsensus gelişmemiştir. Genellikle UVB'nin başlangıç dozu hastanın minimum eritem dozu (MED) dikkate alınarak hesaplanır. Yapılan çalışmalara göre en çok savunulan protokol hastanın minimum eritem dozunun %70'i ile tedaviye başlanmasıdır (61-62).

Darbant UVB tedavisi teorik olarak her 24 saatte bir verilebilir. Eritem genellikle 8. ve 24. saatler arasında pik yapar fakat günlük tedavi gün aşırı tedaviden daha üstün değildir. En çok önerilen tedavi rejimi haftada 2 ila 3 seans uygulanmasıdır. Doz artışları ile ilgili çok farklı protokoller olmakla birlikte

genellikle %10-30 arasındaki artışlar önerilmektedir. Tedavi seanslarına ise hastada total remisyona sağlanana kadar devam edilmelidir (61).

Darbant UVB guttat ve plak tip lezyonlarda oldukça etkilidir ancak eritrodermik veya püstüler psoriasis alevlendirebileceğinden bu tip hastalarda kullanılmamalıdır (55).

Psoriasis tedavisinde darbant UVB ile birlikte uygulanabilecek topikal ve sistemik tedavi yöntemleri de vardır. Retinoidler gibi sistemik ilaçlar özellikle kronik plak psoriasis tip hastalarında etkinliği artırmanın yanı sıra UVB'nin potansiyel karsinojenik etkisini de azaltabilir (2). Fakat çalışmalar topikal kortikosteroidlerin UVB fototerapiye eklenmesinin temizlenme ve remisyona süre üzerinde etkisiz veya çok az etkili olduğunu göstermişlerdir (63).

B. Psoralen Fotokemoterapisi (PUVA)

Oral psoralen alımından ortalama 2 saat sonra uygulanan UVA tedavisi, geniş kullanım alanı bulan, güvenli ve etkili bir yöntemdir (64). Psoriasisde PUVA tedavisinde en çok kullanılan psoralen 8- metoksipsoralen (8-MOP) dir. Bu ajana bağlı olarak en sık görülen yan etkiler bulantı ve diğer gastrointestinal bozukluklardır (4). Amerikan protokolüne göre hastalar haftada 2 veya 3, Avrupa protokolüne göre ise 4 kez tedaviye alınmaktadır (64). Başlangıç dozu Amerikan protokollerine göre deri tipi, Avrupa protokollerine göre ise minimal fototoksik doz (MPD) esas alınarak yapılır. Cilt kanseri öyküsü olanlarda, trikotiodistrofide, gebelikte, erken çocuklukta, eşlik eden immünsüpresif tedavi alanlarda, göz hastalığı öyküsü olanlarda ve karaciğer fonksiyon bozukluklarında PUVA tedavisi kontrendikedir (4).

2.9. D Vitamini

2.9.1. D Vitamin Üretimi ve Fizyolojik Etkileri

İnsanlar D vitaminini UVB ışınlarını içeren güneş ışığına maruz kalarak üretirler. UVB'nin yeterli miktarda olmadığı durumlarda D vitamini besinler veya beslenme desteklerinden alınmalıdır. Mantıklı oranda güneş maruziyeti yeterli miktarda D₃ vitamin üretimini sağlayabilir. Bu vitamin yağlı dokuda depolanarak vitamin D üretiminin yeterli olmadığı mevsimlerde serbestleşebilir. Genellikle haftada 2 kez sabah 10, öğle 3 saatleri arası, 5-30 dakika süreyle (günün zamanı, mevsim, enlem ve deri pigmentasyonuna bağlı) kollar ve bacakların güneş görmesi

yeterli sayılır. Yüzme kıyafeti giyerek bir minimum eritem dozuna maruz kalmak 20,000 IU D₂ vitaminin oral alımına eşittir (43).

D vitamin üretimi ciltte 290-315 nm dalga boyunda güneş UVB radyasyonu tarafından indüklenir. Bu spektrum insan derisinde önvitamin D₃ üretimini gerçekleştirir (43). Bu spektrumun McKenzie ve ark. (65) tarafından gösterildiği gibi 315 nm'den 330 nm'ye genişletildiğinde D vitamin üretimi üzerinde %5-10 kadar az artış yapabilir. Psoriasis tedavisinde kullanılan genişbant UVB (280-320 nm) ve özellikle çalışmamızda da kullanılan darbant UVB (311-313 nm) dalga boyları bu spektrumun ortasında yer almaktadır.

Önvitamin D₃ stabil değildir ve kısa sürede D₃ vitaminine ve daha sonra karaciğer ve böbrekte hidrosilasyona uğrayarak biyolojik olarak aktif formu olan 1,25(OH)₂D veya kalsitriole dönüşür. Kalsitriol etkisini özel bir nükleer reseptör olan VDR'ye bağlanarak gösterir (38).

Derideki keratinositler, dendritik hücreler, melanositler ve sebositler dahil makrofajlar, sebositler, beyin, prostat ve meme hücreleri, kütanöz yassı hücreli karsinomalar ve karaciğer ve kolon kanser hücreleri gibi birçok dokunun 1,25(OH)₂D üretimi için gereken enzimatik mekanizmaya sahip olduğu gösterilmiştir. Bağırsak ve kemikte 1,25(OH)₂D, VDR ile etkileşime girerek kalsiyum ve fosfor homeostazını sağlamaktan görevlidir. Ancak kalsitriol VDR ile kalsiyum ve kemik metabolizmasıyla ilgisi olmayan çeşitli dokularda da etkileşime girerek önemli olan diğer fizyolojik yollarda da yer almaktadır. Böbrek hücreleri dışında üretilen kalsitriolün intrakrin, otokrin ve parakrin mekanizmalarla etki gösterdiği düşünülmektedir (43,66).

Birçok çalışma D vitamin yetersizliğinin çeşitli hastalıkların patogenez ve ilerlemesinde etkili olduğunu desteklemektedir. Yaşlılıkta kas güçsüzlüğü ve düşme, kalın bağırsak, meme ve prostat kanserleri gibi maligniteler, enfeksiyonlar, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, nöromusküler hastalıklar, osteoartrit, tip 1 diyabet mellitus ve romatoid artrit gibi diğer otoimmün rahatsızlıklar bu hastalıkların önde gelenidir. D vitaminin kalsiyum metabolizması dışında etki gösterdiği mekanizmaların bazı yolları apoptoz, antianjiogenez, antiproliferatif, diferansiyasyon ve immünomodulasyon özellikleridir (38).

Kalsitriolun bağışıklık sistemi üzerinde, T hücre aktivasyonunu baskılamak, sitokin salınım paternini modifiye etmek, regülatör T hücrelerini indüklemek, proliferasyonu ayarlamak, apoptozu engellemek ve antijen sunan hücrelerin olgunlaşma, diferansiyasyon ve göçmesini düzenlemek gibi etkileri vardır (67). Ayrıca epidermal keratinositlerde özellikle lokal mekanizmalarla üretilen kalsitriolun katelisin ve insan β -defensin 2 (HBD2) gibi antimikrobial peptidlerin (AMP) indüklenmesine sebep olduğu gösterilmiştir. Günümüzde AMP'lerin doğal ve kazanılmış bağışıklıkta düzenleyici etkileri olduğu kanıtlanmıştır (68). D vitamini metabolitlerinin lokal sentez ve metabolizması derideki sebace bezlerinin hücre düzenlemesi ve diğer birçok fonksiyonunda etkili olduğu düşünülmektedir (69).

Bu profil D vitamini ve analoglarının psoriasis, diyabet mellitus, multipl skleroz ve Crohn hastalığı gibi bağışıklık sistem ve özellikle Th-1 hücreler aracılı hastalıklar için potansiyel tedavi edici özelliklerinin olabileceğini düşündürmektedir. Topikal D vitamin analogları etki ve güvenilirliği psoriasis gibi hiperproliferatif durumların tedavisinde gösterilmiştir (38,48). Ancak kalsemik etkilerine sekonder gelişen hiperkalsemi, hiperkalsiuri, nefrokalsinoz ve kemik mineral dansitenin azalması gibi yan etkiler oral kullanımını sınırlandırmaktadır. Psoriasteste oral vitamin D'nin etkinliğini konu alan sınırlı sayıda araştırma mevcuttur (48).

2.9.2. D Vitamin Ölçümü

D vitamin kalsiyum ve fosfor homeostazı ve kemik sağlığında temel rolü olan bir steroid prohormondur. D vitamini 2 formda bulunur: mayalar ve bitkilerde bulunan D_2 (ergokalsiferol) ve yağlı balıklar ve yumurtada bulunan D_3 (kolekalsiferol). İnsan vücudunda D vitaminin ana kaynağı epidermis ve dermiste 7-dehidrokolestrolun ultraviyole ışınlanmasına maruz kalarak önvitamin D_3 molekülüne dönüşmesidir. Bu molekül stabil değildir ve kısa sürede D_3 vitaminine dönüşür. D vitamini (D_2 ve D_3) sırayla 25-hidroksilaz ve 1α -hidroksilaz enzimleri tarafından karaciğer ve böbreklerde hidroksilasyona uğrayarak dolaşımdaki majör metabolit olan 25-hidroksivitamin D [$25(OH)D$] veya kalsidiol ve biyolojik olarak aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D [$1,25(OH)_2D$] veya kalsitriole dönüşür. D vitamin reseptörleri ve $1,25(OH)_2D$ sentezinde sorumlu olan 1α -hidroksilaz enzimi birçok dokuda bulunmaktadır (37). Kalsitriol etkisini özel bir nükleer reseptör olan VDR (*Vitamin D Receptor*)'e bağlanarak gösterir (38).

D vitamin düşüklüğünün psoriasis, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklarla dahil birçok hastalıkla ilişkisi gösterilmiştir (39,40). Ayrıca psoriasis hastalarında düşük D vitamin düzeyleri ve kronik inflamasyonun (C-reaktif protein) artışı arasında korelasyon mevcuttur (41,42). Bu yüzden D vitamin düzeyi ve iskelet sistem dışı fonksiyonları psoriasisde önem kazanmıştır.

Böbreklerdeki hidroksilasyondan sorumlu olan 1α -hidroksilaz enzimi sıkı bir şekilde regüle edilmektedir. Homeostatik mekanizmalar paratiroid aktivite, serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ve serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin kendisinden oluşur (6). Ayrıca kemikten salgılanan fibroblast büyüme faktörü-23 de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sentezini baskılamaktadır (43). D vitaminin yarı ömrü yaklaşık 24 saattir ve dolaşımdaki düzeyi son 1-2 günde güneş maruziyeti ve besinlerle alımına bağlıdır. Öte yandan 4-6 saatlik yarı ömrüyle $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin düzeyi sıkı bir şekilde vücudun kalsiyum ihtiyacına bağlıdır. Dolayısıyla ortalama 3 hafta civarında yarı ömrü olan $25(\text{OH})\text{D}$ hastanın D vitamin düzeyinin en iyi belirleyicisi olarak kabul edilmiştir (44).

Serum $25(\text{OH})\text{D}$ değerinin optimal düzeyiyle ilgili henüz bir konsensus gelişmemiştir, ancak uzmanların çoğunluğu tarafından $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyinin 20 ng/ml (50 nm/L) altında olması D vitamin eksikliği olarak tanımlanır. Serum $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyi 21-29 ng/ml (52-72 nm/L) düzeyinde olunca göreceli D vitamin yetersizliği olarak kabul edilir ve ancak 30 ng/ml ve üzerine ulaşıncaya yeterli D vitamin düzeyinin göstergesi olur. D vitamin zehirlenmesi $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin serum düzeyinin 150 ng/ml'yi (374 nm/L) aşınca ortaya çıkar (43).

2.10. Psoriasisde Yaşam Kalitesi ve Skindex-29

Psoriasis psikolojik olaylarla ilgisi en çok olan ve bu yönü de en çok çalışılıp, en çok tartışılan, psikosomatik yönü ağır basan deri hastalıklarından biridir. İlişki çift yönlü olup, çıkışında ve alevlenmelerinde ruhsal faktörlerin etkisi genel kabul gören bir özellik olmakla birlikte aynı zamanda derilerinde var olan belirtilerin kendilerinde yarattığı anksiyete ve depresyon gibi psikolojik bozukluklarda bu hastalarda önemli bir sorun yaratmaktadır. Bu etkileşimse sürekli bir kısır döngünün varlığına yol açar (70).

Yetişkin psoriasis hastalarında hastalığın başlangıcı ya da alevlenmesinde psikososyal etmenlerin etkisi %40-80 oranındayken, çocuk psoriasis hastalarında bu oran %90'dır. Psoriasis başlangıcı ve alevlenmesi ile stres etkenleri arasında bir

bağ kurulamamıştır. Buna karşın hastalığın başlangıcı ya da alevlenmesinde stresin oluşturduğu etkinin ürtiker, akne, alopesi ve atopik olmayan ekzemaya göre daha fazla olduğu belirtilmiştir (71).

Yapılan bazı çalışmalarda psoriazisli hastaların suçluluk duygusu, aşağılık duygusu ve bağımlılığın hakim olduğu, anksiyetesi artmış, kaygısı ve sorumluluk duygusu yüksek, nörotik ve fakir kişilikli, içe dönük, sosyal ilişkileri bozuk, çevreyle uyumsuz, depresif ve obsesif kişiler olduğu gösterilmiştir. Bu kişilerde ayrıca kıskançlık, bastırılmış seksüel duygular ve sevgi eksikliği görülmüştür. Bütün bunların sonucu olarak yaşam kalitesinde önemli düşmeler saptanmaktadır (70).

Psoriazisin yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla kısa form-36 (Short Form-36, SF-36) gibi genel sağlık durumunu gösteren ölçekler ve dermatolojiye özgü ölçekler kullanılmaktadır. Dermatoloji yaşam kalite indeksi (Dermatology Life Quality Index, DLQI), dermatolojiye spesifik yaşam kalitesi (Dermatology Specific Quality of Life, DSQL), psoriazise özgü testlerden ise; psoriazis yaşam kalite indeksi (Psoriasis Index of Quality of Life, PSORIQL), psoriazis işlev kaybı indeksi (Psoriasis Disability Index, PDI) ve psoriazis yaşam stres inventeri (Psoriasis Life Stress Inventory, PLSI) psoriazisli hastalarda kullanılan yaşam kalitesi ölçekleridir (72).

Skindex-29 (Bkz. EK 1), dermatozu olan hastalarda sağlık ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek için özel olarak tasarlanmış, değerli ve güvenilir bir ankettir. Skindex-29; semptom, fonksiyon ve emosyon olmak üzere 3 skala ve 29 soru içermektedir. Her sorunun 5 şıkkı bulunmaktadır (a. Hiçbir zaman=0, b. Nadiren=25, c. Bazen=50, d. Sıklıkla=75, e. Her zaman=100). Semptom skalasını oluşturan sorular; 1, 7, 10, 16, 19, 24 ve 27'dir. Fonksiyon skalasını oluşturan sorular; 2, 4, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 22, 25, 29 ve 30'dur. Emosyon skalasını oluşturan sorular; 3, 6, 9, 12, 13, 15, 21, 23, 26 ve 28'dir. Bu ölçekte üç skala ayrı olarak ve sonra genel toplam hesaplanmaktadır. Yüksek skor daha kötü yaşam kalitesini göstermektedir (73). Bu anket ilk olarak ABD'de tasarlanmıştır. Aksu ve ark. (74) tarafından Türkçe'ye uyarlanan ve geliştirilen 29 soruluk Skindex-29 daha kolay uygulanabilmektedir (75). Farklı hastalık grupları arasında karşılaştırma yapmak ve hastadaki deri hastalığı ile ilgili değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkan farklılıkları ölçmek üzere, iki amaçla kullanılmaktadır (76).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Tasarımı ve Katılımcı Alımı

Bu çalışma 24 Ocak 2013 tarihli ve 2013/56 sayılı Etik Kurul onayı sonrası ESOGÜ Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalar arasında yapıldı. Çalışma prospektif tek merkezli bir çalışma olarak tasarlandı. Hastalar Eskişehir ve çevresinden çalışmaya alındı. Güneşin etkisini D vitamini düzeyi üzerinde azaltmak için yaz aylarında (Mayıs-Eylül) açık ortamlarda uzun süre (haftada 2 saatten fazla) bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi. Tüm hastalardan yazılı onam alındı.

Çalışmaya 18 yaş üstünde, kronik plak tip psoriasis tanısı alan ve darbant UVB tedavisi planlanan hastalar alındı. Çalışma dışı bırakılma kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

1. Yaş<18
2. Hamilelik veya emzirme
3. Böbrek hastalığı
4. Kalsiyum metabolizmasında bilinen bozukluklar
5. Granümatöz bozukluklar
6. Tiroid hastalığı
7. Diyabet mellitus
8. Yaz aylarında (Mayıs-Eylül) haftalık 2 saatten fazla açık ortamlarda bulunma
9. Son 8 haftada kalsiyum metabolizmasını etkileyen ilaçların kullanımı;
(barbitüratlar, antikonvülsivler, kortikosteroidler, D vitamini destekleri, bisfosfanatlar vs.)
10. Son 8 haftada psoriasis için sistemik tedavi alımı
11. Son 8 haftada fototerapi veya güneşlenme
12. Son 4 haftada topikal D vitamini analogları ile tedavi
13. Anormal fotosensitivite, fototerapiye bilinen yanıtızlık veya aşırı duyarlılık

3.2. Ön Değerlendirme

Hastaların yaşı, cinsiyeti, Fitzpatrick değerlendirilmesine göre deri tipi, hastalık süresi, aldıkları günlük süt ve vitamin destekleri, haftalık güneş maruziyet saatleri, geniş tıbbi özgeçmiş ve medikasyonları sorgulanarak hasta izlem formuna

kaydedildi. Hastaların başlangıçtaki PASI skoru eritem, pullanma, infiltrasyon ve vücut tutulum alanına göre hesaplandı.

Serum kalsiyum ve serum fosfor düzeyi kolorimetrik yöntem, serum alkalen fosfataz (ALP) düzeyi enzimatik kolorimetrik yöntem, serum paratiroid hormon (PTH) düzeyi elektrokemilüminesans yöntem ve serum 25(OH)D düzeyi HPLC/MS (High Performance Liquid Chromatography/Mass spectrometry) yöntemleriyle ölçülerek tedavi öncesi metabolik profil oluşturuldu.

3.3. Tedavi Protokolü ve Hasta Takibi

Hastalara darbant UVB tedavisi 24 adet “Philips Narrowband Ultraviolet-B TL-01” UVB lambası içeren Daavlin Spectra 305/350 model UV cihazı ile verildi. Darbant UVB tedavisine MED dozunun %70’i ile başlandı. Fototerapi haftada 3 kez olmak üzere uygulandı. Her seansta hastanın klinik durumuna göre önceki dozun %20-30’u artırıldı ve cilt tipine göre belirtilen maksimum doza ulaşıktan sonra sabitlendi (Fitzpatrick tip 1 ve 2 de 2000 mJ/cm², tip 3 ve 4 de 3000 mJ/cm² ve tip 5 ve 6 de 5000 mJ/cm² kadar). Eritem gelişiminde Tablo 3.1’de belirtildiği gibi doz ayarı yapıldı. Tedavi süresince düşük ve orta potent topikal kortikosteroidler ve üre içeren nemlendiricilerin kullanımına izin verildi. Hastalar 4 haftada bir, çalışmayı yürüten doktor tarafından klinik olarak değerlendirildi ve iyileşme oranları PASI skorunun azalmasının yüzdesi şeklinde hesaplandı.

Tablo 3.1. Darbant UVB fototerapide eritem geliştiğinde uygulanan protokol (61,62)

Eritem gelişiminde sonraki dozun ayarlaması
1. derece eritem (Minimal algılanabilir eritem): önceki doz; daha sonra 20% artırımlarla devam et. Gerekirse %10 artımlara geç.
2. derece eritem (Asemptomatik iyi tanımlanabilir eritem): sonraki tedaviyi eritem çözülene kadar ertelet; daha sonra önceki dozla başlat ve 10% artırımlarla devam et.
3/4. derece eritem (24 saatten uzun süren ağırlı eritem): sonraki tedaviyi eritem çözülene kadar ertelet; daha sonra son dozun 50% ile başla ve 10% artırımlarla devam et.

Çalışmaya alınan hastalar PASI 60 iyileşme (PASI skorunun %60 azalması) sağlanınca tedaviden fayda görmüş olarak, yoksa uygun doz almalarına rağmen

tedaviden fayda görmemiş olarak çalışmayı tamamladı. Bu aşamada hastalar tekrar değerlendirildi. Serum 25(OH)D, serum kalsiyum, serum fosfor, serum alkalin fosfat (ALP) ve serum paratiroid hormon (PTH) düzeyleri tekrar ölçüldü.

Tedavi öncesi ve sonrasında, tedavinin yaşam kalitesine olan etkisini belirlemeye yönelik, hastalara dermatolojiye özel yaşam kalite ölçeği olan Skindex 29'un Türkçe versiyonu (Bkz. EK 1) uygulandı. Ölçekteki cevaplar a.hiçbir zaman=0, b.nadiren=25, c.bazen=50, d.sıklıkla=75, e.her zaman=100 olacak şekilde lineer skalaya çevrilerek semptom, fonksiyon, emosyon ve Skindex-29 (toplam) skalaları elde edildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada sürekli değişkenler için Shapiro-Wilk normallik testi uygulandı. Normal dağılım gösteren değişkenler eşleştirilmiş t testi ve oneway Anova ile analiz edildi ve ortalama \pm standart sapma ($ort \pm SD$) ile gösterildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler Wilcoxon t testi ve Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi ve medyan ve 25. ve 75. kartiller ile gösterildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde şeklinde ifade edildi. Değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson ve Spearman korelasyon analizi ve regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel önemlilik düzeyi olarak $p < .05$ olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics programının 21. yazılımıyla değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Özellikleri

Çalışmaya 19 ile 74 yaşları arasında 30'u (%61.20) erkek ve 19'u (%38.80) kadın toplam 49 hasta alındı. Yaş ortalaması 40.27 ± 14.62 idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 42.37 ± 13.97 ve kadın hastaların yaş ortalaması 36.95 ± 15.39 idi. Hastalık süresi 3 aydan, 60 yıla kadar değişiyordu ve medyanı 5 (2-15) yılı. Hastalık süresine göre hasta dağılımı Tablo 4.1 de gösterilmiştir. Erkek hastaların başlangıç yaşı 29.84 ± 12.97 ve kadın hastaların başlangıç yaşı 28.74 ± 19.05 idi. Genel olarak hastalığın ortaya çıkmaya yaşı 29.41 ± 15.43 olarak saptandı.

Fitzpatrick cilt tipi değerlendirmesine göre 3 hasta cilt tipi 1 (%6.10), 15 hasta cilt tipi 2 (%30.60) ve 31 hasta cilt tipi 3 (%63.30) grubuna aitti (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların hastalık süresi ve cilt tipine göre dağılımı

Hastalık süresi	n	%
0-6 ay	2	4.10
6-12 ay	2	4.10
1-3 yıl	14	28.60
3-10 yıl	15	30.60
> 10 yıl	16	32.70
Toplam	49	100.00
Cilt tipi	n	%
1	3	6.10
2	15	30.60
3	31	63.30
Toplam	49	100.00

4.2. Klinik Değerlendirme Sonuçları

Çalışmaya alınan hastaların başlangıç PASI skoru 1.9 - 26.9 arasında ve 10.20 (7.85-13.65) olarak değerlendirildi. Hastaların 25(OH)D değerleri tedaviden önce ölçüldü ve D vitamin değerleri eksik (25(OH)D < 20 ng/ml), yetersiz (20 ng/ml < 25(OH)D < 30 ng/ml) ve yeterli (25(OH)D > 30 ng/ml) olarak 3 gruba ayrıldı (Tablo 4.2). Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde 25(OH)D değerleri yeterli düzeyde saptanmadı. Hastaların D vitamin değerlerinin, bakıldıkları mevsimlerdeki dağılımı Kruskal- Wallis testi ile değerlendirildi ve hastaların 25(OH)D düzeylerinin mevsim değişiklikleriyle ilişkisi olmadığı saptandı (p=.685). Hastaların 25(OH)D bazal değerlerini Fitzpatrick cilt tipleri arasında karşılaştırılınca cilt tipleri arasında D vitamin düzeyi açısından anlamlı derecede farklılık ortaya çıktı (p=.024). Özellikle cilt tipi 1'den 2'ye koyulaşınca bazal serum 25(OH)D değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi (p=.039).

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan hastaların D vitamin düzeylerinin değerlendirmesi

25(OH)D	N	%
< 20 ng/ml	40	81.60
20 ng/ml – 30 ng/ml	9	18.40
Toplam	49	100.00

Yaş ve PASI skorunun 25(OH)D değerlerinin üzerindeki etkisi ayrı ayrı regresyon analizi ile incelendi. Bu analiz sonucunda hastaların D vitamin değerlerinin yaş artışıyla pozitif ilişkisi olduğu saptandı (p=.003). Ancak hastaların D vitamin değerlerinin hastalık şiddetiyle (PASI skoruyla) ilişkisi olmadığı görüldü (p=.749).

Çalışmaya katılan 17 hasta şahsi sebeplerden dolayı çalışmadan çıktı. Katılımcıların 28'i (çalışmayı tamamlayan hastaların % 87.5) PASI 60 ve üzerine ulaşarak ve 4'ü (çalışmayı tamamlayan hastaların %12.50'si) uygun doz almaya rağmen tedaviye direnç göstererek çalışmayı tamamladı. Çalışmayı tamamlayan hastaların önemli çoğunluğu tedaviden fayda görerek çalışmayı tamamladı (P<.001).

Tedaviye direnç göstererek çalışmayı tamamlayan 4 hasta 26.00 ± 6.78 seans UVB tedavisi aldıktan sonra çalışmayı tamamladı. Çalışmayı bitiren 32 hasta ortalama 30.09 ± 7.53 seans darbant UVB tedavisi aldı. Bu hastaların MED dozu ortalama 611.88 ± 240.14 mJ/cm² ve aldıkları maksimum doz ortalama 2090.09 ± 341.78 mJ/cm² idi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışmayı tamamlayan hastaların aldıkları darbant UVB tedavisi

DB-UVB Fototerapi	Ort \pm SD	Minimum	Maksimum
Seans (n)	30.09 ± 7.53	16.00	56.00
MED doz (mJ/cm ²)	611.88 ± 240.14	245.00	1080.00
Maksimum doz (mJ/cm ²)	2090.09 ± 341.78	820.00	2537.00

Uygulanan tedavinin klinik olarak faydalı olup olmadığını belirlemek için hastaların tedavi öncesi ve sonrası PASI skorları karşılaştırıldı ve PASI skorunun anlamlı bir şekilde azalması tedavinin faydalı olduğu gösterdi ($p < .001$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Çalışmayı bitiren hastaların PASI skor karşılaştırması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p-değeri
PASI skoru [†]	10.45 (8.20-13.83)	1.95 (1.20-3.55)	<.001*

[†]medyan (%25-%75)

*Wilcoxon t test

Tedavi başlamadan önce hastaların serum kalsiyum, serum fosfor, serum ALP, serum PTH ve serum 25(OH)D düzeyleri ölçüldü. Çalışmayı tamamlayan 32 hastada ise bu değerler tekrar ölçüldü. 25(OH)D düzeyleri tedavi önce ve sonrası karşılaştırıldı ve anlamlı bir şekilde arttığı gösterildi ($p < .001$). D vitamini homeostazıyla etkileşen diğer bileşenleri karşılaştırmak için tedavi önce ve sonrasında kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH değerleri karşılaştırıldı. Kalsiyum ve fosfor değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı ancak ALP ve PTH değerlerinin anlamlı bir şekilde değiştiği görüldü (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tedavi önce ve sonrasında laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p-değeri
25(OH)D (ng/ml) [†]	14.14 ± 6.70	46.42 ± 15.51	<.001*
Kalsiyum (mg/dl) ^{††}	9.73 (9.50-9.98)	9.74 (9.40-10.28)	.483**
Fosfor (mg/dl) [†]	3.56 ± .49	3.57 ± .51	.917*
ALP (U/L) ^{††}	200.50 (168.00-245.50)	156.00 (79.25-209.00)	.001**
PTH (pg/ml) ^{††}	47.26 (33.77-53.66)	34.81 (28.04-54.23)	.019**

[†]Ort ± SD ^{††}Medyan (%25-%75)

*Eşleştirilmiş t test **Wilcoxon t test

Serumda 25(OH)D artışının PTH değişikliğinin üzerindeki etkisi regresyon testiyle araştırıldı ancak bu artışın, PTH değişikliğini doğrudan etkilemediği saptandı (p=.663).

Tedavi öncesi PASI skoru ve D vitamin artışının arasındaki ilişki korelasyon testiyle değerlendirildi ve anlamlı bir ilişkileri olmadığı kanıtlandı (p=.843). Hastalarda gelişen 25(OH)D artışı 3 cilt tipi arasında karşılaştırıldı. Ancak darbant UVB fototerapi sırasında gelişen D vitamin artışının cilt tipiyle ilişkisi olmadığı gözlemlendi (p=.840).

Hastaların tedavi sonrasındaki 25(OH)D değerleri aldıkları UVB fototerapi seans sayıları ve maksimum doz değerleriyle karşılaştırıldı ve tedavi sonrasındaki D vitamin değerlerinin aldıkları seans sayısı ile ilişkili olduğu gösterildi (p=.031). Ayrıca bu değerlerin hastanın aldığı maksimum dozla ilişkisi olmadığı belirlendi (p=.498). Hastaların yaşlarının D vitamin artışı üzerindeki etkisi regresyon testiyle değerlendirildi ve yaşın D vitamin artışı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı saptandı (p=.213).

Daha sonra hastaların D vitamin değerlerindeki artışın klinik iyileşme üzerindeki etkisini araştırmak için hastaların D vitamin değerlerindeki artışın (tedavi sonrası 25(OH)D - tedavi öncesi 25(OH)D) PASI skorlarındaki düşüş (tedavi öncesi

PASI - tedavi sonrası PASI) üzerindeki etki regresyon testi ile incelendi. Ancak 25(OH)D artışının PASI azalması üzerinde etkisi olmadığı saptandı (p=.530).

4.3. Skindex-29'un Değerlendirmesi

Tedavi öncesinde 49 katılımcı arasında Skindex-29 skalası değerlendirildi. Semptom skala skoru ortalaması 363.78 ± 154.37 , fonksiyon skala skoru ortalaması 503.06 ± 315.14 ve emosyon skala skoru ortalaması 571.43 ± 237.94 olarak saptandı. Aynı şekilde tedavi sonrasında da Skindex-29 skalası çalışmayı bitiren 31 hasta arasında değerlendirildi. Çalışmayı bitiren 1 hastada bu skala değerlendirilemedi. Bu grupta tedavi öncesi ve sonrasındaki skorlar tek tek ve toplu olarak karşılaştırıldı. Skindex-29 skala skorlarının tedavi önce ve sonra karşılaştırılması Tablo 4.6'de gösterildi. Çalışmayı tamamlayan tüm hastaların semptom, fonksiyon ve emosyon skalalarında anlamlı düzeyde azalma saptandı. Ayrıca bu skalaların toplam değerleri, yani Skindex-29 skala skoru karşılaştırıldığında da tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı azalma meydana geldiği gösterildi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Çalışmayı bitiren hastaların Skindex-29 skala skoru karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p-değeri
Semptom [†]	339.52 ± 153.67	208.06 ± 137.90	$P < .001^*$
Fonksiyon ^{††}	375.00 (200.00-650.00)	175.00 (75.00-325.00)	$p < .001^{**}$
Emosyon [†]	520.16 ± 218.56	304.03 ± 184.18	$p < .001^*$
Toplam [†] (Skindex-29)	1296.77 ± 604.69	762.90 ± 475.08	$p < .001^*$

[†]Ort \pm SD ^{††}Medyan (%25-%75)

*Eşleştirilmiş t test **Wilcoxon t test

Korelasyon testiyle çalışmaya alınan hastalarının tedavi öncesi 25(OH)D değerleri ve Skindex-29 skorları karşılaştırıldı ve bu iki değer arasında ilişki bulunmadı (p=.334). Tedavi sonrası 25(OH)D değerleri ve Skindex-29 skorunun azalması arasındaki ilişki korelasyon testiyle araştırıldı ancak anlamlı bir ilişki

olmadığı ortaya çıktı ($p=.096$). Daha sonra tedavi sonrasındaki ulaşılan 25(OH)D değerleriyle elde edilen Skindex-29 skorları karşılaştırıldı ve bu değerlerin arasında da ilişki olmadığı gösterildi ($p=.401$).

Son olarak 25(OH)D artışının tedavi sonrası Skindex-29 ve tedavi sırasında gelişen Skindex-29 skorunun azalması üzerindeki etkisini değerlendirmek için regresyon testi uygulandı ve D vitamin artışının tedavi sonrası Skindex-29 skoru ve Skindex-29 skorlarının azalması üzerinde etkisiz olduğu saptandı ($p=.206$ ve $p=.256$).

5. TARTIŞMA

Psoriasis vulgaris sistemik, inflamatuvar ve kronik bir rahatsızlıktır ve genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Psoriasis en çok deri ve eklem belirtileriyle öne çıkan multisistemik bir hastalıktır. Psoriasis veya psoriatik artrit ile inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün hastalıklar, diyabet mellitus ve kardiyovasküler rahatsızlıklar gibi metabolik sendrom komponentleri ve lenfoma ile birliktelik gösterebilir. Psoriasisın majör belirtisi derinin kronik inflamasyonudur. Doğal cilt görünümü ve fonksiyonunu bozan keskin sınırlı, eritemli ve skuamlı plakların nispeten simetrik dağılımı ile karakterizedir. Bu lezyonlar genellikle kaşıntılı ve zaman zaman ağrılı olabilmekle birlikte hayat kalitesini önemli ölçüde bozabilmektedir (26).

5.1. Hastaların Özellikleri

Psoriasis normal popülasyonda ortalama %2 oranında görülmektedir (2). Ancak bu oran değişik araştırmalara göre %0.2 ile %4.8 arasında değişiklik göstermektedir (1). Psoriasis her iki cinsi eşit oranda etkilemektedir (10). Erkekler ve kadınlar arasında morfolojik özellikler açısından farklılık gösterilmemiştir (1). Her yaşta görülebilmekle birlikte, hastalığın ortaya çıkışı 30-39 ve 50-59 veya 60-69 yaşları arasında belirgin artış göstermektedir (10). Beyaz ırkta 40 yaşından önce başlangıç gösteren hastalığın pozitif aile öyküsü ve hastalıkla ilişkili HLA moleküllerin (HLA-Cw6 gibi) taşıyıcılığıyla ilişkili olduğu genel olarak kabul edilmektedir (1).

Aykol ve ark.'nın (77) 640 psoriasisli hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların 321'i kadın (%51.1), 319'u erkek (%49.8), kadın hastaların yaş ortalaması 33.5 ± 16.5 (SD), erkek hastaların yaş ortalaması ise 37 ± 15.6 (SD) olarak bulunmuştur.

Bu çalışmaya toplam 49 hasta alındı. Hastaların yaşları 19-74 arasında değişmekteydi. Hastaların 30'u (%61.20) erkek ve 19'u (%38.80) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 40.27 ± 14.62 (SD) idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 42.37 ± 13.97 (SD) ve kadın hastaların yaş ortalaması 36.95 ± 15.39 (SD) idi. Hastalığın başlangıç yaşı ise erkeklerde 29.84 ± 12.97 (ort \pm SD), kadınlarda 28.74 ± 19.05 (ort \pm SD) ve toplamda 29.41 ± 15.43 (ort \pm SD) idi. Hastaların hastalık başlangıç yaşının ortalaması psoriasisin ortaya çıkışının zirve yaptığı ilk yaş grubuna (30-39) çok

yakın olduğu gözlemlendi. Bu yaş grubundaki hastaların tip 1 psoriasis fenotipine ait oldukları ve daha şiddetli seyretmeleri beklenmektedir. Dolayısıyla bu hastalarda sistemik darbant UVB fototerapi tedavisine gerek duyulduğu açıklanabilmektedir.

Osmanovic ve ark.'nın (78) 24 menopoza girmiş psoriasisli kadın hastada D vitamini düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada hastaların cilt tipi ağırlıklı olarak 2 ve 3 olarak saptanmıştır. Bogh ve ark.'nın (79) 50 hastada yaptıkları çalışmada 5 hastanın cilt tipi 1, 18 hastanın cilt tipi 2, 21 hastanın cilt tipi 3 ve 11 hastanın cilt tipi 4 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada ise 3 hastanın (%6.1) cilt tipi 1, 15 hastanın (%30.6) cilt tipi 2 ve 31 (%63.3) hastanın cilt tipi 3 olarak değerlendirildi.

5.2. Klinik Değerlendirme

Plak psoriasis hastalığının süreci kroniktir ve ömür boyu alevlenme ve iyileşme dönemleriyle seyreder. Bu süreç tedavi başlangıç ve kesilmesiyle değişebilmekte ve nadiren kendinden gerileyebilmektedir. Gisondi ve ark.'nın (80) yaptığı çalışmada çalışmaya alınan 145 psoriasis hastasında D vitamin eksikliği [25(OH)D < 20 ng/ml] olan hastaların hastalık süresi 19.80 ± 13.10 (ort \pm SD) yıl iken, geriye kalan grubun hastalık süresi 21.70 ± 14.5 (ort \pm SD) yıldır. Ceyhan ve ark. (81) yaptığı çalışmada çalışmaya alınan psoriasis hastalarının (n= 40) hastalık süresi 9.0 ± 6.10 (ort \pm SD) yıldır.

Bu çalışmada da katılımcıların hastalık süresi 3 aydan 60 yıla kadar değişiyordu ve medyanı 5 (2-15) yıldır. Hastalık süresi 0-6 ay arasında 2 hasta (%4.10), 6-12 ay arasında 2 hasta (%4.10), 1-3 yıl arasında 14 hasta (%28.60), 3-10 yıl arasında 15 hasta (%30.60) ve 10 yılın üstünde 16 hasta (%32.70) mevcuttu. Hastaların hiçbiri psoriasis için son 8 haftada sistemik veya fototerapi yöntemleriyle ve ayrıca son 4 haftada topikal D vitamin analoglarıyla tedavi edilmemişti.

Psoriasisin en sık görülen tipi plak psoriasis ya da psoriasis vulgaristir. Psoriasis vulgaris hastalarının yaklaşık %80-90'ını etkilemektedir (26). Psoriasis vulgariste seçilecek tedavi hastalığı süratle kontrol altına almalı, lezyon sayısını azaltmalı, lezyonların eritem, skuam ve kalınlığını azaltmalı, mümkün olduğunca uzun remisyon sağlamalı ve yaşam kalitesini yükseltmelidir. Seçilen tedavinin yan etkileri de hasta için tolere edilebilir olmalı ve risk yaratmamalıdır (46).

Psoriasis olgularının çoğunluğunun şiddeti hafiftir ve topikal tedavilerle kontrol altına alınabilir. Ancak hastaların yaklaşık %17'inde hastalık orta veya

şiddetli seyreder (82). Bu hastalar için tedavi yöntemlerinin çoğunluğunu UV bazlı tedaviler (UVB veya PUVA fototerapi) ve sistemik terapiler (metotreksat, siklosporin, oral retinoidler, mikofenolat mofetil ve biyolojik ajanlar) oluşturmaktadır. “*American Academy of Dermatology*” tarafından yayınlanan psoriasis için tedavi kılavuzlarında vücut yüzey alanının %5’den fazlasının tutulduğu durumlarda UVB fototerapisi tek başına veya oral retinoidler veya metotreksatla kombine edilerek ilk tedavi seçeneği olarak önerilmiştir. Bu öneri fototerapinin uzun süre etkinlik ve güvenliğine dayanmaktadır. Psoriaziste UV ışınlaması etkisini bölgesel immün düzenlemeyle gerçekleştirir (54).

Orta ve şiddetli psoriaziste fototerapi halen en etkili tedavi seçeneklerinden biridir (55). İlk olarak Van Weelden ve ark. tarafından 1984 yılında geliştirilen, Philips TL-01 floresan lambaları adıyla üretilmiş olan ve 311-313 nm’de pik yapan darbant UVB lambaları son yıllarda sıklıkla kullanılan fototerapi alternatifleri arasına girmiştir (57). Psoriaziste darbant UVB ile genişbant UVB pek çok çalışmada karşılaştırılmıştır. Darbant UVB tedavisiyle genişbant UVB tedavisine göre daha kısa sürede ve daha iyi yanıt alındığı ve tedavinin daha az yanmaya neden olarak daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Psoriasis vulgaris tedavisinde PUVA ile darbant UVB’yi karşılaştıran çalışmalarda da darbant UVB’nin PUVA kadar etkili olduğu görülmüştür, psoralenden kaynaklanan istenmeyen etkilerin olmaması da bu tedavinin PUVA’ya olan üstünlüğüdür (83).

PASI, 1970’lerin sonunda geliştirilmiş olup klinik çalışmaların çoğunda kullanılan bir skora sistemidir. PASI kompleks bir formül kullanılarak hesaplanır (Bkz. Tablo 2.1). Psoriaziste etkilenen vücut yüzey alanının oranlanması ve psoriatik plakların eritem, pullanma ve infiltrasyon derecesinin belirlenmesi esasına dayanır. PASI değerlendirmesinde daha yüksek skorlar daha şiddetli hastalığı yansıtabilecek şekilde 0.1 birimlik artışlar çerçevesinde 0 ile 72 arasında değişmektedir. Klinik çalışmalarda, PASI hastaların ortalama düzelme yüzdesinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (84). PASI 50 terimi, çalışma sonunda bazal PASI değerinde %50 oranındaki azalmayı ifade etmektedir. Yapılan çok sayıda çalışma olmakla birlikte Carlin ve ark.’nın (85) yaptığı çalışmada PASI 50 oranı herhangi bir tedaviye yeterli yanıt alındığının ve klinik olarak yanıtın iyi olduğunun göstergesidir.

Boztepe ve ark.'nın (86) Fitzpatrick cilt tipi 2 ve 3 olan 191 psoriazisli hastada darbant UVB tedavisinde %20 ve %5-10 doz artışını karşılaştırmak için yürüttükleri retrospektif çalışmada UVB tedavisi, çalışmaya alınan 172 (%90.1) hastada psoriazis lezyonlarında temizlenme veya minimal aktivite sağlamıştır. On (%5.2) hasta tedaviden fayda görmemiş ve 9 (%4.7) hasta tedaviyi bırakmıştır. Tedavi oranları, doz artışlarının %20 ve %5-10 olan gruplarda sırayla %90.5 ve %88.6 olarak tespit edilmiştir. Bu oranların istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olmadığı saptanmıştır.

Kleinpenning ve ark.'nın (87) psoriazis tedavisinde yüksek ve düşük doz darbant UVB fototerapiyi karşılaştırdıkları çalışmada 109 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların tedavi öncesi PASI skorları 9.2 ± 5.3 (ort \pm SD) olarak saptanmıştır. Randomizasyondan sonra 55 hasta yüksek doz (grup 1) ve 54 hasta düşük doz (grup 2) UVB alan gruplara alınmıştır. Grup 1'e tedavi MED'in %70'i ve grup 2'ye MED'in %35 ile başlanmış ve sırayla grup 1'de %40 ve grup 2'de %20 artışlarla doz artırılmış. Toplamda 32 hasta (17 hasta tedaviden fayda göremediği için ve 15 hasta diğer sebeplerden dolayı) çalışmayı tamamlamamıştır. İki grup arasında temizlenme (PASI 90) oranlarında anlamlı fark ortaya çıkmamış ve 109 katılımcıdan toplamda 77'si (%70.6) PASI 90'e ulaşmıştır. İki grup arasında kümülatif doz açısından anlamlı fark ortaya çıkmamıştır.

Paracha ve ark. (88) darbant UVB tedavisinin etkinliğini ve güvenliliğini değerlendirmek amacıyla 60 kronik plak psoriazis hastası üzerinde çalışma yapmışlardır. Hastaların 58'i (%97.1) tedaviye yanıt vermiş ve 2 hasta zayıf yanıt göstermiş. Tedavi esnasında hastaların 56'sında (%93.33) hiçbir yan etki görülmezken 4 hastada (%6.7) eritem, yanma, kaşıntı ve vezikül formasyonu gibi yan etkiler gözlenmiştir. Bu yan etkiler hastalarda daha yüksek dozlarda ortaya çıkmış. Yapılan çalışmada dar bant UVB tedavisi oldukça etkin ve güvenli bulunmuş.

Romaní ve ark. (89) şiddetli psoriazis hastalarında darbant UVB fototerapi tedavisinin psoriazis hastaların metabolik değerleri üzerinde etkisini araştırmışlar. Yaptıkları çalışmada hastaların PASI skorları tedavi sırasında anlamlı bir şekilde 15.6 ± 5.4 (ort \pm SD) den 3.5 ± 3.3 (ort \pm SD) düştüğünü tespit etmişlerdir ($p < .001$).

Ryan ve ark. (90) kış mevsiminde İrlanda'da darbant UVB tedavisinin D vitamini düzeyi üzerinde etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada tedavi grubu olarak

30 psoriasis hastasına darbant UVB tedavisi verilmiş ve diğer tedaviler alan 30 psoriasis hastayla karşılaştırılmıştır. Çalışma sırasında tedavi grubunda PASI skorun medyanı 7.1 (4.2-16.1) den 0.5 (0-2.1)'e düşmüştür. Tedavi grubunda MED ve maksimum dozun medyanı sırayla 390 (200-770) mJ/cm² ve 2322 (505-3833) mJ/cm² olarak saptanmıştır. Hastaların 18 (11-47) [medyan (%25-%75)] seans UVB tedavisi aldıkları rapor edilmiştir.

Bu çalışmada darbant UVB'nin tedavi edici özelliklerinin, aynı zamanda üretimine de sebep olduğu D vitamin metabolitleri ile ilişkisini araştırmayı planladık. Çalışmaya 49 orta ve şiddetli psoriasis vulgaris hastası alındı. Katılımcıların PASI skorlarının medyanı 10.20 (7.85-13.65) olarak saptandı. Hastalara darbant UVB tedavisine MED dozunun %70'i ile başlandı. Fototerapi haftada 3 kez olmak üzere uygulandı. Çalışmaya katılan 17 hasta şahsi sebeplerden dolayı çalışmadan çıktı. Çalışmayı bitiren 32 hasta ortalama 30.09 ± 7.53 (SD) seans darbant UVB tedavisi aldı. Bu hastaların MED dozu ortalama 611.88 ± 240.14 (SD) mJ/cm² ve aldıkları maksimum doz ortalama 2090.09 ± 341.78 (SD) mJ/cm² idi.

Hastaların 28'i PASI 60 ve üzerine ulaşarak çalışmayı tamamladı. Dört hasta uygun doz almaya rağmen tedaviye direnç göstererek çalışmayı tamamladı. Bu hastaların lezyonları 26.00 ± 6.78 (ort ± SD) seans UVB tedavisi aldıklarına rağmen gerilemediği için UVB'ye dirençli olarak kabul edildi. Çalışmayı bitiren 32 hastanın PASI skorlarının medyanı darbant UVB fototerapi sırasında 10.45 (8.20-13.83) den 1.95 (1.20-3.55)'e düştüğü tespit edildi. Bu düşmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi (p<.001). Hastaların 28'inin (%87.5) PASI 60'a ulaşarak ve 4'ünün (%12.5) tedaviye yanıtız kalarak çalışmayı tamamladığı göz önünde bulundurulduğunda bulgular darbant UVB fototerapinin orta-şiddetli psoriasisde oldukça faydalı olduğunu desteklemektedir (p<.001).

Fototerapide gözlenen yan etkiler akut ve kronik yan etkiler olarak sınıflandırılır. Daha çok UV dozları ve ilaç intoleransı ile ilişkili olarak gelişen akut yan etkiler arasında kaşıntı, bulantı, eritem, ödem ve bazen büllerle seyreden fototoksik reaksiyonlar yer alır. Akut yan etkiler genellikle ılımlı ve geçicidir. Fototerapiye bağlı kronik yan etkiler arasında deride erken yaşlanma, pigment değişiklikleri ve deri kanseri riskinde artış sayılabilir (91). Gordon ve ark.'nın (60) PUVA ve darbant UVB'yi karşılaştırdıkları araştırmada 49 hasta PUVA ve 51 hasta

darbant UVB grubuna alınmıştır. PUVA alan hastaların %35'inde ve darbant UVB alan hastaların %73'ünde tedavinin bir aşamasında kızarıklık gelişmiştir. PUVA grubunu 6'ında ve darbant UVB grubunun birinde bir veya daha fazla tedavi seansına ara vermeyi gerektirecek şiddetli eritem gelişmiştir.

Bu çalışmada bir hastada yaygın eritem ve kaşıntı ortaya çıktı. Bu bulgular tedaviye 2 seans ara vererek geriledi ve hastanın tedavisine devam edildi. Genel olarak tedavinin kesilmesini gerektirecek başka akut yan etki gelişmedi. Bu çalışmada da gözleendiği gibi darbant UVB tedavisi akut yan etkiler açısından güvenilir ve hastalar açısından tolere edilebilir bir tedavi modalitesidir.

Serumda ölçülen 25(OH)D düzeyinin optimum düzeyi konusunda günümüzde bir konsensus gelişmemiştir. Uzmanların büyük kısmı 20 ng/ml'nin altındaki değerleri D vitamin yetersizliği olarak kabul etmektedirler. 25(OH)D değerleri 30-40 ng/ml'ye ulaşana kadar PTH değerleriyle ters olarak ilişkilidir. Ancak bu değerlere ulaşıncaya PTH düzeyleri alt sınırlarında düzleşmeye başlamaktadır. Ayrıca Heanry ve ark.'nın gösterdiği gibi kadınlarda 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'den 32 ng/ml'ye artınca bağırsak kalsiyum emiliminin %45-65 oranında arttığı gösterilmiştir. Bu bilgiler dikkate alınarak 25(OH)D değerlerinin 21-29 ng/ml arasında olması D vitamin göreceli yetersizliğinin ve 30 ng/ml ve üstünde olması D vitamin yeterliliğinin göstergesi olarak kabul edilebilir. Serum 25(OH)D değerlerinin 150 ng/ml'nin üstüne çıktığı zaman D vitamin zehirlenmesi bulguları ortaya çıkabilir (43).

Yeni çalışmalar psoriasis hastalarında da D vitamin yetersizliğinin yaygın olduğunu göstermektedir (80,89,42). Gisondi ve ark. (80) İtalya'da kış mevsiminde psoriasis hastaların D vitamin düzeyini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Çalışmalarının sonucunda kontrol grubunun %30'unda 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml altında olduğunu ve psoriasis grubunun %81'inde bu düzeyin 20 ng/ml'nin altında olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca D vitamin yetersizliğinin yaş, cinsiyet ve vücut kitle oranından bağımsız olarak psoriasisle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Romani ve ark. (89) D vitamin yetersizliğinin her iki psoriasis grubu ve kontrol grubunda yaygın olduğunu göstermişlerdir. Ancak dikkatlice eşleştirilmiş kontrol grubunun yetersizlik oranının psoriasis grubundan daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

Bu araştırmada çalışmaya alınan hastaların serum 25(OH)D değerleri çalışmaya alındıklarında lld. Hastaların hiçbirinde 25(OH)D değerleri yeterli düzeyde yani 30 ng/ml'nin üstünde saptanmadı. Hastaların %81.60'inde (40 hasta) D vitamin düzeyi eksik ve % 18.40'inde (9 hasta) yetersiz olarak saptandı.

D vitaminin önemli kısmı güneş işığına maruz kalarak ciltte olur. UVB radyasyonunun, ciltte D vitamin sentezini başlamadan önce atmosferden geçmesi gerekmektedir. Potansiyel etkin UVB düzeyinin asıl belirleyicisi güneşin yeryüzüne ulaştığı aıdır. Bu aı enlem, mevsim ve günün saatinden etkilenmektedir (93). Bu radyasyona karşı gelişen yanıt ise yaş (7-dehidrokolestrolun konsantrasyonu yaşlanmayla azalır) ve cilt tipine (melanin UVB fotonlarının 7-dehidrokolestrolu ulaşımını engeller) bağlıdır (94). Gisondi ve ark.'nın (80) kronik plak psoriasis hastalarında D vitamin düzeyini değerlendirdikleri çalışmada D vitamin yetersizliğinin kiş mevsiminde (hastaların ortalama %80'i) yaz mevsiminden (hastaların ortalama %50'si) daha yaygın olduğunu tespit etmişlerdir. Armas ve ark.'nın (94) sağlıklı bireylerde yaptıkları çalışmada yaz mevsimi sonunda ve kiş mevsiminde değerlendirilen katılımcıların bazal D vitamin değerlerinde belirgin farklılık gösterdiğini vurgulamışlardır.

Bu alışma tek merkezli olduğu için hastalar Eskişehir ve çevresinden çalışmaya alındı. Hastaların yaşadıkları bölgenin enleminin D vitamin bazal değerleri üzerinde anlamlı etkisi olabileceği kadar değişmediği varsayıldı. Mevsim değişiklerinin etkisini D vitamin düzeyi üzerinde azaltmak için yaz aylarında (Mayıs-Eylül) açık ortamlarda uzun süre (haftada 2 saatten fazla) bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların D vitamin değerlerinin, bakıldıkları mevsimlerdeki dağılımı değerlendirildi ve hastaların 25(OH)D düzeylerinin mevsim değişiklikleriyle ilişkisi olmadığı saptandı (p=.685). Böylece mevsim değişikliklerinin çalışmaya alınan hastaların D vitamin değerleri üzerindeki olası etkisi dışlanmış oldu.

Armas ve ark.'ı (94) UVB radyasyonunun serum D vitamin düzeyinin üzerinde etkisini konu aldıkları çalışmada koyu tenli insanlarda D vitamin yetersizliğinin daha yaygın olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca serum 25(OH)D değerinin açık tenli insanlarda UVB dozlarına maruz kalarak daha fazla arttığını vurgulamışlardır. Bu artış katılımcıların aldığı doz sayısıyla orantılıydı.

Bu çalışmada hastaların Fitzpatrick cilt tiplerine göre bazal 25(OH)D düzeyleri değerlendirildiğinde cilt tip 1, 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıktı ($p=.024$). Fitzpatrick cilt tipi 1'den 2'ye koyulaşınca bazal serum 25(OH)D değerinin anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi. Ancak darbant UVB fototerapi sırasında gelişen D vitamin artışının cilt tipiyle ilişkisi olmadığı gözlemlendi ($p=.840$). Doğal şartlarda cilt tonunun D vitamin düzeyi ve üretimi üzerinde etkisi olması beklenmektedir. Ancak çalışmamız gibi yapay UVB fototerapi sonucu gelişen D vitamin artışı cilt tonundan daha az etkilenmektedir. Osancevic ve ark.'nın (95) çalışmasında da 25(OH)D artışının cilt tipinden etkilenmediği gösterilmiştir. Hastalara özgü ayarlanan suberitematojenik UVB dozları değişik deri tipleri arasında 25(OH)D üretimi açısından farklılık olmamasına sebep gösterilmiştir.

D vitamin sentezinin verimliliği 7-dehidrokolestrolün mevcut olmasına bağlıdır. MacLaughlin ve Holick (92) epiderminin 7-dehidrokolestrol içeriğinin yaşlanmayla azaldığını göstermişlerdir. Bu çalışmada bazal 25(OH)D değerlerinin yaşla ilişkisine baktığımızda hastaların bazal D vitamin değerlerinin yaşla pozitif ilişkisi olduğu saptandı ($p=.003$). Yaşlanmayla bazal D vitamin artışının ilişkili olduğu açıklanamadı. Yaşlanmayla 7-dehidrokolestrolün azalmasının yanı sıra güneş maruziyetinin azalması, beslenmeyle daha az D vitamini alınması ve malabsorbsyonun gelişmesi, D vitamin üretiminin azalmasına sebep olabileceği düşünülmektedir.

Ryan ve ark.'nın (90) çalışmasında bazal 25(OH)D değerinin daha önce alınan fototerapi, PASI skoru ve deri tipiyle doğrudan ve vücut kitle indeksi ve serum PTH düzeyiyle tersine ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Ancak yapılan regresyon testleri sonucunda hastanın aldığı önceki fototerapi tedavisi bazal 25(OH)D değerinin tek önemli belirleyicisi olarak saptanmıştır. Hastalarımızda da bazal 25(OH)D değerlerinin PASI skoruyla ilişkisi olmadığı saptandı ($p=.749$).

Değişik araştırmacılar fototerapinin psoriasis hastalarında D vitamin düzeyinin artırdığını göstermişlerdir. Ryan ve ark. (90) İrlanda'da, Osancevic ve ark. (95) İsveç'te, Lesiak ve ark (96) Polonya'da UVB'nin psoriasis lezyonlarını iyileştirdiği yanı sıra serum 25(OH)D düzeyinin anlamlı derece artırdığını göstermişlerdir.

Bu çalışmanın da temel amacı darbant UVB fototerapinin vücuttaki D vitamini değeri üzerinde etkisini araştırmaktır. Bu yüzden D vitamini düzeyinin en iyi belirleyicisi olan 25(OH)D düzeyleri tedavi öncesi (14.14 ± 6.70) ve sonrasında (46.42 ± 15.51) karşılaştırıldı. Günümüzde D₂ ve D₃'ün metabolitlerini ayrı ayrı ölçecek yöntemler mevcuttur ancak çoğu araştırma gibi bu araştırmada da bu değerlerin ölçümünün ekstra yarar sağlamadığı için toplam 25(OH)D değerlerini ölçüldü. Sonuç olarak 25(OH)D düzeyinin darbant UVB tedavisi sırasında anlamlı bir şekilde arttığını gösterildi ($p < .001$). Hiçbir hastada 25(OH)D değerinin zehirlenme düzeyine ulaştığı saptanmadı. Holick ve Garabedianın gösterdiği gibi previtamin D₃ veya vitamin D₃'ün fazlalığı ışık tarafından tahrip edildiği için UVB radyasyonu sonucu D vitamini zehirlenmesi beklenmemektedir (43).

Romaní ve ark.'nın (89) yayınladığı çalışmada hasta grubunda UVB tedavi sırasında serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamıştır. Serum PTH değeri 48.2 ± 35.5 (ort \pm SD) den anlamlı bir şekilde 40.7 ± 20.1 'e (ort \pm SD) düşmüştür. Osancevic ve ark.'nın (97) değişik fototerapi yöntemleri (genişbant UVB, darbant UVB ve helyoterapi) sırasında D vitamini değişikliklerini araştırdıkları çalışmada genişbant UVB ve helyoterapi grubunda PTH değerinin azaldığını saptamışlardır. Bu yazarlar PTH düzeyinin azalmasını, UV tedavi sırasında D vitamini düzeyinin artışından kaynaklandığını düşünmüşlerdir.

Bu çalışmada da darbant UVB tedavisi sırasında beklendiği gibi serum kalsiyum ve fosfor düzeyinde anlamlı bir değişiklik ortaya çıkmadı (Bkz. Tablo 4.5). Serum PTH değerinin medyanının ise anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi ($p = .019$). Bu azalmanın serum 25(OH)D değerinin artmasına bağlı olduğu düşünüldü. Ancak regresyon testleri bu etkinin önemli bir derecede olmadığı gösterdi ($p = .663$).

Ryan ve ark.'nın (90) çalışmasında tedavi sonunda tedavi grubunun ALP düzeyinde anlamlı bir değişim ortaya çıkmamıştır. Aynı şekilde Morten ve ark. sağlıklı bireylerde yaptıkları çalışmada da UVB radyasyonu sonucunda katılımcıların ALP düzeylerinde belirgin bir değişiklik ortaya çıkmamıştır. Romaní ve ark.'nın (89) çalışmasında ise PTH düzeyinde anlamlı bir azalma gelişmiştir ($p = .043$). Bu çalışmada hastaların ALP düzeylerinin tedavi sonunda anlamlı bir şekilde azaldığı ortaya çıktı ($p = .001$). Serumda 25(OH)D artışının PTH değişikliğinin üzerindeki etkisi regresyon testiyle araştırıldı ve PTH değişikliğini doğrudan etkilemediği

saptandı (p=.663). PTH azalmasının hastaların 25(OH)D artışı ve aldıkları UVB tedavisinden kaynaklandığı düşünüldü.

Ryan ve ark. (90) 25(OH)D artışının yaş, cinsiyet, deri tipi, vücut kitle indeksi, süt tüketimi, açık ortamlarda olma süresi, bazal PASI skoru, PASI artışı, MED, seans sayısı ve kümülatif UVB dozuyla ilişkisini araştırmışlardır. Çalışmanın sonunda seans sayısı ve kümülatif UVB dozu 25(OH)D artışıyla belirgin ilişkisi olan iki etken olarak belirlenmiştir.

Romaní ve ark.'nın (89) çalışmasında kalsidiol artışının yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, kümülatif UVB dozu, fototerapi seansları, deri tipi ve mevsimle ilişkisi olmadığı gösterilmiştir.

Bu çalışmanın sonunda D vitamin artışının tedavi öncesi hastalık şiddeti belirleyicisi olan PASI skoruyla karşılaştırdığımızda anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi (p=.843). Dolayısıyla psoriasis lezyonlarının, cildin D vitamin üretim yeteneğinin etkilemediğini düşüncesindeyiz. Bu konuyu araştırmak için ileri kantitatif analizler içeren çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Hastaların tedavi sonrasındaki 25(OH)D değerleri aldıkları UVB fototerapi seans sayıları ve maksimum doz değerleriyle karşılaştırıldı ve tedavi sonrasındaki D vitamin değerlerinin aldıkları seans sayısı ile ilişkili olduğu gösterildi (p=.031). Ancak bu değerlerin hastanın aldığı maksimum dozla ilişkisi olmadığı belirlendi (p=.498).

Bu çalışmada hastaların yaşlarının D vitamin artışı üzerindeki etkisi regresyon testiyle değerlendirildi ve yaşın D vitamin artışı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı saptandı (p=.213). Yüksek dozlarda alınan yapay UVB radyasyonu yaşlanmayla ciltte azalan 7-dehidrokolestrolün azalmasını kompanse edebilmektedir.

Son yıllarda gelişen yeniliklere rağmen fototerapi tek başına veya topikal ve sistemik ajanlarla kombine şekilde psoriasis tedavisinde önemini korumaktadır. Derideki keratinositler, dendritik hücreler, melanositler ve sebositler de birçok doku gibi 1,25(OH)₂D üretimi için gereken enzimatik mekanizmaların bulunması, kalsitriolün VDR ile kalsiyum ve kemik metabolizmasıyla ilgisi olmayan çeşitli dokularda da etkileşime girmesi (43) ve topikal kalsitriolün bağışıklık düzenleyici etkilerle psoriasisde faydalı olması (48) fototerapide de benzer mekanizmaların

psoriazisin sağaltımında etkili olabileceği dűşüncesini uyandırmaktadır. Bu soruya yönelik çalışmalar yapılmıştır.

Romanı ve ark. (89) PASI artışı ve 25(OH)D artışı arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Ayrıca hasta grubunun D vitamin düzeyinin kontrol grubundan fazla bulmuşlardır. Sonuçta serum D vitamin düzeyini psoriazisin patogenezi ve komorbiditelerinde etkili bulmamışlardır. Bu araştırmacılara göre UVB'nin tedavi edici etkisi D vitamin sentezi dışında bir yoldan ortaya çıkıyor veya lokal D vitamin sentezi sadece kan değerleri ölçümleriyle tespit edilmemektedir. Diğer birçok araştırmacı da UVB'nin psoriazis lezyonlarını temizlemesinin yanı sıra serum kalsidiol düzeyinin arttırdığını göstermişlerdir. Çalışmaların bir kısmında klinik iyileşmenin serum D vitamin artışıyla ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (90,98). Öte yandan bazı alışmalar PASI azalmasının doğrudan 25(OH)D artışıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (95,97,99). Ancak bu çalışmalarda serum 25(OH)D artışının, psoriazis lezyonlarını iyileştirme mekanizmasıyla ilgili bir açıklama gösterilmemiştir.

Bu alışmada D vitamin artışının klinik yanıt (PASI dűřüşü) üzerindeki etkisi incelendi. Ancak 25(OH)D artışının klinik yanıtı etkilemediği saptandı ($p=.530$). Fototerapi psoriazis lezyonlarının iyileşmesinde değişik mekanizmalarla etkili olabilmektedir.

UVB proteinler ve nükleik asitler sentezinde müdahale ederek epidermal keratinositlerin proliferasyonunu azaltır. UV radyasyonu maruziyeti sonucu gelişen erken değişiklikler pirimidin dimerlerin gelişimi, membran lipid peroksidasyonu ve transkripsiyon faktörlerin tetiklenmesini içermektedir. Geç değişiklikler ise antijen sunan hücreler ve hücrelerel sinyal mekanizmaların değişimini içermektedir. UVB Langerhans hücrelerinin sayısını azaltarak dendritik hücrelerin antijen sunma yeteneğini azaltır ve makrofajlarda sitokinlerin salınımını değiştirir. Ayrıca keratinositler ve anjiogenezi de inhibe eder. T hücrelerin Th17 alt tipinin psoriazis immünopatogeneziinde merkezi rol oynadığı dűřünülmektedir. Bu lenfositler de UVB tarafından down-regüle edilmektedir (54).

UVB radyasyonu psoriazis lezyonlarında sitokin ağını bozarak ve IL-23/IL-17 aksını baskılayarak immün düzenleyici etkisi yaratabilmektedir (100). UVB fototerapi kalsidiol substratını serumda arttırarak deri keratinositlerin 1,25(OH)₂D

üretimini arttırarak etkisini gösterebilmektedir (90). Psoriatik lezyonlarda gelişen kutanöz 1,25(OH)₂D epidermal keratinositler üzerinde büyüme engelleyici etki gösterebilmektedir (97). Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalar serum 25(OH)D düzeyinin intradermal 1,25(OH)₂D vitaminin konsantrasyonuyla ilişkisini göstermemiştir (95).

Vähäviho ve ark. (98) darbant UVB'nin iyileşen psoriasis lezyonlarında HBD2 ekspresyonunu azalttığını göstermişleridir. Ayrıca bu araştırmacılar UVB'nin psoriatik deri lezyonlarında IL-1 β ve IL-17A'ye azalttığını göstermişlerdir. IL-1 β lenfositleri aktive ederek çevre dokularda inflamasyonu ve IL-17A kalsitriole bağlı katelisidinin ekspresyonunu arttırmaktadır. Katelisidin PV'de proinflamatuvar bir sinyal olarak tanımlanmıştır. Kısaca bu araştırmacılara göre UVB, D vitamin dengesi ve sitokin ağını düzenleyerek etkisini gösterebilmektedir.

Darbant UVB IFN- α ve indükleyicilerini (IL-2, IL-8 ve IL-23) azaltarak, antijen sunan hücrelerin fonksiyonunu baskılayarak ve Th-17 hücrelerini down-regüle ederek etkisini gösterebilmektedir (101).

Günümüzde 25(OH)D konsantrasyonunun oral destek gibi yollardan artışının sağlık için faydalı olabileceğine dair gözlemleyici araştırmalar yeterli düzeyde değildir. Bu faydalar gözlendikten sonra kontrollü randomize araştırmalarda tekrarlanabilir olmalıdır. Bu yüzden psoriasis gibi durumlardaki D vitamin yetersizliğinin hastalık seyrinde gelişen fizyolojik veya patolojik süreçlerin sonucu geliştiği düşünülmektedir. D vitamin desteğinin hastalık oluşumu, şiddeti ve klinik seyri üzerinde etkisiz olması 25(OH)D düşüklüğünün hastalığın sebebi değil de sonucu olduğu düşüncesini uyandırmaktadır. D vitamin düşüşü sağlık durumunun kötüleşmesinin biyolojik belirteci olabilmesi öne sürülmektedir. İnflamasyon, birçok sağlık sorunu ve düşük 25(OH)D konsantrasyonunun arasındaki ortak noktayı oluşturmaktadır. Ancak bizim çalışmada da gösterildiği gibi D vitamin artışı inflamatuvar süreçler ve bu süreçleri başlatan bozuklukların üzerinde etkisizdir (40).

5.3. Yaşam Kalitesi ve Skindex-29

Yaşam kalitesini belirlemek amacıyla dermatolojik hastalıklara özgü testler geliştirilmiştir. Dermatolojiye özgü testlerden biri olan Skindex-29; dermatozu olan hastalarda sağlık ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek için özel olarak tasarlanmıştır. Skindex-29; semptom, fonksiyon ve emosyon olmak üzere 3 skala ve

29 soru içermektedir (73). Chren ve ark. (102) tarafından geliştirilmiş ve Aksu ve ark. (74) tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır.

Lee ve ark.'nın 138 hastada yaptığı çalışmada psoriazisli hastaların yaşam kalitesi diğer cilt hastalıkları (akne vulgaris, atopik dermatit, fungal infeksiyon ve verruka vulgaris) ve kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Tedavi öncesinde psoriazis grubu, diğer cilt hastalıkları grubu ve kontrol grubu için semptom skalası (ort \pm SD)ları sırasıyla 17.9 ± 5.2 , 13.8 ± 6.1 , 9.1 ± 5.6 , emosyon skalası (ort \pm SD)ları sırasıyla 30.4 ± 10.9 , 21.6 ± 11.4 , 14.9 ± 9.0 ve fonksiyon skalası (ort \pm SD)ları sırayla 29.7 ± 9.6 , 24.3 ± 11.9 ve 13.7 ± 9.3 olarak tespit edilmiştir. Semptom, emosyon ve fonksiyon skalaları ortalaması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde farklılık tespit edilmiştir ($p < .001$) (103).

Bu çalışmada tedavi öncesinde tüm hastalarda Skindex-29 skalaları değerlendirildiğinde semptom skalası skoru ortalama 363.78 ± 154.37 (SD), fonksiyon skalası skoru ortalama 503.06 ± 315.14 (SD) ve emosyon skalası skoru ortalama 571.43 ± 237.94 (SD) olarak saptandı. Hastalarının tedavi öncesi 25(OH)D değerleri ve Skindex-29 skorları karşılaştırıldı ve bu iki değer arasında ilişki bulunmadı ($p = .334$). Psoriazis yaşam kalitesinin bütün alanlarını etkilemektedir ve hastalık yaşam kalitesini belirgin olarak azaltmaktadır. Psoriazis hastalarını diğer kronik hastalıklarla karşılaştıran bir çalışmada psoriazisin mental ve fiziksel olarak yaşam kalitesini artrit, kanser, kronik akciğer hastalığı, hipertansiyon ve diyabet mellitus gibi diğer kronik hastalıklar kadar etkilediği gösterilmiştir (104).

Lee ve ark.'nın (103) yaptığı çalışmada, psoriazisi olan hastalarda hastalık şiddeti arttıkça semptom, emosyon ve fonksiyon skalalarının skorlarında kötüleşmesi gösterilmiştir. Psoriazisli hasta grubunda 16 haftalık tedavi sonrasında tedavi öncesine göre skindex-29'un total skorlarında istatistiksel olarak belirgin düzelme görülmüştür.

Bu çalışmada çalışmayı tamamlayan 31 hastada semptom skala skorunun ortalaması 339.52 ± 153.67 'den 208.06 ± 137.90 'a düştü. Fonksiyon skala skorunun medyanı 375.00 ($200.00-650.00$)'den 175.00 ($75.00-325.00$)'e düştü. Emosyon skala skoru 1296.77 ± 604.69 'den 762.90 ± 475.08 'e ve Skindex-29 skala skoru 1296.77 ± 604.69 'den 762.90 ± 475.08 ' e düştü. Bu düşüşlerin hepsi istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ($p < .001$).

Tedavi sonrasındaki 25(OH)D değerleriyle elde edilen Skindex-29 skorları ve Skindex skorunun azalması karşılaştırıldı ve bu değerlerin arasında anlamlı ilişki olmadığı gösterildi ($p=.401$ ve $p=.096$). 25(OH)D artışının tedavi sırasında gelişen Skindex-29 skorunun azalması üzerindeki etkisi değerlendirildi ve D vitamin artışının Skindex-29 skorlarının azalması üzerinde etkisiz olduğu saptandı ($p=.256$).

Sonuç olarak darbant UVB fototerapi psoriasis vulgaris hastalarında oldukça etkili ve iyi tolere edilebilen bir tedavi olarak saptanmıştır. Bu tedavi Skindex-29'un semptom, fonksiyon ve emosyon skala skorlarında ileri düzeyde düzelme sağladığı gözlenmiştir. Ancak bu düzelmenin D vitamin artışıyla ilişkisi olmadığı gözlenmiştir.

Psoriazise hastanın yaşam kalitesini önemli düzeyde etkileyen bir hastalık olarak yaklaşılmalıdır. Tedavi seçiminde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde klinik şiddetin yanı sıra yaşam kalitesinin de dikkate alınması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın temel amacı psoriatik hastalarda darbant UVB fototerapinin serumdaki D vitamini değeri üzerinde olan etkisini araştırmaktır. Aynı zamanda plak tip psoriaziste darbant UVB'nin tedavi edici özelliklerinin üretimine de sebep olduğu D vitamini metabolitleri ile ilişkisinin araştırılması planlandı. Dabant UVB terapisinin yaşam kalitesi üzerinde olan etkisi de araştırıldı. Bu çalışmada şu sonuçlar elde edildi.

1) Bu çalışmaya toplam 49 orta ve şiddetli psoriazis vulgaris hastası alındı. Hastaların 30'u (%61.20) erkek ve 19'u (%38.80) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 40.27 ± 14.62 (SD) idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 42.37 ± 13.97 (SD) ve kadın hastaların yaş ortalaması 36.95 ± 15.39 (SD) idi.

2) Hastalığın başlangıç yaşı erkeklerde 29.84 ± 12.97 (ort \pm SD), kadınlarda 28.74 ± 19.05 (ort \pm SD) ve toplamda 29.41 ± 15.43 (ort \pm SD) idi. Bu yaş grubundaki hastaların tip 1 psoriazis fenotipine ait oldukları ve daha şiddetli seyretmeleri beklenmektedir. Dolayısıyla bu hastalarda sistemik darbant UVB fototerapi tedavisine gerek duyulduğu açıklanabilmektedir.

3) Bu çalışmada 3 hastanın (%6.1) cilt tipi 1, 15 hastanın (%30.6) cilt tipi 2 ve 31 (%63.3) hastanın cilt tipi 3 olarak değerlendirildi.

4) Bu çalışmada hastalık süresinin medyanı 5 (2-15) yıldır. Hastalık süresi 0-6 ay arasında 2 hasta (%4.10), 6-12 ay arasında 2 hasta (%4.10), 1-3 yıl arasında 14 hasta (%28.60), 3-10 yıl arasında 15 hasta (%30.60) ve 10 yılın üstünde 16 hasta (%32.70) mevcuttu.

5) Hastalara darbant UVB tedavisi haftada 3 kez olmak üzere uygulandı. Çalışmaya katılan 17 hasta şahsi sebeplerden dolayı çalışmadan çıktı. Çalışmayı bitiren 32 hasta ortalama 30.09 ± 7.53 (SD) seans darbant UVB tedavisi aldı. Bu hastaların MED dozu ortalama 611.88 ± 240.14 (SD) mJ/cm² ve aldıkları maksimum doz ortalama 2090.09 ± 341.78 (SD) mJ/cm² idi.

6) Hastaların başlangıç PASI skorlarının medyanı 10.20 (7.85-13.65) olarak saptandı. Hastaların 28'i PASI 60 ve üzerine ulaşarak çalışmayı tamamladı. Dört hasta uygun doz almaya rağmen tedaviye direnç göstererek çalışmayı tamamladı.

Çalışmayı bitiren 32 hastanın PASI skorlarının medyanı 10.45 (8.20-13.83) den 1.95 (1.20-3.55)'e düştüğü tespit edildi ($p<.001$). Çalışmayı tamamlayan hastaların oranını göz önünde bulundurulduğunda bulgular darbant UVB fototerapinin orta-şiddetli psoriaziste oldukça faydalı olduğunu desteklemektedir ($p<.001$).

7) Bu çalışmada bir hastada yaygın eritem ve kaşıntı ortaya çıktı. Bu çalışmada da gözleendiği gibi darbant UVB tedavisi akut yan etkiler açısından güvenilir ve hastalar açısından tolere edilebilir bir tedavi modalitesidir.

8) Çalışmaya alınan hastaların serum 25(OH)D değerleri çalışmaya alındıklarında ölçüldü. D vitamin düzeyi hastaların %81.60'inde (40 hastada) eksik (25(OH)D < 20 ng/ml) ve % 18.40'inde (9 hastada) yetersiz (20 ng/ml < 25(OH)D < 30 ng/ml) olarak saptandı.

9) Hastaların D vitamin değerlerinin, bakıldıkları mevsimlerdeki dağılımı değerlendirildi ve hastaların 25(OH)D düzeylerinin mevsim değişiklikleriyle ilişkisi olmadığı saptandı ($p=.685$). Böylece mevsim değişikliklerinin çalışmaya alınan hastaların D vitamin değerleri üzerindeki olası etkisi dışlanmış oldu.

10) Bu çalışmada hastaların Fitzpatrick cilt tiplerine göre bazal 25(OH)D düzeyleri değerlendirildiğinde cilt tip 1, 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıktı ($p=.024$). Ancak darbant UVB fototerapi sırasında gelişen D vitamin artışının cilt tipiyle ilişkisi olmadığı gözleendi ($p=.840$). Hastalara özgü ayarlanan suberitematojenik UVB dozları değişik deri tipleri arasında 25(OH)D üretimi açısından farklılık olmamasına sebep gösterilmiştir.

11) Bu çalışmada bazal 25(OH)D değerlerinin yaşla ilişkisine baktığımızda hastaların bazal D vitamin değerlerinin yaşla pozitif ilişkisi olduğu saptandı ($p=.003$). Bu çalışmada yaşlanmayla bazal D vitamin artışının ilişkili olduğu açıklanamadı.

12) Hastalarda 25(OH)D düzeyleri tedavi öncesi (14.14 ± 6.70) ve sonrasında (46.42 ± 15.51) karşılaştırıldı. Sonuç olarak 25(OH)D düzeyinin darbant UVB tedavisi sırasında anlamlı bir şekilde arttığı gösterildi ($p<.001$). Hiçbir hastada 25(OH)D değerinin zehirlenme düzeyine ulaştığı saptanmadı.

13) Bu çalışmada darbant UVB tedavisi sırasında serum kalsiyum ve fosfor düzeyinde anlamlı bir değişiklik ortaya çıkmadı. Serum PTH değerinin medyanının ise anlamlı bir şekilde azaldığı gözlemlendi ($p=0.019$). Bu azalmanın serum 25(OH)D değerinin artmasına bağlı olduğu düşüncesindeyiz.

14) Çalışmamızda hastaların ALP düzeylerinin tedavi sonunda anlamlı bir şekilde azaldığı ortaya çıktı ($p=0.001$). Serumda 25(OH)D artışının PTH değişikliğini doğrudan etkilemediği saptandı ($p=0.663$). PTH azalmasının hastaların 25(OH)D artışı ve aldıkları UVB tedavisinden kaynaklandığının düşüncesindeyiz.

15) Bu çalışmanın sonunda D vitamin artışının tedavi öncesi hastalık şiddeti belirleyicisi olan PASI skoruyla karşılaştırdığımızda anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi ($p=0.843$). Dolayısıyla psoriasis lezyonlarının, cildin D vitamin üretim yeteneğinin etkilemediği düşünüldü. Bu konuyu araştırmak için ileri kantitatif analizler içeren çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

16) Hastaların tedavi sonrasındaki 25(OH)D değerleri aldıkları UVB fototerapi seans sayıları ve maksimum doz değerleriyle karşılaştırıldı ve tedavi sonrasındaki D vitamin değerlerinin aldıkları seans sayısı ile ilişkili olduğu gösterildi ($p=0.031$).

17) Bu çalışmada hastaların yaşlarının D vitamin artışı üzerindeki anlamlı bir etkisi olmadığı saptandı ($p=0.213$). Yüksek dozlarda alınan yapay UVB radyasyonu yaşlanmayla ciltte azalan 7-dehidrokolestrolün azalmasını kompanse edebilmektedir.

18) Bu çalışmada D vitamin artışının klinik yanıt üzerindeki etkisi incelendi. Ancak 25(OH)D artışının klinik yanıt etkilemediği saptandı ($p=0.530$). Fototerapi psoriasis lezyonlarının iyileşmesinde serum D vitamin artışı dışı mekanizmalarla etkili olabilmektedir. Bu çalışmada da gösterildiği gibi D vitamin artışı inflamatuvar süreçler ve bu süreçleri başlatan bozuklukların üzerinde etkisizdir. Önerilen farklı mekanizmaların da araştırılması gerekmektedir.

19) Bu çalışmada tedavi öncesinde tüm hastalarda Skindex-29 skalaları değerlendirildiğinde semptom skalası skoru ortalama 363.78 ± 154.37 (SD), fonksiyon skalası skorunun ortalama 503.06 ± 315.14 (SD) ve emasyon skalası skoru ortalama 571.43 ± 237.94 (SD) olarak saptandı.

20) Hastalarının tedavi öncesi 25(OH)D değerleri ve Skindex-29 skorları karşılaştırıldı ve bu iki değerin arasında ilişki bulunmadı ($p=.334$).

21) Bu çalışmada çalışmayı tamamlayan 31 hastada semptom skala skorunun ortalaması 339.52 ± 153.67 'den 208.06 ± 137.90 'a, fonksiyon skala skorunun medyanı 375.00 ($200.00-650.00$)'den 175.00 ($75.00-325.00$)'e, emosyon skala skorunun ortalaması 1296.77 ± 604.69 'den 762.90 ± 475.08 'e ve Skindex-29 skala skoru 1296.77 ± 604.69 'den 762.90 ± 475.08 ' e düştü. Bu düşüşlerin hepsi istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ($p<.001$).

22) Tedavi sonrasındaki 25(OH)D değerleriyle elde edilen Skindex-29 skorları ve Skindex skorunun azalması karşılaştırıldı ve bu değerlerin arasında anlamlı ilişki olmadığı gösterildi ($p=.401$ ve $p=.096$). 25(OH)D artışının tedavi sırasında gelişen Skindex-29 skorunun azalması üzerindeki etkisi değerlendirildi ve D vitamin artışının Skindex-29 skorlarının azalması üzerinde etkisiz olduğu saptandı ($p=.256$).

23) Sonuç olarak darbant UVB fototerapi psoriasis vulgaris hastalarında oldukça etkili ve iyi tolere edilebilen bir tedavi olarak saptanmıştır. Bu tedavi Skindex-29'un semptom, fonksiyon ve emosyon skala skorlarında ileri düzeyde düzelme sağladığı gözlenmiştir. Ancak bu düzelmelerin D vitamin artışıyla ilişkisi olmadığı gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. Clin Dermatol. 2007;25:535-546.
2. van de Kerkhof PC, Nestlé FO. Psoriasis & Hönigsmann H, Schwarznew T. Ultraviolet Therapy. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. Dermatology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders;2012.p.135-56 & p. 2219-35.
3. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. Br J Dermatol. 2007;157:68-73.
4. Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and photochemotherapy. Clin Dermatol. 2008;26:464-476.
5. Ferahbaş A. Fototerapi uygulama şekilleri ve protokolleri. Türkderm. 2010;44 Özel Sayı 2:67-72.
6. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest. 2006;116(8):2062-72.
7. James WD, Berger TG, Elston DM. Çev(Aydemir EH). Seboreik Dermatit, Psoriasis, Tekrarlayan Palmoplantar Erüpsiyonlar, Püstüler Dermatit ve Eritrodermi. İç: Andrews' Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi;2008.s.191-205.
8. Griffiths C.E.M, Barker J.N.W.N. Psoriasis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. Rook's Textbook of Dermatology. 7th ed. Oxford: Blackwell Science;2004.p.20.1-20.60.
9. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (ed). Dermatoloji. 3. baskı. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri. 2008;745-764.
10. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol. 2013;133(2):377-85.

11. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol.* 2002;41:220-224.
12. Braun-Falco O, Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff H, Landthaler M. Braun-Falco's *Dermatology*. 3rd ed. Heidelberg: Springer;2009.p.506-526.
13. Türsen Ü. Psoriasis Etiyolojisi. *Dermatoz.* 2010;1(2):91-108.
14. Nedoszytko B, Sokołowska-Wojdyło M, Ruckemann-Dziurdzińska K, Roszkiewicz J, Nowicki RJ. Chemokines and cytokines network in the pathogenesis of the inflammatory skin diseases: atopic dermatitis, psoriasis and skin mastocytosis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014;31(2):84-91.
15. Aung G, Niyonsaba F, Ushio H, Kajiwara N, Saito H, Ikeda S, Ogawa H, Okumura K. Catestatin, a neuroendocrine antimicrobial peptide, induces human mast cell migration, degranulation and production of cytokines and chemokines. *Immunology.* 2011;132(4):527-39.
16. Bos JD, de Rie MA, Teunissen M.B.M, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol.* 2005;152:1098-1107.
17. Yvonne Li YY, Zollner TM, Schön MP. Targeting leukocyte recruitment in the treatment of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2008;26:527-538.
18. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis-recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:S94-100.
19. Christophers E. Explaining phenotype heterogeneity in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;158:437-441.
20. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:S67-80.
21. Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defence systems in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:616-624.
22. van de Kerkhof P.C.M. The evolutions of the psoriatic lesion. *Br J Dermatol.* 2007;157:4-15.

23. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:568-573.
24. Tschacler E. Psoriasis: the epidermal component. *Clin Dermatol.* 2007;25:589-595.
25. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:524-528.
26. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:826-850.
27. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:510-518.
28. Myers WA, Gottlieb AB, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol.* 2006;24:438-447.
29. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:314-320.
30. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:573-577.
31. Ferrandiz C, Pujol RM, Garcia-Patos V, et al. Psoriasis of early and late onset: A clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:867-873.
32. Mease P, Goffe BS. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:1-19.
33. Plavina T, Hincapie M, Wakshull E, Subramanyam M, Hancock WS. Increased plasma concentrations of cytoskeletal and Ca²⁺-binding proteins and their peptides in psoriasis patients. *Clin Chem.* 2008;54(11):1805-14.
34. Braun GS, Witt M, Mayer V, Schmid H. Hypercalcemia caused by vitamin D3 analogs in psoriasis treatment. *Int J Dermatol.* 2007;46(12):1315-7.

35. Menter A, Griffiths CE, Tebbey PW, Horn EJ, Sterry W. Exploring the association between cardiovascular and other disease-related risk factors in the psoriasis population: the need for increased understanding across the medical community. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(12):1371-7.
36. Arias-Santiago S, Orgaz-Molina J, Castellote-Caballero L, Arrabal-Polo MÁ, García-Rodríguez S, Perandrés-López R, Ruiz JC, Naranjo-Sintes R, Zubiaur M, Sancho J, Buendía-Eisman A. Atheroma plaque, metabolic syndrome and inflammation in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2012;22(3):337-44.
37. Sahota O. Understanding vitamin D deficiency. *Age Ageing*. 2014;43(5):589-91.
38. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(3):353-73.
39. Brenner DR, Arora P, Garcia-Bailo B, Wolever TM, Morrison H, El-Soheby A, Karmali M, Badawi A. Plasma vitamin D levels and risk of metabolic syndrome in Canadians. *Clin Invest Med*. 2011;34(6):E377-E384.
40. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(1):76-89.
41. Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, Idolazzi L, Farina S, Beltrami G, Peris K, Girolomoni G. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):505-10.
42. Orgaz-Molina J1, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):931-8.
43. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
44. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1087S-91S.
45. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:487-498.

46. Onsun N. Psoriasis tedavi yöntemleri ve algoritmik yaklaşım. *Türkderm*. 2008;42 Özel Sayı 2:31-41.
47. Lebwohl M, Siskin SB, Epinette W, et al. A multicenter trial of calcipotriene ointment and halobetasol ointment compared with either agent alone for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:268-269.
48. Fu LW, Vender R. Systemic role for vitamin D in the treatment of psoriasis and metabolic syndrome. *Dermatol Res Pract*. 2011;2011:276079.
49. Warren RB, Griffiths C.E.M. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids and cyclosporine. *Clin Dermatol*. 2008;26:438-447.
50. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):451-485.
51. Lønnberg AS, Zachariae C, Skov L. Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:251-9.
52. Sterry W, Barker J, Boehncke WH, Bos JD, Chimenti S, Christophers E, De La Brassinne M, Ferrandiz C, Griffiths C, Katsambas A, Kragballe K, Lynde C, Menter A, Ortonne JP, Papp K, Prinz J, Rzany B, Ronnevig J, Saurat JH, Stahle M, Stengel FM, Van De Kerkhof P, Voorhees J. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol*. 2004;151 Suppl 69:3-17.
53. Şavk E. Foto(kemo)terapinin immünolojisi. *Türkderm*. 2010;44 Özel Sayı 2:62-66.
54. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(1):114-35.

55. Şanlı H, Akay BN. Psoriasisde foto(kemo)terapi. *Türkderm*. 2010;44 Özel Sayı 2:91-96.
56. Taylor DK, Anstey AV, Coleman AJ, et al. Guidelines for dosimetry and calibration in ultraviolet radiation therapy: a report of a British Photodermatology Group Workshop. *Br J Dermatol*. 2002;146:755-763.
57. Özdemir E, Kundakçı N. Dar bant UVB ve UVA1 fototerapileri. *T Klin Dermatoloji*. 2002;12:44-51.
58. Dawe RS. A quantitative review of studies comparing the efficacy of narrow-band and broad-band ultraviolet B for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2003;149(3):669-72.
59. Tanew A, Radakovic-Fijan S, Schemper M, et al. Narrowband UVB phototherapy vs photochemotherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis. *Arch Dermatol*. 1999;135:519-524.
60. Gordon PM, Diffey BL, Matthews JN, et al. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:728-732.
61. Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, et al. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:936-949.
62. Weinwright NJ, Dawe RS, Ferguson J. Narrowband ultraviolet B (TL-01) phototherapy for psoriasis: which incremental regimen? *Br J Dermatol*. 1998;139:410-414.
63. Meola T Jr, Soter NA, Lim HW. Are topical corticosteroids useful adjunctive therapy for the treatment of psoriasis with ultraviolet radiation? A review of the literature. *Arch Dermatol*. 1991;127(11):1708-13.
64. Alpsoy E, Yılmaz E, Başaran E, ve ark. Psoriazis vulgarisde farklı PUVA tedavi protokolleri. *T Klin Dermatoloji*. 1995;5:21-24.
65. McKenzie RL, Liley JB, Björn LO. UV radiation: balancing risks and benefits. *Photochem Photobiol*. 2009;85(1):88-98.
66. Reichrath J. Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. *Exp Dermatol*. 2007 Jul;16(7):618-25.

67. May E, Asadullah K, Zügel U. Immunoregulation through 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogs. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004;3(4):377-93.
68. Antal AS, Dombrowski Y, Koglin S, Ruzicka T, Schaubert J. Impact of vitamin D3 on cutaneous immunity and antimicrobial peptide expression. *Dermatoendocrinol*. 2011;3(1):18-22.
69. Reichrath J, Schuler CH, Seifert M, Zouboulis CH, Tilgen W. The vitamin D endocrine system of human sebocytes. *Exp Dermatol*. 2006;15:643-648.
70. Aydemir EH, Sukan MY. Psoriasisste psikosomatik faktörler, psikolojik durum ve psoriasisli hastaya yaklaşım. *Türkderm*. 2008;42 Özel Sayı 2:26-30.
71. Mercan S, Altunay İK. Psikiyatri ve dermatolojinin ortak çalışma alanı: Psikodermatoloji. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2006;171(4):305-313.
72. Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman SR, Balkrishnan R. Quality of life in patients with psoriasis. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2006;4:35.
73. Paradisi A, Sampogna F, Di Pietro C, et al. Quality of life assesment in patients with pemphigus using minimum set of evaluation tools. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(2):261-269.
74. Aksu AE, Urer MS, Sabuncu I, et al. Turkish version of Skindex-29. *Int J Dermatol*. 2007;46:350-355.
75. Abeni D, Picardi A, Pasquini P, et al. Further evidence of the validity and reliability of the Skindex-29: An Italian study on 2,242 dermatologic outpatients. *Dermatology*. 2002;204:43-49.
76. Bilaç C, Öztürkcan S. Dermatolojide yaşam kalitesi. *Sağlıkta birikim*. 2006;1:48-58.
77. Aykol C, Mevlitoğlu İ, Özdemir M, Ünal M. Konya yöresindeki psoriasis hastalarının klinik ve sosyodemografik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Turk J Dermatol*. 2011;5:71-74.

78. Osmanovic A, Landin-Wilhelmsen K, Larkö O, Mellström D, Wennberg AM, Hulthén L, Krogstad AL. UVB therapy increases 25(OH) vitamin D syntheses in postmenopausal women with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23(5):172-8.
79. Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. Vitamin D production depends on ultraviolet-B dose but not on dose rate: a randomized controlled trial. *Exp Dermatol*. 2011;20(1):14-8.
80. Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, Idolazzi L, Farina S, Beltrami G, Peris K, Girolomoni G. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):505-10.
81. Ceyhan AM, Yıldırım M, Ceyhan BM, Sütçü R. Psoriasisde serum neopterin ve TNF- α düzeyleri ve hastalık şiddeti ile ilişkisi. *Türkderm*. 2012;46:7-10.
82. Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:218-24.
83. Nazar Ş, Özarmağan G, Erzen D, Akar U. Psoriasisde PUVA ve dar bant UVB tedavilerinin klinik etkinliklerinin karşılaştırılması. *Türkderm*. 2005;39:103-108.
84. Okun MM. Psoriasis Area and Severity Index: nuts and bolts of measuring disease severity in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2008; 26:653-656.
85. Carlin CS, Feldman SR, Krueger JG, et al. A 50% reduction in the psoriasis area and severity index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:859-866.
86. Boztepe G, Akıncı H, Şahin S, et al. In search of an optimum dose escalation for narrowband UVB phototherapy: Is it time to quit 20% increments? *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:269-271.
87. Kleinpenning MM, Smits T, Boezeman J, et al. Narrowband ultraviolet B therapy in psoriasis: randomized double-blind comparison of high-dose and low-dose irradiation regimens. *Br J Dermatol*. 2009;161:1351-1356.

88. Paracha MM, Irfanullah Ali Z, Amin S. Effectiveness and safety of narrowband ultraviolet B therapy in chronic plaque psoriasis. *J Postgrad Med Inst.* 2012;26(2):153-157.
89. Romaní JI, Caixàs A, Carrascosa JM, Ribera M, Rigla M, Luelmo J. Effect of narrowband ultraviolet B therapy on inflammatory markers and body fat composition in moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;166(6):1237-44.
90. Ryan C, Moran B, McKenna MJ, Murray BF, Brady J, Collins P, Rogers S, Kirby B. The effect of narrowband UV-B treatment for psoriasis on vitamin D status during wintertime in Ireland. *Arch Dermatol.* 2010;146(8):836-42.
91. Öztürk G. Foto(kemo)terapinin erken ve geç yan etkileri. *Türkderm.* 2010;44 Özel Sayı 2:86-90.
92. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J Clin Invest.* 1985;76(4):1536-8.
93. Diehl JW, Chiu MW. Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status. *Dermatol Ther.* 2010;23(1):48-60.
94. Armas LA, Dowell S, Akhter M, Duthuluru S, Huerter C, Hollis BW, Lund R, Heaney RP. Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(4):588-93.
95. Osmancevic A, Landin-Wilhelmsen K, Larkö O, Wennberg AM, Krogstad AL. Vitamin D production in psoriasis patients increases less with narrowband than with broadband ultraviolet B phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009;25(3):119-23.
96. Lesiak A, Narbutt J, Pawlaczyk M, Sysa-Jedrzejowska A, Krzyścin J. Vitamin D serum level changes in psoriatic patients treated with narrowband ultraviolet B phototherapy are related to the season of the irradiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011;27(6):304-10.

97. Osmanovic A, Landin-Wilhelmsen K, Larkö O, Krogstad AL. Vitamin D status in psoriasis patients during different treatments with phototherapy. *J Photochem Photobiol B*. 2010;101(2):117-23.
98. Vähävihi K, Ala-Houhala M, Peric M, Karisola P, Kautiainen H, Hasan T, Snellman E, Alenius H, Schaubert J, Reunala T. Narrowband ultraviolet B treatment improves vitamin D balance and alters antimicrobial peptide expression in skin lesions of psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):321-8.
99. Al-Mutairi N, Shaaban D. Effect of narrowband ultraviolet B therapy on serum vitamin D and cathelicidin (LL-37) in patients with chronic plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2014;18(1):43-8.
100. Johnson-Huang LM, Suárez-Fariñas M, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Krueger JG, Lowes MA. Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques. *J Invest Dermatol*. 2010;130(11):2654-63.
101. Piskin G, Tursen U, Sylva-Steenland RM, Bos JD, Teunissen MB. Clinical improvement in chronic plaque-type psoriasis lesions after narrow-band UVB therapy is accompanied by a decrease in the expression of IFN-gamma inducers -- IL-12, IL-18 and IL-23. *Exp Dermatol*. 2004;13(12):764-72.
102. Chren MM, Losek RJ, Quinn LM, et al. ,Skindex, a quality-of-life measures for patients with skin disease: Reliability, validity and responsiveness. *J Invest Dermatol*. 1996;107:707-713.
103. Lee YW, Park EJ, Kwon IH, et al. Impact of psoriasis on quality of life: relationship between clinical response to therapy and change in health-related quality of life. *Ann Dermatol*. 2010;22(4): 389-96.
104. Rapp SR, Feldman SR, Exum L, et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:401-407.

