

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI
PROF. DR. OKTAY AVCI

79879

ANTRALİN VE UVB KOMBİNE SAĞALTIMI İLE ANTRALİN SAĞALTIM ETKİNLİĞİNİN PSORİYAZ ALAN ŞİDDET İNDEKSİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. TURNA AYDOĞAN İLKNUR

T.C. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

İZMİR - 1999

ÖNSÖZ

Genetik bir yatkınlık zemini üzerinde çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülen psoriyazın etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Kesin bir tedavisi olmayan sayrılık sağaltımında mevcut lezyonların yok edilmesi, yeni bir atağın önlenmesi ve remisyon sürelerinin uzatılması amaçlanmaktadır. Bu çalışmada etkinliği kanıtlanmış bir yöntem olan UVB ve antralin kombinasyonu tek başına antralin sağaltımı etkinliği ile karşılaştırılmıştır.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum sayın hocalarım Prof. Dr. Ali Tahsin GÜNEŞ' e, Prof. Dr. Reşat Tahir KINACIGİL' e, Prof. Dr. Oktay AVCI' ya, Prof. Dr. Şebnem ÖZKAN' a, Yrd. Doç. Dr. Emel FETİL' e, tüm eğitimim boyunca bana destek olan aileme, her an manevi desteğini hissettiren eşim Dr. Ali Ekber İLKNUR' a, yüksek hemşire Fidan BÖLÜKBAŞI' na ve tüm çalışma arkadaşlarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Turna AYDOĞAN İLKNUR

Aralık 1998

İÇİNDEKİLER

Giriş	1 -25
Gereç ve Yöntem	26 - 29
Bulgular	30 - 39
Tartışma	40 - 70
Sonuç.....	71
Özet	72
Summary	73
Kaynaklar	74 - 90

GİRİŞ

Psoriyaz, genetik kökenli, eritemli skuamli papuloz gösterilerle seyreden, kronik ve tekrarlayıcı seyir gösteren, özellikle saçlı deri ve ekstensor alanlarda yerleşmeye eğilimli, inflamatif, etyopatogenezi tam aydınlatılamamış bir dermatozdur (1-5).

HIPPOCRATES (M.Ö. 460-377), psoriyazla ilgili en eski bilgilerin yer aldığı "Corpus Hippocraticum" adlı eserinde psoriyazı tarif eden durumlar için "psora" ve "lepra" sözcüklerini kullanmıştır (4, 6, 7). Yunancada kaşıntı anlamına gelen "psora" sözcüğü, "impetigo" ve "scabies" gibi dermatozlar yanında, akıntılı, pustular yada ulsere durumları tanımlamak için kullanılmıştır (7). Lepra sözcüğü Yunanca da "lopos" (epidermis) ve "lepo" (pul) sözcüklerinden köken almış olup geçmişte "psoriasis", "pityriasis", "lichen" ve "ichthyosis" gibi skuamli dermatozları tanımlamada kullanılmıştır. CELSUS (M.Ö. 25 - M.S. 45) "De re medica" adlı eserinde psoriyazı tanımlamış ancak "impetigo" başlığını kullanmıştır (6-8). GALENOS (M.S. 133-200) muhtemelen "eczema seborrhoicum" u tanımlamış olmasına rağmen "psoriasis" sözcüğünü kullanmıştır (2, 7, 8). ROBERT WILLAN (1757-1812) "lepra graecorum" ve "psora leprosa" olarak iki antite tanımlamış, Ferdinand HEBRA (1816-1880) 1841' de bu iki psoriyaziform antitenin aslında tek bir hastalık olduğunu belirtmiş ve "psoriasis" sözcüğünü kullanmıştır (6-8). Görüldüğü gibi eski çağlardan beri bilinmesine rağmen psoriyazın bugünkü anlamıyla tanımlanması ancak 19. yüzyılda mümkün olabilmıştır (6). AUSPITZ (1835-1886), KOEBNER (1834-1904), SQUIRE (?-1908), HUTCHINSON (1818-1913), MUNRO (1838-1908), POLOTEBNEV (1838-1908), UNNA (1850-1929), GALEWSKY (1864-1935), NIKOLSKY (1858-1940), VON ZUMBUSCH (1894-1940), GOECKERMAN (1884-1954), KOGOJ (1894-1974), INGRAM (1899-1972), FARBER (1904-1973), SZODORAY (1904-1980) ve VORONOFF (1922-) daha sonra psoriyaz konusunda pek çok katkıda bulunmuşlardır (9).

Tüm dünyada oldukça sık görülen bir dermatoz olmasına rağmen hastalığın epidemiyolojisi ile ilgili veriler azdır. Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların %6-8 kadarını psoriyaz hastaları oluşturmaktadır (1). Hafif bir klinik tablo gösteren psoriyaz olguları yıllar sonra hekime başvurabildiği gibi şiddetli psoriyaz olguları

değişik sağlık kurumlarının kayıtlarında yeni olgu olarak yer alabilmektedir. Bu nedenle kayıtlardaki veriler, psoriyaz insidansından çok prevalansını yansıtmaktadır (2, 4, 10). Psoriyazın görülme sıklığı dünyanın çeşitli bölgelerinde %0.1 ile %3 arasında değişmektedir (2, 3). Tropikal ve subtropikal iklimlerde çok daha seyrek rastlanmaktadır (1). İskandinavya ülkelerinde yapılan çalışmalarda %5 olduğu saptanan prevalans bazı avrupa ülkelerinde %2 olarak bildirilmiştir (11). Prevalansın %1-2 arasında saptandığı Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada yeni olguların %68'ine kış mevsiminde, %32'sine yaz mevsiminde tanı konulduğu bildirilmiştir (10). Beyaz ırk en sık etkilenirken eskimolar, zenciler, kızılderililer ve sarı ırkta seyrek olarak görülmektedir (1, 2, 4). Aynı coğrafi bölgede yaşayan farklı etnik gruplarda farklı prevalansa sahip olabilen dermatoza, Hindistan'da Müslümanlar ve Hintlilere kıyasla Parsiler'de daha sık rastlanmaktadır (3). Norveç'te ki geniş bir prevalans çalışmasında ise değişik sosyoekonomik gruplar arasında hastalığın görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (12). Psoriyaz kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmekte, başlangıç sıklıkla 2. ve 4. dekadlar arasında olmaktadır (1, 2, 13). Ortalama başlangıç yaşı kadınlarda 27, erkeklerde 29 olarak bildirilmiş olup, aile öyküsü bulunanlarda ve kadınlarda daha erken başlayabilmektedir (4).

Özellikle son yıllarda yapılan yoğun klinik ve laboratuvar araştırmalara rağmen, psoriyazın etyopatogenezi henüz aydınlatılamamıştır. Bugün hastalığın genetik bir yatkınlık zemininde bazı tetikleyici faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı, patogenezinde immunolojik, biyokimyasal ve epidermal hücre kinetiğindeki değişikliklerin rolü olduğu bilinmektedir (1, 8, 14).

BRAUN-FALCO psoriyazın gelişimini 3 evrede incelemiştir.

1. Genotipik ve latent psoriyaz: Hastalığa genetik olarak bir yatkınlık olmakla birlikte, klinik olarak hastalık bulguları mevcut değildir. Deride herhangi fonksiyonel veya morfolojik değişim olmadığından tanı koymak mümkün değildir.
2. Genofenotipik veya subklinik psoriyaz: Deride klinik olarak bulgu mevcut değildir. Epidermal DNA sentezinde ve glikolizde artış, travma sonrası oluşan epidermal hiperregenerasyon, deri yüzeyindeki lipid bileşiminde değişiklikler,

dermiste mast hücreleri ve makrofajların sayısında artış gibi bazı dermal ve epidermal değişiklikler bulunmaktadır.

3. Fenotipik veya manifest psoriyaz: Hastalığın tipik klinik ve histopatolojik bulguları vardır (1).

Psoriyazın ortaya çıkışında genetik yatkınlığın önemi kesin olarak kabul edilmekte olup hastalıkla ilgili genetik bilgiler çeşitli toplum taramaları, pedigri analizleri, ikiz çalışmaları ve HLA araştırmalarıyla elde edilmiştir (2-4).

Yapılan populasyon araştırmalarında genel popülasyona göre psoriyazlı hastaların ailelerinde bu hastalığın görülme sıklığı artmış olup çeşitli araştırmacılarca %5 ile %50 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (15, 16). HELLEGREN 39000 olguluk serisinde psoriyazlı hastaların %6.4 kadarının psoriyatik bir akrabasının bulunduğunu ve bu oranın normal prevalansın üç katı olduğunu vurgulamıştır (4). Yapılan çalışmalarda anne-babasında psoriyaz bulunan çocuklarda hastalığın görülme oranında artış saptanmıştır. LOMHOLT tarafından Faroe adalarında yapılan araştırmada anne veya babası psoriyazlı çocuklarda psoriyaz görülme sıklığı %25 iken hem annesi hem babası psoriyazlı ise bu risk %60-70 olarak bulunmuştur (4). Hastalıkla ilgili epidemiyolojik veriler her zaman çok sağlıklı olmamakla birlikte günümüzde psoriyazlı hastaların üçte birinde aile anamnezi bulunduğu kabul edilmektedir (3, 4).

İkiz çalışmalarında monozigot ikizlerde dizigot ikizlere oranla dermatozun her iki kardeşte birlikte görülme oranının yüksek olması psoriyazda genetik geçişin rolünü göstermektedir (3, 14, 17). Yapılan bir çalışmada psoriyaz sıklığının monozigot ikizlerde %73, dizigotlarda %20 olduğu saptanmıştır (18). Ancak monozigot ikizlerde bu oranın %100 olmaması psoriyazın manifest hale gelmesinde genetik yatkınlığın yanısıra çevresel faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir (2).

Genetik komponentin olmadığı pek çok psoriyaz olgusu vardır. Bu durum psoriyazda sık spontan mutasyon olduğunu yada genetik geçişin anlaşılamadığını düşündürmektedir (4). LOMHOLT' un 1963' de yaptığı bir çalışma inkomplet penetranslı dominant yada çift resesif geçişi düşündürmüştü, WATSON ve

arkadaşları 1972' de yaptığı çalışmada psoriyazın hem poligenik hem çevresel etmenlerde ortaya çıkan multifaktöriyel genetik bir hastalık olduğunu ileri sürmüşlerdir (1, 14). Psoriyatik zeminle ilişkili genlerin 17. kromozomun uzun kolu ve 8q kromozomuna lokalize olduğu düşünülmektedir (17, 19, 20).

HLA (Human Leukocyte Antigen) diğer ismiyle histokompatibilite antigenleri psoriyaz genetiğinin açıklanmasına hız kazandırmıştır (1). HLA sistemi 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan 4 lokustan oluşmaktadır (2). Psoriyaz ve HLA antigenleri arasındaki ilişki ilk olarak 1972' de RUSSEL ve WHITE tarafından saptanmıştır (14). HLA B₁₃, HLAB₁₇, HLAB₃₇ antigenleri normal popülasyona göre psoriyazlı hastalarda daha sık olarak saptanmıştır (1, 8, 21). Son yıllarda psoriyazla primer ilişkili olan HLA antigeninin CW₆ olduğu HLAB₃, HLA B₁₇, HLA B₃₇ antigenlerinin HLA CW₆ ile bağlantılı olması nedeniyle psoriyazla sekonder ilişkili olduğu bildirilmiştir (1, 4, 8, 14). DR₇ antigeninin de psoriyaz ile ilişkisi gösterilmiş ve psoriyaza genetik yatkınlığın CW₆ ve DR₇ lokusunda 2 ayrı genle kontrol edildiği öne sürülmüştür (8, 17). Günümüzde psoriyazla ilgili belirli genlerin bulunmadığı, psoriyaza predispozisyonun histokompatibilite kompleksine ait genlerle kodlanan çeşitli HLA molekülleri veya bu genlere komşu başka bir grup genin fonksiyonu sonucu oluştuğu sanılmaktadır (2, 4, 8, 21, 22). Psoriyazlı hastalarda belli HLA tipleri ile klinik özellikler ve başlangıç yaşı arasında ilişkide saptanmıştır. Erken başlangıç gösteren psoriyaz olgularında HLACW₆, HLAB₅₇, HLADR₇ sık rastlanırken, geç başlangıç gösteren psoriyaz olgularında HLACW₂ sık rastlanmaktadır (23). HLA B₂₇ artropatik ve generalize pustular psoriyaz olgularında daha sık belirlenmiştir (4). HLA sisteminin immunolojik mekanizmaların işleyişine katkıda bulunuyor olması ve psoriyazla belirli HLA antigenlerinin birlikteliğinin olması hastalık patogenizindeki immun mekanizmayı destekleyen bir bulgudur (21, 24, 25).

Genetik yatkınlık zemininde psoriyazın manifest hale gelmesi tetikleyici faktörlere bağlıdır. Eksojen veya endojen uyarı manifest lezyon oluşturmaya kadar hasta latent psoriyaz döneminde kalır (1, 26). Manifest psoriyaza yol açan tetikleyici faktörler arasında travma, ilaçlar, infeksiyonlar, endokrin, metabolik ve psikojen etmenler ile iklim değişiklikleri sayılabilir (5).

Psoriyazı uyaran faktörlerin başında travma gelmektedir. Travmanın psoriyaz lezyonları oluşumundaki rolü Heinrich KÖBNER (1834-1904) tarafından 1872 yılında tanımlanmış ve KÖBNER fenomeni adı verilmiştir (8, 26-28). KÖBNER fenomeni yada İZOMORFİK yanıt deride oluşan travmayı takiben travmaya maruz kalan alanda hastalığın tipik dökütünün ortaya çıkmasıdır. Bu fenomen psoriyazın dışında "lichen planus", "vitiligo", "DARIER hastalığı", "HAILEY HAILEY hastalığı", "erythema multiforme", "urticaria pigmentosa", "Keratoacanthoma" gibi diğer bazı dermatozlarda da gözlenebilmektedir (4). Kutan travma fiziksel yada kimyasal faktörlerle inflamatif bazı dermatozların seyrinde görülebilmektedir (1, 28). Sürtünme, sıyrık, insizyon, infeksiyon, böcek sokması, yanık, radyasyon gibi fiziksel faktörler, toksik ajanlar, topikal antipsoriyatikler gibi kimyasal faktörler, "zona", "miliaria", "dyshydrosis", "impetigo", "candidosis" gibi bazı dermatozlar KÖBNER fenomenine yol açabilmektedir (2). İZOMORFİK yanıtın ortaya çıkışı travmayı takiben üç gün ile birkaç hafta arasında değişebilmekle beraber ortalama 7-14 gündür (3). Bu fenomenin travma gören tüm alanlarda yada hiçbir alanda gözlenmemesi, aynı kişide değişik zamanlarda pozitif yada negatif saptanması fenomenin ortaya çıkışında lokal faktörler kadar sistemik olayların da etkili olduğu görüşünü desteklemektedir (3, 29, 30). KÖBNER bu reaksiyonun psoriyazın alevlenme dönemlerinde daha sık izlendiğini ileri sürmüştür (27). Reaksiyonun ortaya çıkması için hem epidermal hem de dermal travmaya gerek vardır (14, 22, 31). Bu fenomenin pozitif saptanma oranı çeşitli araştırmacılarca %11 ile %75 arasında bulunmuş ortalama olarak %25' inde pozitif olacağı kabul edilmiştir (8, 27). MELSKI ve arkadaşları erken başlangıç yaşına sahip yada çeşitli tedaviler görmüş hastalarda bu fenomeni daha sık saptamışlardır (31). EYRE ve KRUEGER 1982' de psoriyazlı olguların travmayı takiben lezyonlarının iyileştiğini gözlemleyerek buna "ters KÖBNER" reaksiyonu adını vermişler ve KÖBNER reaksiyonu pozitifliğini %25, ters KÖBNER reaksiyonu pozitifliğini %67 oranında saptamışlardır (3, 4, 27). Aynı hastada KÖBNER ve ters KÖBNER fenomenlerinin pozitif olamayacağı gösterilmiştir (27).

Psoriyazı manifest hale getiren diğer önemli bir faktör ilaçlardır. İlaçlar siklik adenozin monofosfat (cAMP), lökotrien, prostaglandin sentezinde değişiklikler, polimorf nüveli lökositlerin kemotaksisi yanında bozulmuş limfokin salınımı ve

hipersensitivite reaksiyonlarını içeren immonolojik etkiler yoluyla olduğu gibi KÖBNER fenomeni yoluyla da psoriyazı uyarabilmektedir. Lityum, beta blokerler, antimalaryaller, non steroid antiinflamatuvarlar psoriyazı uyaran ilaçların başında gelmektedir (1-4, 26).

Affektif bozuklukların sağaltımında kullanılan lityum etkisini adenil siklazı inhibe ederek ve cAMP seviyelerini azaltarak gösterir. Kemotaksis üzerine olan etkileri özellikle pustular psoriyaz tipinin alevlenmesine yol açar (20, 26, 28, 32). Lityumun nötrofillerden inflamatif mediyatörlerin salınımına yol açtığı da bilinmektedir (26). Lityum alımı ile psoriyaz ortaya çıkması ya da şiddetlenmesi arasındaki dönem çeşitli araştırmacılarca birkaç gün ile birkaç yıl arasında değişen süreler olarak saptanmış olmakla beraber, yıllarla ifade edilen uzun latent döneme sahip olgularda lityum provokasyonundan şüphe edilmelidir (26, 32, 33).

Başta propranolol olmak üzere oksiprenolol, pindolol, praktolol, atenolol, metoprolol, sematolol, nadolol gibi beta blokerlerin, adenil siklaz enzimiyle kompleks oluşturan beta reseptörlerin blokajıyla epidermisteki cAMP' yi azaltarak psoriyazı provoke ettikleri görüşü yanısıra, T limfosit membranı üzerine direkt etkiyle mediyatör salınımına yol açarak dermatozu alevlendirebilecekleri görüşü de mevcuttur (26, 34-36). Genelde, beta blokerle 2-21 aylık tedaviyi takiben psoriyazın şiddetlendiği saptanmıştır (26). Ancak propranolol sağaltımının üçüncü gününde psoriasis vulgarisli bir olguda generalize pustular psoriyaz atağının gözlemlendiği de bildirilmiştir (34).

Psoriyazı uyardığı düşünülen antimalaryal ajanlar olan 4-aminokinolon deriveleri önemli sistemik yan etkileri olan ilaçlar olup bu grup ilaçlardan kinakrin, klorokin ve hidrosiklorokin psoriyazın çıkışını kolaylaştırdığı, hatta bazı olgularda eritrodermik forma dönüştürdüğü bildirilmiştir (26). SCHOPF ve arkadaşları klorokin limfosit proliferasyonunu uyardığını göstermişlerdir (37). Antimalaryallerle psoriyazın ne oranda uyarıldığı konusunda çeşitli görüşler mevcuttur. KAMMER ve ABEL antimalaryal ilaçlarla provokasyonun düşük oranda görüldüğünü bildirmişlerdir (26). FARBER ise psoriyazlı hastalarda artrit tedavisi için antimalaryal ilaçların kullanılmaması gerektiğini bildirmiştir (2).

İndometazin, fenilbutazon, asetil salisilik asit, oksifenbutazon, ibuprofen ve meklofenemat gibi belki de en yaygın olarak kullanılan ilaç grubu olan nonsteroid antiinflamatif ilaçların psoriyazı uyardığı ve sağaltıma direnç gelişimine yol açtığı bildirilmiştir (26, 38-40). Prostaglandin sentetaz enzimini inhibe ederek epidermiste prostaglandin ve cAMP düzeylerini azaltarak psoriyazı uyarmaktadırlar (26, 28). Nonsteroid antiinflamatif ilaçların siklooksigenaz yolunu inhibe ederek, araşidonik asidin lipooksigenaz yoluyla metabolize edilmesine neden olup, lökotrien B₄ (LB₄) ve 5-hidroksieikozatetraenoik asit (5-HETE) gibi nötrofil kemotaksisine yol açan ürünlerin artışı sağlayarak psoriyazı uyardığı düşünülmektedir (38-40).

Psoriyazı uyardığı düşünülen diğer ilaçlar arasında klonidin, potasyum iyodür, amiodaron, trazodon, penisilin, tetrasiklin, sulfonamid, digoxin, terfenadin, morfin, nistatin, progesteron, altın tuzları ve gemfibrozil sayılabilir (2, 26, 28, 41-46). Etretinat, antralin, kömür katranı, UV ve PUVA gibi psoriyaz sağaltımında kullanılan tedavilerin de psoriyazın şiddetlenmesine neden olabileceği bildirilmiştir (26). Güçlü topikal kortikoidlerin kesilmesi ile generalize pustular psoriyazın ortaya çıktığı gösterilmiştir (8).

Psoriyazı uyardığı düşünülen etkenlerden bir diğeri infeksiyonlardır. Infeksiyonlar sadece bakteriyel olmayıp viral ve mikotik te olabilmekte ve infeksiyonlarla psoriyaz birlikteliği %15 ile %76 arasında değişmektedir (4, 28). Özellikle çocuklarla gençlerde, streptokokkal üst solunum yolu infeksiyonlarının ivenge guttat psoriyazı uyardığı bilinmekte olup, ivenge guttat psoriyazı olan olguların %56 ile %85' inde geçirilmiş streptokoksik infeksiyon bulguları saptanmıştır (3, 4, 8, 47). CHALMERS ve arkadaşları A grubu β hemolitik streptokok olan "Streptococcus pyogenes" i ivenge guttat psoriyazlı olguların %26' sında, guttat saçılım gösteren plak tipi psoriyazlı olguların %14' ünde, kronik psoriyazlı olguların %16' sında tespit ederken normal popülasyonda %7 oranında tespit etmişlerdir (4). C ve G grubu streptokokların uyardığı birer psoriyaz olgusu HENDERSON ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (48). Streptokok infeksiyonlarının psoriyazı uyarma mekanizması konusunda çeşitli görüşler bulunmakla birlikte HLA B₁₃ pozitif bulunan psoriyaz olgularında streptokok infeksiyonları ile alevlenmenin sık

olarak izlenmesi ve antistreptolizin titrelerinin normalden düşük saptanması streptokok infeksiyonlarına karşı immun yanıt defekti olduğunu düşündürmektedir (8, 28, 47). Ayrıca streptokoklarda bulunan M antigeni ile keratinositlerdeki M₆ antigeni arasındaki yapısal benzerliğin gösterilmesiyle, antistreptokokal bir immun yanıtın epidermal antigenlerle çapraz reaksiyon oluşturarak psoriyazı uyurabileceği öne sürülmüştür (47). "Staphylococcus aureus" un oluşturduğu lokal deri infeksiyonlarıyla da psoriyazın uyarıldığı bildirilmektedir (28). Psoriyazı uyaran viral infeksiyonların başında HIV (Human immunodeficiency virus) infeksiyonu gelmekte olup, zidovudin sağaltımı psoriyazda da klinik remisyona yol açmaktadır (4, 49). "Candida albicans" ın neden olduğu mikotik infeksiyonlar da psoriyazı uyurabilmektedir (28).

Psoriyazı uyaran faktörler arasında endokrin ve metabolik değişiklikler de yer almaktadır. Hastalığın başlangıç yaşı sıklıkla puberte ve menapoz dönemlerine rastlamakta, gebelik ve doğumun psoriyazı bazen uyarırken bazen de düzelme sağlayabildiği bilinmektedir (3). Hipokalseminin de psoriyazı şiddetlendirebileceği gösterilmiştir (1, 3).

Sigara ve alkol alışkanlığında psoriyazı uyarıcı olabileceği bildirilmiştir (28, 50). Sigara alışkanlığının palmoplantar pustular psoriyaz için tetikleyici bir faktör olabileceği bildirilmiştir (28, 51). Psikojenik faktörlerin psoriyazı uyardığı belirtilmiş, hastalarda stresin olumsuz etkisi %30-40 oranında bildirilmiştir. Çocuklarda ise %90'a varan oranında stresin psoriyazı şiddetlendirdiği bildirilmiştir (4). Psikojenik olayların psoriyazı nasıl şiddetlendirdiği tam açıklanamamakla birlikte çeşitli nörolojik, endokrinolojik, immunolojik mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir (52). İklimsel özelliklerin psoriyaz üzerindeki etkileri eskiden beri bilinmektedir. Bazı olgularda güneş ışığı psoriyazı uyardığı halde, güneş ışığından yararlanamayan bölgelerde hastalık prevalansı yüksek olarak saptanmakta ve dermatozun kış aylarında ortaya çıkıp yazın güneşin etkisi ile düzelebildiği gözlenmektedir (3, 4).

Psoriyaz lezyonları histopatolojik olarak parakeratoz, granuler tabakanın kaybı, akantoz, epidermal ve dermal infiltrasyon ile karakterizedir (3). Epidermis normalin

4-6 katı kadar kalınlaşmıştır (1). Suprapapiller bölgede spinal tabaka incelmıştır. Nötrofil lökositlerin epidermise sızmalarıyla oluşan KOGOJ' un spongioform pustulleri ve parakeratotik tabakada kümelenmeleriyle oluşan MUNRO mikroabseleri psoriyaz için tanı koydurucu bulgulardır. Papiller dermiste kapillerlerin dilate ve büklümlü olduğu izlenir. Dermiste çoğunluğu mononükleer hücrelerden oluşan perivasküler infiltrasyon izlenir (1, 53).

RADCLIFFE ve CROCKER 1896' da patogenezi açıklamaya yönelik iki teori öne sürmüşlerdir. İlkinde temel olayın dermal inflamasyon olduğu, epidermal değişikliklerin sekonder olarak ortaya çıktığı öne sürülürken, ikinci teoride primer patolojinin epidermal hiperplazi olduğu ve inflamasyonun buna sekonder geliştiği savunulmuştur (8). MORE ve arkadaşları lezyon kenarından aldığı örneklerin incelenmesi sonucu inflamatif infiltratın sıklıkla akantozdan önce başladığını göstermişlerdir (54). VAN DE KERKHOF ve arkadaşları lezyon kenarından alınan örneklerin incelenmesi sonucu epidermal değişikliklerin lezyon kenarındaki klinik olarak normal görünüşlü derinin 2-4 mm' sine kadar uzandığını, dermal değişikliklerin ise lezyon kenarındaki klinik olarak normal görünüşlü derinin 2 cm' sine kadar uzandığını saptayarak dermal değişikliklerin epidermistekilerden daha önce başladığı sonucuna varmışlardır (55). BRAUN-FALCO endogen ve ekzogen provokasyona karşı dermis ve epiderminin birlikte reaksiyon göstererek, epidermal farklılaşma ve proliferasyonda bozukluğa neden olduğunu öne sürmüştür (1). SCOTT ve EKEL 1963 yılında epidermal hücrelerdeki dönüşüm süresinin normal deride 27 gün iken proriyazda 4 güne kadar indiğini hesaplamışlar, mitoz sayısının 2 mm' lik psoriyaz lezyonunda 50.4 iken normal deride 1.86 olduğunu göstermişlerdir (1, 3, 4, 8). WEINSTEIN ve FROST 1968 yılında normal deride 457 saat süren hücre siklusunun psoriyazda 37.5 saate indiğini tespit etmişlerdir (26). ROWE ve arkadaşları psoriyazlıların tutulmamış derilerinde mitozun normale göre anlamlı derece arttığını göstermişlerdir (56).

Psoriyaz patogenezinde büyüme ve maturasyon kinetiklerindeki değişikliğe bağlı keratinosit hiperproliferasyonu ve keratinosit diferansiyasyonunda bozukluk ve deriye inflamatif infiltrat komponentlerinin infiltrasyonu rol oynamaktadır (57). Psoriyaz lezyonlarındaki skuam epidermal hücre proliferasyonu yanında

keratinizasyon bozukluğunun da bir göstergesidir (1). Hücre proliferasyonundaki artışın yanı sıra keratinosit diferansiyasyonunda da bozukluk bulunmaktadır (1, 4, 53). Başlangıçta parakeratoz ve granüler tabakanın kaybının epidermisteki hızlı proliferasyon nedeniyle keratinositlerin maturasyonlarını tamamlayamamalarıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür (8). Ancak gerilemekte olan psoriyaz olgularında mitoz sayısındaki azalmadan önce granüler tabakanın belirmesi, invitro olarak psoriyaz keratinosit kültürlerinde hiperproliferasyon kısa süreli olurken defektif keratinizasyonun devam ettiğinin gösterilmesi, epidermal hiperplazi ile seyreden tüm patolojilere keratinizasyon bozukluğunun eşlik etmemesi, keratinosit diferansiyasyon bozukluğunun hiperproliferasyona sekonder olarak gelişmediğini göstermiştir (8, 58-60).

Psoriyaz patogenezinde aşırı hücre proliferasyonu yanı sıra inflamasyon da önemli bir rol oynamaktadır. Çalışmalar proliferasyon veya inflamasyona neden olabilecek veya aracı olabilecek mediyatör sistemler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu mediyatör sistemler arasında "stratum corneum antigen-antikor reaksiyonu", siklik nükleotidler, poliaminler, sitokinler, proteazlar ve araşidonik asit metabolizması sayılabilir (1, 3).

Siklik nükleotidlerin psoriyaz patogenezinde önemli rolleri bulunmaktadır VOORHEES ve arkadaşları 1971' de siklik nükleotidlerin psoriyaz üzerindeki etkisine dikkat çekmişlerdir. Normal hücrelerdeki siklik adenozin monofosfat (cAMP) glikojen miktarını azaltarak proliferasyonu azaltıp diferansiyasyonu hızlandırmaktadır. VOORHEES ve arkadaşları cAMP' nin psoriyatik deride azaldığını saptamışlardır. Siklik nükleotid sisteminin diğer bir komponenti olan siklik guanozin monofosfat (cGMP) seviyelerinin psoriyatik epidermiste artmış olduğunu belirleyen çalışmalar da mevcuttur. Sonuç olarak psoriyaz patogenezinde cAMP/cGMP oranındaki değişikliklerin rol oynadığı ileri sürülmüştür (2, 53, 61-65).

Psoriyaz patogenezinde rolü olduğu düşünülen poliaminlerin inhibisyonu hücre büyüme ve bölünmesini engeller. Poliaminlerin psoriyazlı hastalarda lezyonlu ve lezyonsuz deride arttığı saptanmıştır (3, 4, 8, 64, 66). Psoriyazlı deride spermidin,

spermin ve putressin gibi poliaminler ve poliamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan ornitin dekarboksilaz artmış olarak saptanmıştır (3, 4, 65). Psoriyaz sağaltımında kullanılan antralin, PUVA, topikal kortikoidler ve aromatik retinoidlerin lezyonlu deride poliaminleri azaltığı gösterilmiştir (14).

Plasminogen aktivatörü ve insan lökosit elastazı gibi proteazlar kompleman aktivasyonu ve nötrofil kemotaksisini artırarak inflamatif mediyatör etkisi gösterebilirler (3, 4, 14). Psoriyaz lezyonlarında plasminogen aktivatör aktivitesinin tutulmamış ve normal epidermise göre arttığı gösterilmiştir (8, 64).

Hem hücre büyümesi ve çoğalması hemde inflamatif aktiviteleri bilinen bir başka grup mediyatörler sitokinlerdir (4). Psoriyazda rol oynayan sitokinler arasında interlökinler, koloni uyaran faktörler, interferonlar, tumor nekroz faktörleri, kemokinler ve büyüme faktörleri bulunmaktadır (63).

Psoriyaz patogenezinde rol oynayan diğer bir mediyatör sistem araşidonik asit (AA) metabolizmasıdır. Doymamış bir yağ asidi olan AA deri hasarı ile uyarılan fosfolipaz A₂ enziminin aracılığıyla epidermal lesitinin yıkımıyla ortaya çıkar. Üç farklı enzimatik yolu izleyerek metabolize olabilen AA, prostaglandinler (PG), hidroksieikozatetraenoik asitler (HETE), tromboksan (TX) ve lökotrienlerin (LT) öncül molekülüdür. PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, PGI₂ ve TX' lar siklooksigenaz yolu ile, 12-HETE 12- lipooksigenaz yolu ile, LTB₄ ise 5-lipooksigenaz yolu ile oluşur (2-4, 63, 67-69). Psoriyazda arttığı saptanan PGE₂' nin immonosupresif, vazodilatatör ve epidermal proliferasyonu artırıcı etkileri mevcutken, LTB₄ ve 12-HETE' nin epidermal proliferasyona katkıları ve kemotaktik etkileri mevcuttur (2, 4, 67, 69). Lipooksigenaz yolu ürünleri olan LTB₄ ve 12-HETE' de belirgin yükseklik saptanmış, siklooksigenaz ürünlerinden PG' lerde ise daha hafif bir yükselme tespit edilmiştir (3, 8, 70). Bu bulgularla psoriyazda lipooksigenaz ve siklooksigenaz ürünleri arasındaki dengenin siklooksigenaz enziminin inhibisyonu sonucu lipooksigenaz lehine bozulduğu düşünülmektedir (8). İndometazin gibi siklooksigenaz inhibitörü olan bir ilacın psoriyazı uyardığının bilinmesi bu görüşü desteklemektedir (39, 67).

Psoriyatik deride belirgin olarak artmış saptanan kalsiyum-kalmodulin kompleksinin epidermal proliferasyonu düzenleyici, poliamin sentezini ve araşidonik asit salınımını attırıcı, adenil siklaz enzimini aktive ederek cAMP yıkımını uyarıcı etkileri vardır. Hücre içi kalsiyum değişikliklerinin dolaylı olarak çeşitli mediyatör sistemler üzerindeki etkileriyle psoriyaz patogenezinde rolleri olduğu düşünülmektedir. Antralin ve siklosporin A gibi psoriyaz sağaltımında kullanılan ajanların kalmodulin antagonisti oldukları gösterilmiştir (64, 71, 72).

EPSTEIN tarafından 1971 yılında immunolojik faktörlerin psoriyazda rolü olabileceği bildirilmiştir. CORMANE ve arkadaşları 1976' da psoriyazlı hastalarda baskılayıcı T hücre defekti olduğunu öne sürmüşlerdir (71). BEUTNER ve arkadaşları 1982' de gizli stratum corneum antigeninin olduğunu, bunun açığa çıkışı ile oluşan immun komplekslerin kompleman aktivasyonu ve nötrofil infiltrasyonuna yol açtığını belirtmişlerdir. VALDIMARSSON ve arkadaşları 1986' da Langerhans hücrelerini stimüle ederek immun reaksiyonu başlatacak olan T limfositlerin epidermise gelmesine neden olan bir antigenin varlığını öne sürmüşlerdir. RAMIREZ-BOSCA ve arkadaşları bu görüşü destekleyerek hücresele bir defekt sonucu Langerhans hücrelerinin infeksiyöz bir fokus yoluyla T₄ hücrelerini sürekli olarak uyurabileceğini belirtmişlerdir (71, 73).

Psoriyazda T limfositlerinin rolü üzerine pek çok araştırma yapılmıştır. Lezyonlardan yapılan histolojik incelemelerde dermal infiltratın T limfositleri, nötrofil granülositler ve monositler / makrofajlardan oluştuğunun gösterilmesi üzerine T limfositlerine yönelik araştırmalar yoğunlaşmıştır. Erken dönem psoriyaz oluşumunda yardımcı (CD4) T limfositlerinin epidermise akın ederek aktive oldukları, gerileme döneminde de baskılayıcı (CD8) T limfositlerinin epidermise geçişinin arttığı gösterilmiştir (74, 75).

Langerhans hücreleri antigen sunucu hücreler olarak görev yapmakta olup psoriyazda Langerhans hücrelerinde sayıca artış saptanmasının yanısıra aktive olmuş T limfositlerinin de Langerhans hücrelerinin yakınında izlenmesi, antigen sunucu hücrelerin ve çeşitli antigenlerin dermatozun patogenezinde rol oynadığına dair görüşü desteklemektedir (66). Bu antigenlerin birtakım mikrobiyal, fungal ve

viral antigenler olabilecekleri ve bunların Langerhans hücreleri ile beraber immunolojik olayları başlattıkları ileri sürülmüştür (71).

Humoral immuniteye yönelik çalışmalarda IgA yanısıra IgG, IgM, IgE düzeylerinde yükselmeler saptanmasına rağmen immunglobulin düzeyleri ile hastalığın kliniği arasında bir ilişki gösterilmemiştir. Ayrıca artropatik ve pustular psoriyazda bazal hücre nükleusuna karşı oluşan antikörler (ANA) bulunduğu da gösterilmiştir (14, 76). Psoriyazlı hastaların serum immun kompleks konsantrasyonlarının yüksek olduğu ve dermiste biriken immunglobulin ve komplemanın inflamasyon gelişiminde rolü olabileceği bildirilmiştir (71).

Psoriyazda psikonöroimmunolojik bir temel üzerinde de durulmaktadır. FARBER, stresin KÖBNER fenomenine yol açan endojen bir faktör olduğunu, çeşitli endokrinolojik, immunolojik ve nörolojik değişikliklere neden olarak psoriyazı şiddetlendirdiğini savunmaktadır. FARBER ve arkadaşlarına göre psoriyazın başlangıcını derideki serbest sinir uçlarından açığa çıkan nöropeptidlerin aracılık ettiği bir inflamasyon oluşturmaktadır. Psoriyatik epidermisteki P maddesi düzeyi belirgin olarak artmış bulunmuştur ve P maddesi ve diğer bazı nöropeptidlerin keratinosit proliferasyonu, inflamatif hücrelerin kemotaksisi ile sitokin salınımını arttırdığı tespit edilmiştir (52).

Etyopatogenezin aksine, psoriyazda klinik sınıflama konusunda bazı pustular formlar dışında bir anlaşmazlık bulunmamaktadır (8). Psoriyaz parlak kırmızı eritemli, keskin sınırlı, sedefi beyaz skuamla örtülü papular lezyonlarla karakterlidir. Skuamlar lezyonu tamamen örtmemekte merkezde belirgin iken periferde izlenmemektedir. Bu görünüm "yetersiz kapak fenomeni" olarak adlandırılmaktadır. Akut lezyonlarda skuamlar ince ve kolay ayrılabilirken, kronik lezyonlarda yığınlar halinde ve sıkıca yapışık görünümündedir (1-4, 14, 77). Psoriyaz tanısında lezyonların tipik morfolojisi yanında bazı fenomenlerin saptanması da değer taşır. Lezyonların üzerindeki skuamların küretaj ile kaldırılması sonucu oluşan görünüm düz bir yüzey üzerine damlayıp donmuş bir mum damlasının kazınması sırasındaki beyazlaşma ve tabakalar halinde kalkmasına benzetilerek "mum lekesi fenomeni" olarak adlandırılmıştır. Küretaja devam edilip skuamlar

kaldırıldıktan sonra dermal papillaların üstündeki epidermin en alt tabakasının kalktığı görülür ve psoriyaz tanısında en fazla önemi olan bu fenomen "son zor fenomeni" ismini alır. Son zarın kaldırılmasından sonra dermal papillaların uçlarının açılmasıyla papilla uçlarına uyan kısımlardaki kapillerlere ait nokta şeklinde kanama odakları görülmesine "AUSPITZ fenomeni" adı verilir. Mum lekesi fenomeni parakeratozun, son zar fenomeni epidermisteki suprapapiller incelmanın, AUSPITZ fenomeni de papillamatoz ve dermal papilla kapillerlerindeki belirginleşmenin göstergesidir (1-3, 53, 78).

Psoriyaz lezyonları genellikle simetrik olarak dizler ve dirsekler gibi travmaya maruz kalan ekstensor alanlarda, lumbasakral bölge ve saçlı deride yerleşmeye eğilimlidir (1, 2, 4). Lezyonlar sadece fleksural ve intertriginoz alanlarda lokalize ise "psoriasis inversa" adını almaktadır. Bu alanlarda ısı ve nem skuamaların belirginleşmesini engellediğinden lezyonlar keskin sınırlı, hafif infiltrate eritemli plaklar şeklinde izlenmektedir. Psoriyaz, lezyonların büyüklüklerine göre de adlandırılmaktadır. Genellikle streptokok enfeksiyonu gibi provokan bir faktörün varlığında akut olarak gelişen 1-10 mm arası değişen çaplarda nokta ya da damla şeklinde lezyonların görüldüğü tip "psoriasis punctata" (1-5 mm) veya "psoriasis guttata" (6-10 mm) olarak isimlendirilmektedir. Kıl folliküllerinde lokalize noktasal lezyonlarla karakterize, çoğunlukla çocuklarda görülen form "psoriasis follicularis" olarak adlandırılmaktadır. Madeni para büyüklüğünde (1-4 cm) lezyonlarla karakterize "psoriasis nummularis" , el ayası büyüklüğüne ulaşan (5-10 cm) "psoriasis en plaque" en sık görülen formlardır. Nummular ve plak tipindeki gösterilerin büyüyerek birleşmesi sonucu haritaya benzer bir görünüm ortaya çıkmasına "psoriasis geographica" adı verilir. Bazen lezyonlar çevreye doğru ilerlerken merkezinde gerileme gösterir, bu durum "psoriasis annularis" olarak isimlendirilir. Bazense lezyonlar tam bir halka oluşturamaz, dalgalı veya sirsine şekiller oluşur ki bu durumda "psoriasis gyrata" dan söz edilir. Bazı kronik olgularda skuamın kalın bir tabaka oluşturarak lezyonları örttüğü, lezyonların üzerinde fissur olduğu gözlenir ki bu durum "psoriasis inveterata" olarak adlandırılır. Özellikle ayaklarda görülen, koni şeklinde hiperkeratoz gösteren form "psoriasis rupoides" olarak isimlendirilir (1-4, 8, 14, 77).

"Psoriasis capillitii" olarak adlandırılan, saçlı deriyi tutan psoriyaz formunda lezyonlar sıklıkla keskin sınırlı, eritemli, skuamlı plaklar şeklinde izlenmektedir. Bazen şiddetli "eczema seborrhoicum" KÖBNER fenomeni ile psoriyaza dönüşebilmekte bu durum "sebopsoriasis" veya "seboriasis" olarak adlandırılmaktadır (1, 2, 5). Generalize pustular psoriyaz ile eritrodermik psoriyazda saçlı deride uzun süreli deskuamasyon sekonder olarak saçlarda seyrelmeye yol açsa da psoriyazda genellikle saçlara ait değişiklikler izlenmez (1, 2). Palmoplantar alanlardaki psoriyaz lezyonları hafif eritem, yoğun skuam, derin ağrılı fissurlar şeklinde izlenebilmektedir (2, 4). Mukoza lezyonları pustular ve eritrodermik psoriyazda izlenebilmekte, dil, damak ya da bukkal mukozada gri veya beyaz, keskin sınırlı plaklar veya annular gösteriler şeklinde görülmektedir (2, 3).

Tüm vücutta yaygın eritem, indurasyo ve deskuamasyonun izlendiği psoriyaz formu "psoriasis erythrodermica"dır. Tüm eritrodermilerin %16-24' ünü oluşturan eritrodermik psoriyaz kronik psoriyaz üzerinden geçişle meydana gelebileceği gibi doğrudan eritrodermi şeklinde de başlayabilir. Tırnak değişiklikleri, dermatopatik limfadenopati ve pruritus tabloya eşlik edebilir. Deri yüzeyinden ısı kaybına bağlı hipotermi, deskuamasyon ile protein kaybı, epidermisin bariyer fonksiyonundaki bozukluk nedeniyle su kaybı olur. Bunların sonucunda dehidratasyon, hipoproteinemi, hipotermi, kardiyak yetmezlik, ödem gelişebilmektedir (1-4).

Psoriyazın tüm tiplerinde histolojik olarak intraepidermal nötrofil toplanması görülmekle beraber pustular psoriyaz terimi klinik olarak makroskopik pustullerin görüldüğü form için kullanılmaktadır (1, 3). Pustular psoriyaz lokalize ve generalize olarak iki grupta incelenmektedir "psoriasis pustulosa generalisata VON ZUMBUSH" seyrek görülen, akut veya subakut seyirli, yaygın inflamatif eritem ve steril pustulalarla seyreden, şiddetli tırnak bulguları ve mukozal tutulumun izlendiği, genel durum bozukluğu, üşüme, titreme, ateş, bulantı ve iştah kaybının eşlik ettiği bir psoriyaz formudur. İlaçlar, infeksiyonlar ve hipokalsemi olayı provoke edebilmektedir. Gebelikte ortaya çıkan "impetigo herpetiformis" in generalize pustular psoriyazın bir formu olduğu düşünülmektedir (1-3, 8).

Lokalize pustular psoriyazın iki formundan biri "psoriasis pustulosa plamaris et plantaris BARBER-KÖNIGSBECK" olup palmar ve plantar bölgelerde simetrik, keskin sınırlı eritemli skuamli plaklar, çok sayıda, boyutları hemen hemen aynı, çapları 2-4 mm arasında değişen steril pustulalar içerir. Bazen pustulalar el ve ayak bileklerine kadar yayılır. Tipik özelliği yeni oluşmuş sarı renkli pustulalar, kurumuş sarımsı renkli pustulalar ve küçük kahverengi krustlaşmış alanların iç içe yan yana görülmesiyle oluşan pleomorfizmdir (1, 3, 4). Pustular psoriyazın lokalize ikinci formu olan "acrodermatitis continua suppurativa HALLOPEAU" parmak uçlarında ve özellikle tırnak çevresinde lokalize, tekrarlayıcı pustular ataklarla karakterizedir. Eritemli zeminde tekrarlayıcı steril pustulalar, deskuamasyon yanında distal falankta osteoliz ve tırnak değişiklikleri de izlenebilir. Parmak uçları hassas ve ağrılı olduğundan hastalar ellerini az kullanma eğilimindedirler (1, 2). Deride zamanla atrofi gelişebilmektedir (1, 79).

Psoriyazlı hastalarda tırnak değişiklikleri sıktır ve tanıda değer taşır. Olguların %30-50' sinde tırnak tutulumu gözlenirken, artropatik psoriyazda bu oran %70' lere ulaşmaktadır. Tırnak plağında noktasal çukurcuklar şeklinde izlenen "unguim punctata" en sık görülen tırnak değişikliği olup keratinizasyon bozukluğu sonucu oluşur. Olay daha şiddetli ise tırnak düzeyinde düzensizlik, derin transvers oluklar, subungual hiperkeratoz ve onikolizis gibi değişiklikler oluşabilir. Tırnak yatağı tutulduğunda, subungual psoriyatik alanların neden olduğu birkaç milimetre çaplı sarımsı renk değişikliği "GOTRON belirtisi" veya "yağ lekesi belirtisi" olarak adlandırılmaktadır. Generalize pustular psoriyazda subungual pustuller ve tırnak kaybı görülebilir (1, 2, 4, 77).

Psoriyazlı hastaların %5-7' sinde eklem bulgularına rastlanmaktadır. Distal interfalangial eklemlerin monoartrit veya asimetrik oligoartrit şeklinde tutulduğu, romatoid faktörün negatif olduğu artrit tablosudur. Sakroiliak tutuluşun gözleendiği olgularda HLAB₂₇ yüksek oranda pozitif saptanır. Olguların %60' ında eklem yakınmaları deri tutulumundan sonra ortaya çıkar. Tutulan eklemlerde şiddetli kemik destrüksiyonları meydana gelebilir (1, 2).

Metabolik hastalıklarla ve malignitelerle ilişkisi olmadığı kabul edilen psoriyazın bazı olgularda saptanan ürik asit yüksekliği dışında laboratuvar bulgusu yoktur. Ürik asit düzeyindeki yüksekliğin epidermal proliferasyona bağlı olarak artmış DNA yıkımına sekonder geliştiği sanılmaktadır (4).

Psoriyaz tanısı lezyonların tipik morfolojisi ve fenomenler aracılığıyla kolaylıkla konulabilmekle beraber ayırıcı tanıda "pityriasis rubra pilaris", "eczema nummularis", "pityriasis lichenoides chronica", "pityriasis rosea", "eczema seborrhoicum", "syphilis" in ikinci dönem skuamli papular lezyonları göz önünde bulundurulmalıdır (1-4, 8).

Psoriyaz sağıaltımında amaç mevcut lezyonların yok edilmesi, yeni bir atağın önlenmesi ve remisyon sürelerinin uzatılmasıdır. Seçilen sağıaltım yöntemi hastaya uygun, kolay uygulanabilir, etkin, hızlı ve güvenilir olmalıdır. Olguların travma, ilaçlar, infeksiyonlar gibi provokan faktörler konusunda bilgilendirilmesi de önem taşımaktadır (6).

Psoriyaz sağıaltımında hangi yöntem seçilirse seçilsin etkili bir dekapaj sağıaltımının uygulanması gereklidir. Bu amaçla kullanılan en etkin ve basit keratolitik ajan salisilik asittir. Skuamların uzaklaştırılması topikal sağıaltım ajanlarının penetrasyonunu kolaylaştıracak ve arttıracaktır. Salisilik asit deskuamasyonun şiddetine göre değişen konsantrasyonlarda yağlı bir baz içerisinde uygulanmaktadır (1).

Psoriyazın topikal sağıaltımında kullanılan katran bilinen en eski sağıaltım seçeneklerinden olup ilk olarak HIPPOCRATES' in çam katranını kullandığı bilinmektedir. 19. yüzyılda oral arsenik ile topikal katran pomadlarının kombinasyonunun yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir (80). Psoriyaz üzerinde DNA sentezini inhibe ederek antimitotik olarak etkili olduğu sanılmaktadır (3, 4, 81, 82). ilk olarak GOECKERMAN tarafından 1925' de önerilen katran ilk UVB kombinasyonu etkili bir sağıaltım yöntemi olması nedeniyle halen bazı merkezlerde kullanılmaktadır (80). Katran özellikle kronik plak tip psoriyazda etkili olup, eritrodermik ve generalize pustular psoriyazda uygulanımı sakıncalıdır (3, 4).

Bilinen yan etkileri arasında fotosensitivite, akneiform erupsiyonlar, follikulit ve kontakt dermatit sayılabilir (1, 3, 81, 82).

Psoriyaz sağaltımında uzun yıllardır kullanılan antralin' in ön maddesi olan chrysarobin' in psoriyaz sağaltımında etkili olduğunu SQUIRE 1978' de bildirilmiştir. Chrysarobin' e kimyasal olarak benzese de daha etkili ve daha az iritan olan antralin ilk kez 1916' da UNNA ve GALEWSKY tarafından kullanılmıştır. Antralinin kimyasal yapısı 1.8 dihydroxy, 9, anthrone' dur (1, 2, 4, 83-85). Antralin klasik olarak çinko oksit, vazelin ve nişasta içeren bir karışım olarak hazırlanmaktadır ve antioksidan özelliğinden dolayı salisilik asit te eklenmektedir (1, 4, 83, 84). Antralin antipsoriyatik etkisini epidermal hücrelerdeki mitokondriyal fonksiyonların inhibisyonu ile DNA sentezini azaltarak gösterir (2, 83, 84, 86). Antralin ayrıca poliaminler ve cGMP seviyelerinde azalma oluşturarak ta etkili olur (83). Antralinin hızlı oksidasyonu sonucu ortaya çıkan serbest radikallerin epidermal proliferasyon üzerine baskılayıcı etkilerinin yanısıra limfosit proliferasyonu ve lökosit kemotaksisini önleyici etkilerinin olduğu da gösterilmiştir (87, 88). Antralin 1953' de INGRAM tarafından ultraviyole ışınlaması ile kombine edilmiştir. INGRAM metodu olarak bilinen bu sağaltım yönteminde lezyonlara günboyu antralin kullanımını takiben katran banyosu ve ultraviyole uygulanmaktadır (83, 85). Etkili fakat uygulaması hayli güç olan bu yöntem yerini kısa süreli antralin sağaltımına bırakmıştır. 1980' de SCHAEFER, FARBER ve arkadaşlarınca tanımlanan antralin ile dakika tedavisi olarak da bilinen yöntemde %0.5-2 antralin içeren krem ya da pomad lezyon üzerine sürülmekte ve 20-60 dakikalık bir süre sonra yıkanarak uzaklaştırılmaktadır (85). Etkili bir sağaltım seçeneğı olan antralinin kullanımını kısıtlayan faktörler; sağlam deriyi ve giysileri boyaması ve normal derinin irritasyonudur. Başta göz olmak üzere mukozalarla temasının şiddetli irritasyona neden olacağı, saçları mor-kahverengine boyayabileceğı bilinmelidir (84, 88). Antralinin eritrodermi ve pustular psoriyazda, yüz ve intertriginöz bölgelerde uygulanması sakıncalıdır (83, 84, 88).

Psoriyaz sağaltımında sıklıkla kullanılmakta olan topikal kortikoidlerin antiinflamatif, antiproliferatif ve immunosupresif etkileri mevcuttur (1, 89). Antiinflamatif etkilerini inflamasyon hücrelerinin birikimini ve inflamatif mediyatör

salınımını engelleyerek yaparlar. Araşidonik asit metabolizmasının anahtar enzimi olan fosfolipaz A₂' nin inhibisyonu bu etkinin ortaya çıkmasında önemli rol oynar. Antiproliferatif etki DNA sentezi inhibisyonu ve dolayısıyla epidermal hücrelerin mitotik aktivitesinin engellenmesi yolu ile olur. İmmunosupresif etki monosit kemotaksisi, T limfositlerden limfokin, Langerhans hücrelerinden interlökin salınımının engellenmesine dayanır (4, 81, 89, 90). Topikal kortikoidler boyama, kötü koku ve irritasyon yapıcı etkilerinin olmaması nedeniyle özellikle saçlı deri, intertriginöz alanlar ve yüz lezyonlarının sağaltımında kullanılırlar (1). Etkili olmaları ve uygulama kolaylığı nedeniyle sık tercih edilen topikal kortikoidlerin özellikle uzun süreli kullanımları sonucunda deride atrofi, teleangiektazi, stria, hipopigmentasyon, purpura, hipertrikoz, akneiform erupsiyon, kalıcı eritem gelişebilir. Ayrıca etkinliği arttırmak için uygulanan okluzyon yöntemi follikulit gibi sekonder infeksiyonların gelişmesine de yol açar (1, 89, 90). Özellikle intertriginöz alanlara, okluzyon tarzı ve emilimi kolaylaştırıcı üre gibi ajanların eklendiği durumlarda iatrogenik olarak adrenal supresyon ve Cushing sendromu gelişebilir. Ayrıca diabette ve hipertansiyonda provokasyona neden olabilir (89). Geniş vücut alanlarına uygulanan güçlü topikal kortikoid sağaltımının kesilmesini takiben "rebound" etkiyle generalize pustular ataklar ortaya çıkabilmektedir (1, 4). Kortikoidlerin intralezyonel enjeksiyonu, kronik ve sınırlı sayıda lezyonla seyreden olgularda uygulanabilir. Ayrıca tırnak tutulumu gösteren olgularda matrikse ve tırnak yatağına steroid enjeksiyonları denenebilirse de hayli ağırlı bir yöntemdir (1, 3).

Oral veya topikal uygulanan vitamin D₃' ün doğal formu psoriyazı iyileştirmesine rağmen, dikkatler klasik hiperkalsemi etkisi bulunmayan D vitamini analoglarına çevrilmiştir. Calcipotriene olarak da bilinen kalsipotriyol ve tacalcitol en çok üzerinde durulan D vitamini analoglarıdır (91-93). 1991 yılında kullanım alanına giren kalsipotriyol psoriyaz sağaltımında yeni, etkili, genellikle iyi tolere edilebilen bir seçenek olarak yerini almıştır (94). D vitamini analoglarının psoriyaz sağaltımındaki etki mekanizması tam olarak anlaşılamamakla beraber en önemli etkilerinin keratinosit proliferasyon ve diferensiyasyonu üzerine direkt regulasyon şeklinde olduğu düşünülmektedir. Bu regulasyonu DNA üzerine etkileri yanı sıra hücre içi kalsiyum ve cGMP düzeylerini yükselterek gerçekleştirmektedirler. Ayrıca

keratinositler veya limfositlerden sitokin üretiminin inhibisyonu gibi immunolojik etkileri de vardır. İnsan keratinositleri tarafından salınan bir sitokin olan TGF-beta' nın keratinosit proliferasyonunu baskıladığı ve kalsipotriyol uygulanan psoriyazlı olgularda deride interlökin 6' nın azaldığı, TNF-alfa' nın ise değişmediği bildirilmiştir (96). Deride irritasyon yapması kalsipotriyolün lokal yan etkisi olup %15 oranında rastlandığı bildirilmektedir (91).

Psoriyazın topikal sağaltımında retinoidler de denenmiş, fazla etkili bulunmadığı gibi irritasyona yol açabildikleri gözlenmiştir. Yeni poliaromatik retinoidlerden (AGN) tazarotene' nin %0.05 gel formunun sağaltımda etkili olabileceği bildirilmiştir (97, 98). 5 fluorourasil, mekloreteamin, tiotepa, lomustin gibi sitostatik ajanlar ciddi sistemik yan etkiler, epidermal nekroz ve kontakt duyurlanma nedeniyle topikal sağaltımda pratik olarak kullanılmamaktadırlar (3, 99, 100). %1 fluorourasil' in psoriyatik tırnak sağaltımında etkili olduğu bildirilmiştir (11).

Sistemik sağaltım ajanlarının psoriyazda kullanımı topikal sağaltıma dirençli ve çok yaygın olan psoriyaz formları ile sınırlıdır. Sistemik sağaltım seçeneklerinden başlıcaları kortikoidler, sitostatikler, retinoidler ve siklosporin A' dır (101, 102).

Sistemik kortikoidler ciddi yan etkileri nedeniyle psoriyaz sağaltımında tercih edilmemektedirler. Diğer sağaltım seçeneklerinin yetersiz ve kontrendike olduğu dirençli olgularda, eritrodermik, artropatik ve genaralize pustular formlarda uygulanabilmekte, bu durumlarda da kullanımları dikkat gerektirmektedir (3, 81, 102).

Sitostatikler psoriyaz sağaltımında kullanılabilen diğer sistemik ajanlardır. 1951' de GUBNER ve arkadaşları bir folik asit antagonisti olan aminopterin psoriyaz lezyonlarını iyileştirdiğini bildirmişlerdir (102, 103). EDMUNDSON ve GUV yeni jenerasyon folik asid antagonistlerinden metotreksatın psoriyaz sağaltımında aminopterin kadar etkili fakat daha az toksik olduğunu bildirmişlerdir (3). Metotreksat dihidrofolat redüktazın kompetatif inhibisyonu ile DNA sentezini inhibe ederek antimitotik etki göstermektedir. Ayrıca aktif limfoid hücrelerin yıkımı sonucu sitokin üretimini engelleyerek de etki gösterdiği öne sürülmektedir (11, 103, 104).

Haftalık 15-25 mg dozlarda 6-8 haftada yanıt alınabilmekte ve sağaltımın kesilmesiyle 1 yıl içinde %80 olguda relaps gözlenmektedir. Doza bağımlı yan etkileri arasında stomatit, diare, oral ulserasyonlar, lökopeni, anemi, trombostopeni, toksik alopesi sayılabilir. Uzun süre sağaltım gören hastalarda hepatotoksite, nefrotoksite ve teratogenite gelişebilmektedir. Metotreksat ile uzun süre sağaltım gören hastaların %10 kadarında karaciğer fibrozu gelişmekte, %5' inde ise en ciddi yan etkisi olan siroz ortaya çıkmaktadır. Bu yan etkileri nedeniyle metotreksatın çocuklarda, gebelerde, alkol kullananlarda, kronik inflamasyonu olanlarda, hemotopoetik sistem, hepatik ve renal hastalığı olanlarda kullanımı sakıncalıdır (1-4, 104, 105). Metotreksatın psoriyaz sağaltımında etkili olduğu gözleminden sonra hidroksiüre, azatioprin, tioguanin, razoksan gibi sitostatikler denenmiştir. Ancak çok etkili olmamaları ve ciddi yan etkileri nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedirler (3, 81).

A vitamini deriveleri olan retinoidlerin psoriyaz üzerine olan etkileri son yıllarda yoğun olarak araştırılmıştır. Sintetik retinoid olan etretinat psoriyaz sağaltımında en çok kullanılan retinoid olmakla beraber etretinatın başlıca metaboliti olan ve yarı ömrü daha kısa olan asitreten etretinatın yerini almaktadır (3, 81, 106). Retinoidlerin sellüler proliferasyon ve diferansiyasyon üzerine etkili oldukları, ayrıca immun modulator etkilerinin bulunduğu öne sürülmüştür (11, 81, 106). Etretinat 0.5-1 mg/kg/gün, asitreten 0.25-1 mg/kg/gün dozlarında kullanılmaktadır. Özellikle pustular psoriyaz formlarında etkili olmakla birlikte kronik plak ve eritrodermik psoriyazda da kullanılmaktadır. Kronik plak tipi psoriyazda diğer sağaltım seçenekleri olan katran, antralin, kalsipotriyol, UVB ve PUVA ile birlikte kullanılabilir (81, 106). Retinoidlerin çeşitli sistemik ve mukokutan yan etkileri nedeniyle kullanımları kısıtlıdır. Deri ve mukozalarda kuruluk, buna bağlı keilit, epistaksis, pruritus, saçlarda seyrelme, tırnak bozuklukları, fotosensitivite, hiperostozis, hepatotoksite, hipertrigliseridemi ve teratogenite gibi yan etkileri vardır (106, 107). Lipofilik bir madde olan etretinat yağ dokusunda birikmekte, atılması uzun bir süre gerektirmektedir. Bu nedenle doğurganlık çağındaki kadınların hem sağaltım süresince hem de izleyen 5 yıl boyunca gebelikten korunmaları önerilmektedir. Asitreten için ise 2 yıl süreyle kontrasepsiyon önerilmektedir (107).

Psoriyaz sistemik sağaltımında başka bir seçenek olan fungal kökenli bir polipeptid olan siklosporin A ile sağaltıma dirençli olgularda başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Geçici bir immunsupresyon yaparak yardımcı T limfositlerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu engellemektedir. Bu şekilde T limfositlerinden salınan çeşitli mediyatörlerin oluşumunu önlemekle, ayrıca nötrofillerin kemotaktik etkilerini de azaltmaktadır (73, 108, 109). Eritrodermik veya yaygın şiddetli psoriyazlı olgularda 5 mg/kg/gün dozunda sağaltıma başlanması önerilirken, kronik plak tip psoriyazda daha düşük dozlarda başlanarak gerekirse dozu arttırmak önerilmektedir. Klinik düzelme sağlandıktan sonra 0.5-1 mg/kg/gün şeklinde doz düşürülerek idame sağaltımı uygulanabilir ya da sağaltım sonlandırılabilir (11). Siklosporinin intralezyonel uygulamasıyla da iyi yanıt alındığı bildirilmişse de enjeksiyonların sık tekrarlanması gerektiğinden ve oldukça ağrılı olduğundan pratik bir yöntem gibi gözükmemektedir (110). Nefrotoksite doza bağımlı olarak meydana gelen yan etkilerin başında gelmektedir. Ayrıca hipertansiyon, gastrointestinal yakınmalar, gingival hiperplazi, hipertrikoz, parestezi, baş ağrısı, vertigo, kas krampları ve tremor diğer yan etkiler arasında sayılabilir (109). Siklosporin A' nın teratogen veya mutagen etkileri gösterilememiş olmakla birlikte gebelikte kullanımı sonucunda erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek riski artmakta, preeklampsi görülme sıklığı artmaktadır. Bu nedenle doğurganlık çağındaki kadınların sağaltım sırasında doğum kontrolü uygulaması önerilmektedir. Siklosporin A kemik iliğini baskılamamakta diğer immunsupresiflerle karşılaştırıldığında sistemik yan etkileri daha ılımlı görülmekte ve bu etkiler sağaltımın kesilmesini takiben gerilemektedir (111).

Fiziksel sağaltım yöntemleri içerisinde yer alan galvanoterapi psoriyaz sağaltımında ilk kez 1980 yılında KAPDAĞLI tarafından uygulanmıştır (112, 113). Galvani akımı yoğunluğu değişmeyen sürekli ve tek yönlü elektrik akımı ile meydana gelmektedir (113). Bu sağaltım yönteminde "Galvani 4 kap yöntemi" ile 10-40 mA arasında değişen sürekli akım, yarım saatlik seanslar şeklinde uygulanmış ve herhangi bir önemli yan etki saptanmamıştır (112, 113). Galvanoterapinin antipsoriyatik etkisi vazomotor etkisine ve hücreler arası iletim sistemi üzerindeki etkilerine bağlanabilir. Psoriyazda dilate kapillere ait fenestrasyonlar normalden daha geniş ve çok sayıda bulunduğundan, sürekli

akımın vazomotor etkisiyle fenestrasyonların normale döndüğü ve nötrofillerin damar dışına çıkışını önlediği öne sürülmektedir. Kapiller akım hızının artmasıyla, biriken metabolik artıkların dolaşımdan hızla uzaklaştırıldığı bunun da iyileşmeye katkısının olduğu düşünülmektedir. Sürekli akımın psoriyatik deride gözlenmeyen stratum granulosumun görevini üstlenerek su ve elektrolitlerin dokudan uzaklaştırılmasını sağlayarak etkili olabileceği de öne sürülmüştür (113). Üç yüz olguluk seride 20-30 seanslık sağıaltım süresi sonunda %51.3 olguda çok iyi, %15 olguda iyi, %12 olguda orta, %8 olguda zayıf yanıt alınmıştır (112, 113).

Fototerapi, psoriyaz sağıaltımında kullanılan bir fiziksel sağıaltım seçeneğini oluşturmaktadır. En etkili fototerapi 300-320 nm arasında uygulanan ultraviyole B (UVB) ile gerçekleşmektedir. Son çalışmalarla UVB spektrumu içinde en etkili dalga boyunun 311 nm olduğu ve bu dalga boyunda ışın yayan lambaların kullanılmasıyla en üst düzeyde fototerapi etkinliği elde edileceği sonucuna varılmıştır (5, 114). Minimal eritem dozunun %50-70 oranında başlanan fototerapi haftada 3-5 gün olarak sürdürülür. Minimal eritem dozunun %20-40' ı oranında doz arttırımı fototerapinin aynı zamanda KÖBNER fenomenine yol açacağı göz önüne alınarak, bir önceki seans sonucu oluşan eriteme göre dikkatle ayarlanmalıdır (115-117). Kronik plak tipi ve guttat psoriyazis UVB tedavisine genellikle %80-90 oranında iyi cevap verilirken, pustular ve eritrodermik tiplerde başarı oranı yüksek değildir (114). UVB' nin etki mekanizması bilinmemekle birlikte hipotezler ultraviyolenin DNA sentezinde azalmaya yol açtığı tahmini üzerinde toplanmıştır. UVB' nin ayrıca sitotoksik olduğuda gösterilmiştir. Fototerapinin limfosit ve polimorfonükleer lökosit ile lökotrien ve prostaglandin gibi mediyatörler üzerine de etkileri vardır. Son çalışmalarda immun sistem komponentlerinin etkilendiği ve limfosit ve Langerhans hücre fonksiyonlarında azalma olduğu gösterilmiştir (114, 118). UVB tedavisi dikkatli uygulanmadığı zaman akut etki olarak fototoksite gelişebilir, gözler korunmazsa okular yanıklar, konjunktivit ve keratit oluşabilir. Uzun dönemli yan etkileri arasında aktinik dejenerasyon ve karsinogenez sayılabilir (114).

1974' de PARRISH ve arkadaşları tarafından antipsoriyatik etkinliği belirtilen PUVA, ışığa duyarlandırıcı bir ajan olan psoralen ile ultraviyole A (UVA)' nın

kombinasyonu sonucu oluşturulan bir sağaltım şeklidir (4, 5, 119). PUVA tekrarlayıcı, kontrollü ve fototoksik reaksiyon oluşturmakta, oluşan bu reaksiyon, uygulanan UVA ve psoralen dozuna, ayrıca hastanın duyarlılığına bağlı olmaktadır. PUVA sağaltımında en yaygın kullanılan psoralen derivesi olan 8-metoksipsoralen (8-MOP)' in oral alınımını takiben ikinci saatte UVA uygulanmaktadır (3, 4). Uygulanan UVA dozu Avrupa protokolüne göre minimal fototoksik dozda, Amerikan protokolüne göre ise deri tipine göre belirlenmektedir. Sağaltım Avrupa protokolüne göre haftada 4 seans, Amerikan protokolüne göre ise haftada 2-3 seans şeklinde uygulanmaktadır. UVA dozu klinik düzelme sağlanıncaya kadar arttırılmakta, bu aşamadan sonra son uygulanan UVA dozu ile idame sağaltımına geçilmektedir (3, 4, 120). Fotokematerapinin, psoriyazdaki etki mekanizması üzerine çeşitli görüşler vardır. Psoralen ile UVA' nın sinergetik etki ile epidermal DNA sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (121-123). İmmunolojik etkileri de bulunduğu bilinen PUVA ile uzun süreli sağaltımda yardımcı/baskılayıcı T hücre oranında azalma saptanmıştır. Langerhans hücre sayısını, IL-2 reseptör düzeylerini azalttığı, EGF reseptörlerinde inhibitör etkisi bulunduğu gösterilmiştir (3, 124, 125). Ayrıca psoriyazda uzamış ve genişlemiş kapillerlerin normale dönmesiyle nötrofillerin transepidermal göçünü engelleyerek de etki gösterdiği bildirilmiştir (126, 127). PUVA sağaltımı gören olguların serumlarında 25 hidroksi vitamin D düzeylerinin yükseldiği gösterilmiş, PUVA' nın kalsiyum metabolizması üzerinden etkili olabileceği öne sürülmüştür (128, 129). PUVA' nın diğer sağaltım seçeneklerine dirençli psoriyaz olgularında, eritrodermik, pustular ve palmoplantar formlarda etkili olduğu gösterilmiştir. Başta eritem olmak üzere bulantı ve pruritus PUVA' nın erken dönemde sık görülen yan etkileri arasında sayılabilir. Çeşitli tırnak değişiklikleri, hipertrikoz ve akneiform erupsiyonlar erken dönemde ortaya çıkan diğer yan etkiler arasındadır (1, 4, 125, 130, 131). Kronik aktinik hasar, deri tumorları, okular hasar ve immunolojik değişiklikler total kümülatif UVA dozuna bağlı olarak, geç dönemde ortaya çıkan yan etkiler olarak sayılabilir (4, 125, 132). PUVA sağaltımı gebelik, laktasyon, lupus eritematozus, kseroderma pigmentosum, pemfigus, pemfigoid, kutan malignitesi olan, çeşitli nedenlerle radyoterapi görenlerde, 18 yaş altında, şiddetli renal, hepatik, kardiovasküler sistem hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır (3, 4, 123).

Psoriyaz sağaltımında kullanılan birçok topikal, sistemik ve fiziksel ynrem bulunmakla birlikte daha etkili, hızlı yanıt oluşturan, güvenli ve uygulanımı kolay sağaltım ynremlerine yönelik araştırmalar sürmektedir. Son yıllarda bu amaca yönelik çeşitli kombinasyonlar denenmektedir. Bu alışmada UVB + antralin kombinasyonu ile antralin sağaltım etkinlikleri "Psoriyaz Alan şiddet İndeksi" kullanılarak psoriyazlı olgu kümelerinde karşılaştırılmıştır.



GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniği' ne başvuran hastalar arasında seçilmiş 40 "psoriasis vulgaris" li olgu alınmıştır. 20 olguya UVB + antralin sağaltımı uygulanarak kontrollü açık bir çalışma yapılmıştır. Kontrol kümesini oluşturan 20 olguya sadece antralin sağaltımı uygulanmıştır.

Pustular, eritrodermik ve artropatik psoriyaz olguları, psoriyaz dışında önemli bir dermatolojik ve sistemik hastalığı bulunanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların son bir ay içinde sistemik ve topikal antipsoriyatik sağaltım görmemiş olmalarına dikkat edilmiştir. Sağaltım başlamadan önce ürogram, hemoglobin, hematokrit, lökosit, lökosit formülü, eritrosit, trombosit, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, ürik asit, serum glutamat oksalasetat transaminaz (SGOT), serum glutamat piruvat transaminaz (SGPT), alkalen fosfataz ve antinükleer antikor (ANA) tetkikleri yapılmış patolojik bulgu saptananlar çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca her hastaya göz bakısı yapılarak fototerapiye engel patolojisi saptananlar çalışma kapsamına alınmamıştır.

Çalışmaya alınan hastaların fokus açısından gerekli tüm tetkikleri yapılmış, saptanan fokuslar tedavi edildikten sonra, çalışma başlatılmıştır. Olguların tümünde klinik olarak tanı konduktan sonra alınan deri biyopsileri ile tanılar histopatolojik olarak da doğrulanmıştır.

Hastaların sağaltım öncesi ve süresince klinik olarak değerlendirilmeleri "Psoriyaz Alan Şiddet İndeksi" (PAŞİ) ile yapılmıştır. PAŞİ psoriyazlı olgularda tutulan alan ile hastalığın şiddetinin birlikte değerlendirilmesini sağlayan bir indekstir. Buna göre tutulan alanın (A) hesaplanması için vücut öncelikle baş (b: %10), gövde (g: %30) üst ekstremiteler (ü: %20) ve alt ekstremiteler (a: %40) olmak üzere dört ayrı kısımda incelenir (133). Tutulan alanın ölçümü ilk kez kliniğimizde kullanılan üzerinde 1mm² lik karelerin bulunduğu şeffaf asetat kağıdı olan "alan ölçer" ile yapılmıştır (134-141).

Alan hesaplanırken tutulan alanın vücut yüzeyine oranı dört bölge için ayrı ayrı hesaplanarak 0-6 arasında sayısal bir değer verilmiştir.

Buna göre:

- 0: Tutulum olmamasını
- 1: %10' dan küçük alan tutulumu
- 2: %10-30 arası alan tutulumunu
- 3: %30-50 arası alan tutulumunu
- 4: %50-70 arası alan tutulumunu
- 5: %70-90 arası alan tutulumunu
- 6: %90-100 arası alan tutulumunu göstermektedir (133).

Psoriyaz lezyonlarının şiddetini değerlendirmek için baş, gövde, üst ve alt ekstremiteler için eritem (E), indurasyon (I) ve deskuamasyon (D) 0-4 arasında ayrı ayrı derecelendirilmiştir:

- 0: Tutulum olmamasını
 - 1: Hafif derece tutulumu
 - 2: Orta derecede tutulumu
 - 3: Şiddetli derecede tutulumu
 - 4: En şiddetli derecede tutulumu göstermektedir.
- PAŞİ: $0.1(Eb+Ib+Db) Ab + 0.2(Eü+Iü+Dü) DÜ +$
Baş Üst ekstremiteler
 $0.3 (Eg+Ig+Dg) Ag + 0.4 (Ea+Ia+Da) Aa$
Gövde Alt ekstremiteler

Bu formüle göre hesaplanan PAŞİ değerlerinin %95 oranında azalması iyileşme kriteri olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya alınan olguların, kontrol grubundaki olgularla aynı klinik form ve birbirine yakın PAŞİ değerleri göstermelerine dikkat edilmiştir. Gruplar oluşturulurken hastaların yaşları, cinsleri ve hastalık süreleri dikkate alınmamıştır.

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm hastalarda gövde ve ekstremitlerdeki lezyonlara %5 ile %20 arasında değişen konsantrasyonlarda vaseline salicylée, saçlı derideki lezyonlara liniment ile dekapaj uygulanmıştır.

Çalışma kümesindeki tüm olgulara Waldmann 8001K (Waldmann Lichttechnik Gmbtt, Schwenningen, Almanya) ışınlama kabini içinde ultraviole-B (UVB) haftada dört seans (Pazartesi, Salı, Perşembe, Cuma) uygulanmıştır. Başlangıç dozunu belirlemek için başlangıçta her hastada minimal eritem dozu (MED) belirlenmiştir MED 2 cm çaplı 6 alana deri tipine göre başlanıp, gittikçe yükselen dozlarda UVB verilerek hesaplanır. Deri tipi ise bronzlaşma anemnezi ve fiziksel olarak deri pigmentasyonuna bakılarak belirlenir. Deri tipi I ve II için: 0.005 J/cm² - 0.01 J/cm² - 0.02 J/cm² - 0.03 J/cm², 0.04 J/cm² - 0.05 J/cm² -deri tipi III ve IV için: 0.015 J/cm² - 0.02 J/cm² - 0.03 J/cm² - 0.05 J/cm² -0.07J/cm², 0.09 J/cm² şeklinde UVB dozu verilir.

24 saat sonra keskin sınırlı eritem oluşturan ilk doz MED'dur (1). UVB eritemi değerlendirilmesinde ise:

Eritem yoksa 0

Hafif ancak farkedilebilir eritem 1

Hafif pembe eritem 2

Ödem olmaksızın sınırları belirgin kırmızı renkli eritem 3

Alev rengi canlı kırmızı eritem, ödem ve duyarlılık 4 değerini alır (142).

Başlangıçta belirlenen MED' unun %70 dozunda UVB başlanılmıştır. Haftalık doz artırımları takiplerde MED' unun eritem yoksa %40'ı, hafif eritem oluştursa %20' si oranında yapılmıştır. Daha belirgin eritem oluştursa doz arttırılmamış orta derecede yanık oluştursa doz yarıya düşürülmüş, ciddi yanık oluştursa doz atlanılmıştır (116, 117, 143). Olguların her UVB uygulaması öncesi nevosellüler nevusları kapatılmıştır.

Çalışma grubunu oluşturan olgulara, UVB sağaltımı ile birlikte hergün antralin uygulanmıştır. %1 antralin içeren pomad 1/3 oranında vaseline salicylée %5' lik ile karıştırılarak lezyonlar üzerine uygulanmıştır. 20 dakika sonra ise savon noire ile

yıkılarak pomad artıkları uzaklaştırılmıştır. Ardından lezyonlara %5' lik vaseline salicylée uygulanmıştır. 3 gün sonra antralin konsantrasyonu 2/3 oranına çıkarılmış, sonraki 3 gün sonunda ise antralin pomad %1' lik saf olarak lezyonlara uygulanmıştır. Doz artırılırken hastalar irritasyon açısından dikkatlice izlenmiş eritem ile yanma meydana gelen olgularda tedaviye 1 gün ara verilerek, bir önceki konsantrasyonla tedaviye devam edilmiştir. Yan etki nedeniyle tedaviden çıkarılan olgu olmamıştır. Kontrol grubunu oluşturan olgulara ise sadece antralin tedavisi aynen UVB + antralin grubundaki hastalara uygulandığı şekilde uygulanmıştır. Kontrol grubunda da tedaviden çıkarılan olgu olmamıştır. Çalışma kümesindeki iyileşen olguların antralin sağaltımları hemen, UVB ise son sağaltım dozunda idameye alınarak sonlandırılmıştır. Çalışma grubunda olgular 8 hafta süreyle kontrol grubunda ise 4 hafta süreyle izlenmiştir. Her iki grupta sağaltım sonuçları istatistiksel olarak Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir.



BULGULAR

Araştırma grubunu oluşturan UVB + antralin kombine sağılatımı uygulanan 20 olgunun 12' si erkek, 8' i kadın hastadır. Olguların yaşları kadınlarda 24-53 arasında olup ortalama 41.5, erkeklerde 23-56 arasında olup ortalama 44' dür. Hastalık süreleri kadınlarda 1 yıl-27 yıl, erkeklerde 4 ay-17 yıl arasında değişmektedir. 20 olgunun 10' unda plak, 8' inde guttat, 2' sinde nummular psoriyaz mevcuttur (Tablo 1).

Kontrol grubunu oluşturan antralin sağılatımı uygulanan 20 olgunun 13' ü erkek, 7' si kadın hastadır. Olguların yaşları kadınlarda 27-51 arasında olup ortalama 39, erkeklerde 17-69 arasında olup ortalama 43' dür. Hastalık süreleri kadınlarda 6 ay-30 yıl, erkeklerde 4 ay-30 yıl arasında değişmektedir. 20 olgunun 10' unda plak, 8' inde guttat, 2' sinde nummular psoriyaz mevcuttur (Tablo 2).

UVB + Antralin sağılatımı uygulanan araştırma grubunda:

Başlangıç PAŞİ skoru ortalaması: 11.1

Sağılatımın 1. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 5.0

Sağılatımın 2. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 3.4

Sağılatımın 3. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 1.7

Sağılatımın 4. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 1.3

Sağılatımın 5. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 0.9

Sağılatımın 6. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 0.6

Sağılatımın 7. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 0.4

Sağılatımın 8. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 0.3 olarak saptanmıştır.

Antralin sağılatımı uygulanan kontrol grubunda

Başlangıç PAŞİ ortalaması: 11

Sağılatımın 1. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 5.05

Sağılatımın 2. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 3.7

Sağılatımın 3. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 1.7

Sağılatımın 4. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 1.3 olarak saptanmıştır.

Antralin + UVB kombinasyonu ile antralin uygulanan olguların haftalık PAŞİ skorları Tablo 3 ve Tablo 4 ' te gösterilmiştir.

Araştırma ve kontrol grubunun, sağaltım öncesi PAŞİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Araştırma grubunun sağaltım öncesi 11.1 olan PAŞİ skoru ortalaması 1. hafta sonunda 5.0, 2. hafta sonunda 3.4, 3. hafta sonunda 1.7, 4. hafta sonunda 1.3 olarak saptanmış, kontrol grubunda ise başlangıçta 11 olan PAŞİ skoru ortalaması 1. hafta sonunda 5.05, 2. hafta sonunda 3.7, 3. hafta sonunda 1.7, 4. hafta sonunda 1.3 olarak saptanmış olup birbirleriyle karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

UVB + Antralin kombine sağaltımı uygulanan araştırma grubu ile antralin uygulanan kontrol grubunda sağaltım öncesi ve sağaltım sırasında haftalık ortalama PAŞİ değerlerine göre klinik iyileşme yüzdeleri:

UVB + Antralin grubunda:

1. hafta sonunda: %55
2. hafta sonunda: %69
3. hafta sonunda: %85
4. hafta sonunda: %88
5. hafta sonunda: %92
6. hafta sonunda: %95
7. hafta sonunda: %96
8. hafta sonunda: %97

Antralin grubunda:

1. hafta sonunda: %54
2. hafta sonunda: %66
3. hafta sonunda: %85
4. hafta sonunda: %88 olarak saptanmıştır.

Her iki grubun PAŞİ skorları ve iyileşme yüzdeleri Tablo 5' te belirtilmiştir.

PAŞİ skorunda %95 azalmanın iyileşme kriteri olarak kabul edildiği bu çalışmada UVB + antralin kombine sağaltımı uygulanan araştırma grubunda:

Sağaltımın 2. haftası sonunda iyileşen olgu sayısı: 2

Sağaltımın 3. haftası sonunda iyileşen olgu sayısı: 9

Sağaltımın 4. haftası sonunda iyileşen olgu sayısı: 12

Sağaltımın 5. haftası sonunda iyileşen olgu sayısı: 12

Sağaltımın 6. haftası sonunda iyileşen olgu sayısı: 13

Sağaltımın 7. haftası sonunda iyileşen olgu sayısı: 17

Sağaltımın 8. haftası sonunda iyileşen olgu sayısı: 18 olarak saptanmış olup 4. hafta sonunda 4. olguda %57,5. olguda %89, 8. olguda %77, 9. olguda %63, 12. olguda %79, 17. olguda %76, 18. olguda %74, 19 olguda %69 oranında, 8. hafta sonunda 4. olguda %71, 19. olguda %85 oranında PAŞİ skorunda azalma saptanmıştır.

Antralin uygulanan kontrol grubunda ise:

Sağaltımın 2. haftası sonunda iyileşen olgu sayısı: 2

Sağaltımın 3. haftası sonunda iyileşen olgu sayısı: 10

Sağaltımın 4. haftası sonunda iyileşen olgu sayısı: 13 olup, 4. hafta sonunda 3. hastada %88, 6. hastada %79, 8. hastada %80, 9. hastada %0, 12. hastada %50, 13. hastada %93, 19. hastada %93 oranında PAŞİ skorunda azalma saptanmıştır.

Araştırma grubundaki MED ortalaması: 0.05 J/cm^2 , tam iyileşme için gerekli toplam UVB dozu ortalaması: 2.23 J/cm^2 dir.

OLGU	PROTOKOL	İSİM	YAŞ	CİNS	HASTALIK SÜRESİ	KLİNİK FORM
1	373544	S.Y.	43	E	3 yıl	guttat
2	526630	M.Ş.	46	E	17 yıl	guttat
3	704312	M.A.K.	45	E	4 ay	guttat
4	592003	N.İ.	40	K	27 yıl	plak
5	594073	H.G.	53	K	3 yıl	guttat
6	591186	İ.Y.	52	E	11 yıl	guttat
7	568180	R.K.	47	E	15 yıl	plak
8	361596	S.Ş.	26	K	10 yıl	nummular
9	738273	M.Ö.	52	E	2 yıl	plak
10	743280	T.E.K.	44	E	15 yıl	plak
11	694833	F.T.	27	E	7 ay	guttat
12	600557	N.Ö.	56	E	4 yıl	plak
13	310200	M.Y.	23	E	8 yıl	guttat
14	718041	A.A.	53	K	20 yıl	plak
15	627515	T.S.	50	E	6 ay	plak
16	760021	M.S.	24	K	1 yıl	guttat
17	507341	K.K.	43	E	13 yıl	plak
18	792045	K.A.	45	K	2 yıl	nummular
19	255034	S.E.	53	K	8 yıl	plak
20	723728	S.K.	38	K	1 yıl	plak

Tablo 1: UVB + Antralin kombine sağaltımı uygulanan araştırma grubundaki olguların dökümü.

OLGU	PROTOKOL	İSİM	YAŞ	CİNS	HASTALI K SÜRESİ	KLİNİK FORM
1	133617	G.K.	33	K	2 yıl	Plak
2	105419	F.E.	35	K	6 ay	Guttat
3	104525	N.K.	17	E	1 yıl	Guttat
4	178907	A.B.	30	E	5 yıl	Plak
5	166701	S.K.	27	K	1 yıl	Guttat
6	188989	E.O.	18	E	8 yıl	Nummular
7	206022	A.B.	67	E	4 ay	Guttat
8	193836	Z.T.	37	K	10 yıl	Plak
9	92145	A.M.	57	E	15 yıl	Plak
10	209059	Ş.K.	58	E	1 yıl	Nummular
11	69980	C.Ç.	18	E	10 yıl	Plak
12	218559	Z.A.	26	E	1 yıl	Plak
13	100995	G.B.	51	K	1.5 yıl	Guttat
14	41829	N.G.	50	K	30 yıl	Plak
15	175505	İ.G.	45	E	30 yıl	Plak
16	120889	İ.S.	22	E	6 ay	Guttat
17	118427	M.Y.	40	K	6 ay	Guttat
18	102216	H.S.	31	E	7 yıl	Plak
19	167676	H.E.	69	E	10 yıl	Plak
20	54720	M.G.	45	E	5 yıl	Guttat

Tablo 2: Antralin sağaltımı uygulanan kontrol grubundaki olguların dökümü.

OLGU	Sağaltım Öncesi	1. Hafta	2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta	5. Hafta	6. Hafta	7. Hafta	8. Hafta
1	11.0	3.1	2.7	0	0	0	0	0	0
2	7.8	1.4	1.4	0	0	0	0	0	0
3	10.4	2.3	1.2	0	0	0	0	0	0
4	14.0	8.4	7.8	6.2	6.0	5.2	5.2	4.1	4.1
5	9.4	5.6	4.5	1.3	1.0	0.8	0.8	0.4	0.4
6	10.2	3.8	0.4	0	0	0	0	0	0
7	12.0	6.6	2.0	0	0	0	0	0	0
8	14.0	7.4	5.0	3.6	3.2	1.0	0.8	0.4	0
9	10.0	7.1	5.9	4.0	3.7	2.7	0.6	0.3	0
10	12.3	4.0	2.0	0	0	0	0	0	0
11	8.7	4.1	1.8	0	0	0	0	0	0
12	12.7	7.4	6.3	3.6	2.7	2.0	0.3	0	0
13	8.4	1.3	0	0	0	0	0	0	0
14	11.7	5.0	3.0	1.8	0	0	0	0	0
15	12.0	5.6	3.4	1.8	0	0	0	0	0
16	11.0	5.9	3.7	1.2	0	0	0	0	0
17	15.0	7.1	5.2	4.0	3.6	2.1	1.2	0.8	0
18	10.8	5.2	4.7	3.3	2.8	1.8	1.4	0.6	0.3
19	10.8	5.8	5.2	3.9	3.4	3.1	2.2	1.9	1.6
20	9.5	3.0	2.5	0	0	0	0	0	0

Tablo 3: UVB + antralin kombine sağaltımı uygulanan olguların haftalık PAŞI skoru izlemi.

OLGU	SAGALTIM	1. HAFTA	2. HAFTA	3. HAFTA	4. HAFTA
1	13.5	4.5	2	0	0
2	12.8	4.5	0.5	0	0
3	8.4	4.3	2.5	1	1
4	17.3	8	4.5	0	0
5	13.5	4	1.5	0	0
6	12.1	5.2	4.5	0.7	2.5
7	7.2	2	1	0.5	0
8	17.5	7	6	5.2	3.5
9	14.4	14.4	14.4	14.4	14.4
10	8.4	3	1	0.5	0
11	12.3	4	1.5	0	0
12	9	7	6	6	4.5
13	7.4	3.4	1	0.8	0.5
14	8.2	3.5	0	0	0
15	7.5	3	1	0.5	0
16	8.2	3	1	0	0
17	8	3.5	2.5	0	0
18	9.5	3.2	2.5	0	0
19	15	6.5	5	2	1
20	10.5	4	3	0	0

Tablo 4: Antralin uygulanan olguların haftalık PAŞI skoru izlemi.

	UVB + antralin	UVB + antralin	antralin	antralin
	PAŞİ	% iyileşme	PAŞİ	% iyileşme
Başlangıç	11.1		11	
1. hafta sonu	5.0	% 55	5.05	% 54
2. hafta sonu	3.4	% 69	3.7	% 66
3. hafta sonu	1.7	% 85	1.7	% 85
4. hafta sonu	1.3	% 88	1.3	% 88
5. hafta sonu	0.9	% 92		
6. hafta sonu	0.6	% 95		
7. hafta sonu	0.4	% 96		
8. hafta sonu	0.3	% 97		

Tablo 5: UVB + Antralin kombinasyonu ile antralin uygulanan grupların haftalık ortalama PAŞİ skorları ve iyileşme yüzdeleri.



Resim 1: UVB + antralin kombine sağaltımı ncesi.



Resim 2: UVB + antralin kombine sağaltımı sonrası.



Resim 3: Antralin sağaltımı ncesi.



Resim 4: Antralin sağaltımı sonrası.

TARTIŞMA

Oldukça sık görülen ve etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olan bir dermatoz olan psoriyazın sağaltım yöntemlerinden hiçbirisi sayrılığı tümüyle ortadan kaldıramamaktadır. Çeşitli sağaltım yöntemleri, mevcut lezyonların yok edilmesi amacını taşımakta, sayrılığı manifest dönemden latent döneme geçirmektedir. Sayrılığın manifest hale gelmemesi için mevcut fokusların eradikasyonu ve olgunun psoriyazı provoke eden etmenlerden uzak tutulması önem taşımaktadır. Mevcut fokuslar ve provokan etmenler kaldırılmadığı sürece seçilen sağaltım yöntemi ne kadar etkili olursa olsun başarılı sonuç alınamadığı gibi yeni ataklar da önlenememektedir. Bu amaçla bu araştırmada sağaltım uygulanan olguların hepsi endogen ve ekzogen provokan faktörler açısından incelenmiş ve saptanan faktörler ortadan kaldırılmaya çalışılarak daha sonra sağaltıma geçilmiştir.

Psoriyaz sağaltımında genel prensip etkili, güvenilir, hızlı ve hastaya en uygun olan sağaltım yönteminin seçilmesidir. Bu çalışmada yıllardır kullanılmakta olan antralin ile UVB kombine edilerek etkili, güvenilir ve hızlı bir sağaltım seçeneği sunmak amaçlanmıştır.

Psoriyazda uygulanan sağaltım yöntemlerinin etkinlikleri objektif kriterlere dayandırılarak yapılmalıdır. Bu çalışmada araştırma kümesini oluşturan antralin + UVB uygulanan 20 olgu ile kontrol kümesini oluşturan antralin uygulanan 20 olgunun klinik izlemleri "Psoriyaz Alan Şiddet İndeksi" (PAŞİ) kullanılarak yapılmıştır. Psoriyaz lezyonlarının klinik şiddeti ve tuttuğu alanı birlikte değerlendirmeye olanak sağlayan PAŞİ ilk kez FREDRIKSSON ve PETTERSSON tarafından önerilmiştir (153). Son yıllarda PAŞİ'nin psoriyaz sağaltımı etkinliğinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanması, bu konudaki çalışmalarda bir ölçüde standardizasyon sağlamıştır (72, 133).

Bu çalışmada tutulan alanların ölçümleri ilk kez kliniğimizde kullanılan "alan ölçer" ile yapılmıştır. Dokuz Eylül Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda yürütülen tüm çalışmalarda bu yöntem kullanılmaktadır (134-141). Alan ölçer, 1 mm² lik

birimler içeren yatay ve dikey çizgilerden oluşan şeffaf bir asetat kağıdıdır. Şeffat olması nedeniyle lezyonların tamamı rahatlıkla ölçülebilmekte, basit kullanım tekniği ve ucuz olması dolayısıyla rutinde kolaylıkla uygulanabilmektedir.

Bu çalışmada baş, gövde, üst ekstremiteler ve alt ekstremitelerdeki tutulum alanları alan ölçer ile ayrı ayrı belirlenmiştir. Olguların boy ve kilosuna uyan vücut alanı saptandıktan sonra dokuzlar kuralı ile değerlendirilerek baş, gövde üst ve alt ekstremitelerin alanları hesaplanmıştır. Dokuzlar kuralına göre total vücut alanında baş ve boyun, her bir kol, ön ve arka bacakların her birisi, gövdenin dört kadranı ayrı ayrı total vücut alanının %9' u, genital bölge %1' i olarak kabul edilmektedir (144). Ölçülen bu değerlerin tutulan alan ile karşılaştırılması ile her bölge için % tutulum değerleri saptanarak, bu değerler FREDRIKSSON ve PETTERSSON' un önerdiği şekilde derecelendirilmiştir (133).

Psoriyaz şiddetini değerlendirirken klinik olarak değerlendirilen eritem, skuam ve indurasyon ölçümünde önem taşımaktadır. Bu çalışmada eritem, indurasyon ve skuamların derecelendirilmesi kişisel gözlemlere dayanılarak belirlenmiştir. Subjektif değerlendirmedeki kişiler arasındaki farklılıkları ortadan kaldırılmaya ve veri farklılıklarını mümkün olduğunca azaltmaya yönelik olarak, bu çalışmada saptanan değerler, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı' nda araştırma görevlisi olarak çalışan 3 hekim tarafından kişisel olarak değerlendirilerek elde edilmiş ve ortalaması alınmıştır.

DIFFEY ve arkadaşları dermis damarlarındaki hemoglobinin varlığından yola çıkarak, deriden dışarı yansıtılan yeşil ışığın ölçülmesi yöntemine dayanan yansıtma spektrofotometresi tekniğiyle eritemi objektif olarak değerlendirmişlerdir. Skuamı objektif olarak değerlendirmek zor olmakla birlikte, standardize makrofotografik negatiflerin dansitometrik olarak değerlendirmesi önerilmektedir. Ultrasonografik ölçümlerin de indurasyon değerlendirilmesinde faydalı olabileceği bildirilmiştir (145, 146).

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı' nda psoriyaz sağaltımında kullanılan çeşitli yöntemlerin etkinliklerinin değerlendirilmesi ve

karşılaştırması için yapılan diğer çalışmalarda da bu çalışmada olduğu gibi PAŞI kullanılmıştır (134-141).

1994 yılında ÖZŞAHİN ARDA' nın yaptığı çalışmada PUVA' nın psoriyazda etkinliği 20 olgu üzerinde PAŞI ile değerlendirilmiş ve antralin + galvanoterapi kombine sağaltımı ile karşılaştırmıştır. PUVA sağaltımı uygulanan hastaların UVB + antralin kombine sağaltımının uygulandığı bu çalışma grubundaki hastalarla klinik tipleri ve başlangıç PAŞI skorları birbirine çok yakındır. Olgulara 0.6-0.8 mg/kg dozda oral 8-MOP alınımından 2 saat sonra Waldmann 8001 ışınlama kabininde UVA uygulanmıştır. Haftanın 1., 2., 4., 5. günlerinde haftada 4 kez uygulanan PUVA' nın başlangıç UVA dozu sağaltım öncesi her hasta için saptanmış minimal fototoksik doz (MFD) olmuştur. Sağaltım süresince olgular ışın duyarlılığı ve sağaltım etkinliği açısından izlenerek haftada 0.5-2 j/cm² doz artımları uygulanmıştır. Tam iyileşme sağlanan olgular 1 ay süreyle haftada bir, daha sonraki ay 2 haftada bir ve sonraki ay ise ayda bir idame sağaltımına alınmıştır (136). 8 hafta süreyle izlenen bu olguların ortalama PAŞI skoru sağaltım öncesi 11.0, 1. haftada 6.1, 2. haftada 3.8, 3. haftada 2.5, 4. haftada 1.4, 5. haftada 0.8, 6. haftada 0.4, 7. haftada 0.2 ve 8. haftada 0 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ise sağaltım öncesi ortalama PAŞI skoru 11.1, 1. haftada 5.0, 2. haftada 3.4, 3. haftada 1.7, 4. haftada 1.3, 5. haftada 0.9, 6. haftada 0.6 ve 7. haftada 0.4, 8. haftada 0.3 olarak saptanmıştır. Her iki sağaltımın PAŞI skorları karşılaştırıldığında ilk 4 hafta UVB + antralin sağaltımının 5. haftadan itibaren PUVA sağaltımının daha etkili olduğu izlenmiştir. Fakat sonuçlar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05). PUVA sağaltımı daha rahat uygulanabilir olmakla beraber yan etkiler göz önünde bulundurulduğunda antralin + UVB sağaltımının PUVA' ya bir alternatif olabileceği düşünülmektedir.

1994 yılında BOZKURT yaptığı çalışmada 20 psoriyazlı olguda PUVA ile galvanik akım kombine sağaltım etkinliğini PAŞI ile değerlendirmiş ve PUVA sağaltımı ile etkinlik açısından karşılaştırmıştır. Olgulara PUVA sağaltımı ÖZŞAHİN ARDA' nın çalışmasında uyguladığı yöntemle uygulanmış ek olarak günde yarım saatlik seanslar şeklinde 4 hafta süreyle her gün galvanoterapi uygulanmıştır (136, 137).

Olguların klinik tipleri ve başlangıç PAŞİ skorları UVB + antralin kombine sağaltımı uygulanan bu çalışma grubundaki olgularla birbirine çok yakındır. PUVA ve galvanik akım kombine sağaltımının tek başına PUVA sağaltımına etkinlik açısından ek yarar sağlamadığı bildirilmiştir. 8 hafta süreyle izlenen bu hastaların ortalama PAŞİ skoru sağaltım öncesinde 10.9, 1. haftada 6.6, 2. haftada 4.2, 3. haftada 2.5, 4. haftada 1.4, 5. haftada 0.8, 6. haftada 0.5, 7. haftada 0.2, 8. haftada 0.1 olarak bulunmuştur (137). Bu çalışmada ise sağaltım öncesi başlangıç PAŞİ skoru 11.1, 1. haftada 5.0, 2. haftada 3.4, 3. haftada 1.7, 4. haftada 1.3, 5. haftada 0.9, 6. haftada 0.6, 7. haftada 0.4, 8. haftada 0.3 olarak tespit edilmiştir. PAŞİ skorları karşılaştırıldığında ilk 3 hafta UVB + antralin sağaltımının daha etkili olduğu, son 5 haftada ise sonuçların birbirine yakın olduğu gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

1995 yılında UMAÇ OK' un yaptığı çalışmada ise psoriyazlı 20 olguya PUVA ve kalsipotriyol kombine sağaltımı uygulanmış ve etkinlik açısından PUVA sağaltımı ile karşılaştırılmıştır. Hastalara PUVA sağaltımı ÖZŞAHİN ARDA' nın uyguladığı yöntemle uygulanmış ek olarak topikal olarak kalsipotriyol pomad (50 µgr/gün) saçlı deri, intertriginöz alanlar ve yüz hariç tüm vücut lezyonlarına günde 2 kez okluzyon yapılmaksızın uygulanmıştır (136, 138). PUVA ve kalsipotriyol kombine sağaltımı PUVA' ya göre gerek etkinlik gerekse toplam UVA dozu azalması açısından ek yarar sağlamamıştır (138). PUVA ile kasipotriyol uygulanan bu olguların UVB + antralin uygulanan gruba başlangıç PAŞİ skorları aynıdır ve klinik tipleri birbirine çok yakındır. Olgular 8 hafta süreyle izlenmiş, sağaltım öncesi ortalama PAŞİ skoru: 11.1, 1. haftada 5.9, 2. haftada 3.3, 3. haftada 2.0, 4. haftada 1.1, 5. haftada 0.7, 6. haftada 0.4, 7. haftada 0.2, 7. haftada 0.2 ve 8. haftada 0 olarak saptanmıştır (138). Bu çalışmada ortalama PAŞİ skorları ise sağaltım öncesi 11.1, 1. hafta 5.0, 2. haftada, 3.4, 3. haftada 1.7, 4. haftada 1.3, 5. hafta 0.9, 6. haftada 0.6, 7.haftada 0.4, 8. haftada 0.3 olarak bulunmuştur. Sonuçlar karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

1996 yılında ERGÜL' ün yaptığı çalışmada psoriyazlı 20 olguya topikal olarak kalsipotriyol pomad UMAÇ OK' un uyguladığı yöntemle uygulanmış ve etkinlik

açısından PUVA + kalsipotriyol kombine sağıaltımı ile karşılaştırılmıştır (138, 139). Kalsipotriyol uygulanan olgularda ortalama iyileşme süresi 5 hafta olarak saptanırken, PUVA + kalsipotriyol uygulanan olguların 4.6 haftada iyileştikleri gözlenmiştir ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (139). Kalsipotriyol uygulanan bu olgularla, UVB + antralin kombine sağıaltımı uygulanan olguların klinik tipleri birbirine çok yakındır ve başlangıç PAŞİ skorları aynıdır. Kalsipotriyol uygulanan olguların sağıaltım öncesi ortalama PAŞİ skoru 11.1, 1. aftada 6.3, 2. haftada 3.8, 3. haftada 2.6, 4. haftada 1.5, 5. haftada 0.9, 6. haftada 0.6, 7. haftada 0.4, 8. haftada 0.3 olarak tespit edilmiştir (139). Bu çalışmada ise ortalama PAŞİ skoru sağıaltım öncesi 11.1, 1. haftada 5.0, 2. haftada 3.4, 3. hafta 1.7, 4. hafta 1.3, 5. hafta 0.9, 6. hafta 0.6, 7. hafta 0.4, 8. hafta 0.3 olarak bulunmuştur. PAŞİ skorları karşılaştığında ilk 4 hafta UVB + antralin sağıaltımının daha etkili olduğu izlensede arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). UVB' nin bir sağıaltım merkezinde uygulanması gerekliliğı ve antralinin uygulama zorluğu göz önünde bulundurulduğunda kalsipotriyolun daha fazla sayıdaki hasta tarafından tercih edilebileceğı düşünölmektedir.

1997 yılında ÇAĞIRGAN' ın yaptığı çalışmada psoriyazlı 20 olguda gövde ve ekstremitelerdeki lezyonlara klobetazol 17 propiyonat %0.05 pomad, saçlı deri ve yüzdeki lezyonlara klobetazol 17 propiyonat %0.05 losyon günde iki kez topikal olarak okluzyon yapılmadan uygulanmış ve bu sağıaltım yöntemi etkinlik açısından kalsipotriyol sağıaltımı ile karşılaştırılmıştır (140). Klobetazol 17 propiyonat uygulanan olgularla UVB + antralin kombine sağıaltımı uygulanan olguların klinik tipleri birbirine çok yakındır ve başlangıç PAŞİ skorları aynıdır. Klobetazol 17 propiyonat uygulanan olguların sağıaltım öncesi ortalama PAŞİ skoru 11.1, 1. haftada 4.8, 2. haftada 2.6, 3. haftada 1.4, 4. haftada 0.9, 5. haftada 0.6, 6. haftada 0.3, 7. haftada 0.3, 8.haftada 0.2 olarak tespit edilmiştir (140). Bu çalışmada ise sağıaltım öncesi ortalama PAŞİ skoru 11.1, 1. haftada 5.0, 2. haftada 3.4, 3. haftada 1.7, 4. haftada 1.3, 5. haftada 0.9, 6. haftada 0.6, 7. haftada 0.4, 8. haftada 0.3 olarak saptanmıştır. PAŞİ skorları karşılaştırıldığında klobetazol 17 propiyonat daha etkili gibi görünse de arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Kullanım kolaylığı klobetazol 17

propiyonat sağaltımını psoriyaz sağaltımında ilk tercih edilen ajanlardan biri yapmakla birlikte yan etkiler düşünöldüğünde antralin + UVB sağaltımı psoriyaz sağaltımında bir alternatif olarak düşünölmektedir.

Yine 1997 yılında GÜRLER klobetazol 17 propiyonat ve kalsipotriyol kombine sağaltımını 20 psoriyazlı olguda uygulamış ve etkinlik açısından klobetazol 17 propiyonat sağaltımı ile karşılaştırmıştır. Klobetazol 17 propiyonat topikal olarak ÇAĞIRGAN' ın uyguladığı şekilde, kalsipotriyol pomad UMAÇ OK' un uyguladığı şekilde uygulanmıştır (138, 140, 141). Klobetazol 17 propiyonat ve kalsipotriyol kombine sağaltımı uygulanan olgularla UVB + antralin kombine sağaltımı uygulanan olguların gerek klinik tipleri gerekse başlangıç PAŞİ skorları birbirine çok yakındır. Klobetazol 17 propiyonat + kalsipotriyol kombine sağaltımı uygulanan olguların başlangıç ortalama PAŞİ skoru 11.0, 1. hafta 5.5, 2. hafta 3.2, 3. hafta 1.8, 4. hafta 1.1, 5. hafta 0.7, 6. hafta 0.4, 7. hafta 0.3, 8. hafta 0.2 olarak tespit edilmiştir (141). Bu çalışmada ise sağaltım öncesi ortalama PAŞİ skoru 11.1, 1. hafta 5.0, 2. hafta 3.4, 3. hafta 1.7, 4. hafta 1.3, 5. hafta 0.9, 6. hafta 0.6, 7. hafta 0.4, 8. hafta 0.3 olarak saptanmıştır. Sonuçlar karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P>0.05$).

Antralinin popülerliği yıllar içinde değışiklik göstermekle birlikte etkili ve güvenli bir sağaltım yöntemi olması nedeniyle her zaman yerini korumuştur (83, 85, 147). Antralinin psoriyazdaki etkisi epidermal DNA sentezini ve mitoz sayısını azaltması sonucu oluşur (2, 83, 84, 86). DNA replikasyonu ve onarım sentezini inhibe eden antralinin etkisinin özellikle mitokondriyal DNA' ya spesifik olduğu belirtilmektedir (85). Antralinin DNA ile kompleks oluşturduğu bilinen akridine kimyasal benzerliği nedeniyle aynı şekilde DNA ile kompleks oluşturacağı öne sürölmüş ve aynı zamanda mRNA ve tRNA ile de kompleks oluşturarak nükleik asit sentezini inhibe edebileceği düşünölmüştür. Antralinin glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesini inhibe ederek pentoz fosfat köprüsünü ve nükleik asit sentezini baskılayabildiği de belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada normal kobay epidermisinde antralin uygulanmasından 12 saat sonra mitozun normale göre üçte bir oranında azaldığı tespit edilmiştir (148). Antralinin mitokondriyal fonksiyon üzerindeki inhibitör etkisinin epidermal proliferasyondaki azalmanın nedeni olabileceği belirtilmiştir (83,

88). Keratinositlerdeki antralin etkisine en duyarlı olan mitokondriyal fonksiyon inhibisyonudur. Ultrastrüktürel çalışmalar mitokondrinin antralin etkisi için hedef organeller olduğunu göstermiştir. Psoriyazda inflamatif hücreler antralin etkisine keratinositlere göre daha duyarlı olup en önemli değişiklikler bunların mitokondrilerinde oluşur. Ayrıca çalışmalar antralinin en önemli mitokondriyal fonksiyonlardan biri olan oksidatif fosforilasyonu inhibe ettiğini göstermiştir. Hücre bölünmesi ve farklılaşması için gerekli olan enerji azaldığından keratinositlerdeki bu enerji temini kaybının antralinin psoriyazdaki etki mekanizmasına bir açıklık getirebileceği belirtilmiştir (149, 150). Antralin süratle otooksidasyona uğradığından ortaya çıkan reaktif oksidanlar aynı zamanda immunosupresif etki yapmakta limfosit proliferasyonu ve lökosit migrasyonunu önlemektedirler (87, 88). Antralinin diğer etkileri arasında cGMP ve poliamin seviyelerinde azalma oluşturması sayılabilir (83). Yapılan bir çalışmada antralinin araşidonik asit konsantrasyonunda azalmaya neden olurken 12-HETE ve LB₄ seviyelerinde belirgin etkilenme oluşturmadığı belirlenmiştir. Bir diğer çalışmada ise psoriyatik lezyonlarda %300 oranında artmış bulunan cGMP oranının antralin sağaltımı sonrası normale döndüğü gösterilmiştir (151, 152).

Antralinin yan etkileri arasında oksidasyon ürünlerine bağlı olarak deri ve çamaşırların boyanması ile tutulmayan derinin irritasyonuna neden olması sayılabilir (1, 2, 4, 83-85, 147, 153-155). Antralin etkisini serbest radikaller oluşturarak göstermekte ve bu radikaller oluşturduğu irritasyon etkisinden sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle antralinin etkili olabilecek en büyük konsantrasyonda hazırlanması ile irritasyon etkisi azaltılabilmekle birlikte tamamen yan etkilerden yoksun bir birleşim hazırlamak mümkün olamamaktadır (83). Antralinin yan etkileri nedeniyle sıklıkla hastaların yatırarak tedavi edilmesi gerekmektedir (85, 147). Antralin tedavisinde başarı oranının hastanede uygulama ile arttığı belirtilmiş olup, evde tedavi ile 8-16 hafta, günlük gidip gelerek hastanede uygulanan tedavi ile 3-10 hafta olan iyileşme sürelerinin, hastanede yatırılarak uygulama sonucu 3-6 haftaya indiği tespit edilmiştir (156). Çalışmamızda antralin uygulanımı ile boyama ve irritasyon etkileri gözlenmiş ve tüm hastalar hospitalize edilerek tedavi edilmiştir. Irritasyon gözlenen hastalarda 1 yada 2 gün süreyle antralin tedavisine ara verilmesi ve daha düşük konsantrasyonda tedaviye yeniden başlanması ile

sorun çözülmüştür. Antralin uygulanan ile hafif eritem şeklinde irritasyon görülmesi olağan olmakla birlikte KÖBNER reaksiyonuna neden olabileceğinden bu irritasyonun eczema irritativum oluşturacak şiddette olmamasına dikkat edilmelidir (1, 4, 147). Antralinin irritasyon ve boyama etkilerini azaltmak amacıyla tedavide giderek artan konsantrasyonlar kullanılması, taşırmadan sürebilmek için çubuk kullanımı, ultraviyole ile ön tedavi ve antralinin değişik deriveleri denenebilmektedir (85).

Yüz, boyun, intertriginöz alanlar ve genital bölge antralinin irritan etkisine fazla duyarlı olduklarından bu alanlarda kullanılmamalıdır. Gözde de irritasyon yapabileceğinden bu açıdan da dikkat edilmelidir (5, 147, 154). Şiddetli antralin irritasyonu oluştuğunda tedaviye birkaç gün ara verilerek, irritasyon alanları geriledikten sonra, daha düşük konsantrasyonlarda tedaviye yeniden başlanmalıdır (1, 83, 147, 154). Antralin ilk olarak tedavi edilen lezyonun etrafındaki deriyi kahverengiye boyamakla birlikte lezyon iyileşirken bu alanı da boyamaktadır. Boyama derecesi tedavinin etkinliğini belirlemektedir (147). Antralinin gerek irritasyon gerekse boyama etkileri geçicidir (85, 147). Topikal antralin uygulaması sonucu seyrek olarak allergik kontakt dermatit gelişimi bildirilmişse de sistemik toksik veya karsinojenik etkisi gösterilmemiştir (4, 5, 83, 84, 147, 153, 154). Antralin eritrodermik ve pustular psoriyaz olgularında irritasyon sonucu alevlenmelere neden olabilmektedir. Bu nedenle bu tip olgularda kullanılması önerilmemektedir (147). Çalışmamıza sadece psoriasis vulgaris olguları dahil edilmiş olup eritrodermik ve pustular psoriyaz olguları alınmamıştır.

Antralin klasik olarak çinko oksit içeren bir karışım veya vazelin ile karıştırılır. Antioksidan etkileri nedeniyle koruyucu olarak salisilik asit de ilave edilebilir (157). Salisilik asit aynı zamanda dekapaja da yardımcı olmaktadır (1, 4, 83). Lezyona adezyonunun daha iyi olması ve çevredeki normal deriye yayılarak irritasyon yapıcı etkisinin daha az olması nedeniyle antralinin pat şeklinde kullanımı önerilmiştir. Fakat patın kullanım zorluğu nedeniyle antralin pomad ve krem bazında da kullanılmıştır. Fakat bunlar daha yumuşak olduklarından normal deriye yayılma sonucu irritasyon ve boyama etkileri daha fazla olmuştur (1, 83). GAY ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucu, antralin patı ve pomadı kullanımı ile

iyileşme derecesi ve hızında herhangi bir fark tespit etmemişlerdir (153). Çalışmamızda antralinin pomad bazı tercih edilmiştir.

Antralin sadece lezyonların üzerine, taşırmadan uygulanır ve sıklıkla %0.1 ile %2 arası konsantrasyonlarda kullanılır. Antioksidan etkisinden dolayı %1-3 salisilik asid de eklenen antralin tedavisi, düşük konsantrasyonda (%0.05-%0.1) başlanır. İritasyon oluşmazsa konsantrasyon yavaş yavaş %2' ye kadar arttırılır ve sağaltıma lezyonlar tamamen gerileyene kadar devam edilir. Antralin konsantrasyonlarında artışlar sıklıkla haftada iki olarak uygulanır (1, 4, 83, 147). Çalışmamızda gerek araştırma gerekse kontrol grubunda antralin %0.33 konsantrasyonda uygulanmaya başlanmış, iritasyon açısından olgular takip edilerek konsantrasyon 3-4 günlük aralarla önce %0.66 ve son olarak %1' e çıkarılmıştır.

LOWE ve arkadaşları kobaylar üzerinde yaptıkları çalışmalarında antralinin değişik konsantrasyonlarda epidermal hücre DNA sentezi üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. %0.1-%0.4 konsantrasyonlar arasında antralin belirgin supresyona neden olurken, %0.05, %0.025, %0.01 konsantrasyonda antralinin DNA sentezini inhibe etmediğini göstermişlerdir (86). MONTES ve MARLEY yaptıkları çalışmada %0.01 konsantrasyonda iyileşme olduğunu belirtselede, antralin ile UVB' yi kombine kullanmışlar ve aldıkları sonucun nedeninin bu kombinasyon olabileceğini belirtmişlerdir (158). STATHAM ve arkadaşları çalışmamalarında %2 ile %12 konsantrasyonda antralin kullanma sonuçlarını karşılaştırmışlar ve sonuçta %2' den fazla oranda antralin kullanmanın herhangi bir avantaj sağlamadığını belirtmişlerdir (159). DE MARE ve arkadaşları çalışmalarında antralin dakika tedavisi uyguladıkları iki gruptan birinde antralin konsantrasyonunu haftada bir, diğerinde ise haftada üç kere arttırmışlar ve haftada 3 kez arttırılan grupta daha kısa sürede iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (160).

INGRAM 1953' te katran kömürü banyosunu takiben ultraviyole tedavisi ve 24 saat antralin uygulamasından oluşan kombine bir sağaltım yöntemi önermiştir (1, 2, 4, 5, 83). Bu yöntemle kronik plak tipi psoriyaz olgularında 3 ile 4 hafta içinde düzelme olduğu bildirilmektedir (2, 5). Etkili ve güvenli bir yöntem olmakla beraber

kullanımı uzun ve zahmetli olup zaman kaybına yol açması kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle uygulamaya yönelik daha değişik ve pratik yöntemler önerilmiştir (83, 161, 162).

İlk kez SCHAEFER ve FARBER tarafından önerilen klasik yöntemlere göre daha kullanışlı olan antralinin kısa sürelerle uygulanımına “dakika tedavisi” adı verilmiştir (83, 84, 163). Bu yöntem topikal olarak uygulanan antralinin, ortokeratotik deriye oranla lezyonlu parakeratotik deriye daha hızlı penetre olup daha yüksek konsantrasyonlara ulaşacağı temeline dayanmaktadır. Lezyonlarda yeterli konsantrasyona ulaşıldığında çevredeki normal deride irritasyon oluşmadan, ilaç uzaklaştırılarak normal deride minimal irritasyon sağlanması amaçlanmaktadır (85, 154, 163, 164).

SCHAEFER ve arkadaşları normal deride penetrasyonun daha az ve daha yavaş olduğu fikrinden yola çıkarak yan etkileri azaltmak amacıyla %1 oranında antralinin 1 saat uygulanmasını denemişlerdir. 1 saat uygulama sonrası pomad artıkları su ve sabunla yıkanarak uzaklaştırılmıştır. Çalışma sonucunda bu şekilde uygulanan dakika tedavisinin psoriyazda başarılı olabileceği ilk kez belirtilmiştir (154, 163). Dakika tedavisi kullanılan diğer yöntemlere göre çok daha kullanışlı olup ayrıca etkili, güvenli ve ucuz bir tedavi yöntemi olarak antralini evde de kullanma olanağı sağlamıştır (83, 164). SCHAEFER' den sonra SCHALLA ve arkadaşları lezyonlu deride antralin penetrasyonunun arttığını ve böylece belli bir süre sonra yıkamanın, antralini lezyonlu deriye göre lezyonsuz deriden daha fazla uzaklaştıracağını göstermiştir. SELİM ve arkadaşları ise antralinin büyük oranının bir saat içinde epidermise girdiğini göstermişlerdir (165, 166). Daha sonraki araştırmacılar tarafından 10-30 dakika arasında uygulanan günlük antralin sağaltımları ile de tedaviye iyi cevap bildirilmiştir (83, 167).

RUNNE ve KUNZE 85 psoriyazlı olguda yaptıkları çalışmada standart 24 saatlik tedavi ile 3 saatlik %0.1' den %2' ye çıkan konsantrasyonlarda ve 10-20 dakikalık %1, 2, 3 olarak giderek artan konsatrasyonlarda uygulanan antralin tedavi etkinliklerini karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak 3 saatlik tedavinin 24 saatlik tedaviye eşit etkinlikte olduğunu fakat dakika tedavisinin daha etkili olup tedavi

süresini kısalttığını bildirmişlerdir. Ayrıca 24 saatlik tedaviye göre dakika tedavisinde kullanılan antralin konsantrasyonunun daha fazla olmasının iyileşmeyi hızlandırabileceğini vurgulamışlardır (168).

STATHAM ve arkadaşları 43 psoriyazlı olguda antralin ile dakika tedavisini, Ingram yöntemi ile karşılaştırmışlardır. Ingram yöntemi ile daha hızlı iyileşme tespit etmişlerdir. Dakika tedavisinin daha fazla yanmaya neden olduğunu fakat dakika tedavisi ile boyama etkisinin daha az olduğunu saptamışlar, irritasyon etkisinin kullanılan bazın yumuşak olup yayılması nedeniyle olduğunu oysa Lassar patının bu şekilde yayılmayacağını belirtmişlerdir. Ayrıca dakika tedavisinin evde kullanma olanağı sağladığından tercih edilebileceğini belirtmişlerdir (169).

MARSDEN ve arkadaşları 36 psoriyazlı olguda yaptıkları çalışmada; 60 dakikalık %2, 30 dakikalık %4 ve 30 dakikalık %2, 30 dakikalık %4 ve 30 dakikalık %2' den (3 veya daha fazla gün aralıklarla) %4 ve daha sonra %8' e artan konsantrasyonlarda 3 şekilde antralin uygulamışlardır. Bu uygulamaları %0.05-%1 konsantrasyonda 24 saatlik antralin tedavisi ile karşılaştırmışlardır. 24 saatlik tedavi ile dakika tedavileri arasında klinik iyileşme süresinde belirgin bir fark saptamamışlardır. Antralin ile dakika tedavisi ile irritasyonda artış, boyama etkisinde azalma saptamışlardır. İrritasyonda artış olmasına rağmen hastalar dakika tedavisini tercih etmişlerdir. Dakika tedavisi daha kolay kullanılabilir olduğundan ve özellikle evde kullanılabildiğinden tercih edildiği bildirilmiştir (170).

HINDRYCKX ve arkadaşları 40 psoriyazlı olguda yaptıkları çalışmada %1-2 veya 3 konsantrasyonda antralin pomadı 10-30 dakika uygulamışlar, plak ve guttat tip olgularda tedavinin etkin olduğunu belirtmişlerdir (164).

RYATT ve arkadaşları Lassar patı içinde antralin ile 30 dakikalık ve 2 saatlik tedavileri Ingram rejimi ile karşılaştırmışlardır. Çalışma sonunda hem 30 dakikalık hem de 2 saatlik tedaviler psoriyazda etkili olarak bulunmuştur. 2 saatlik tedavi 30 dakikalık tedaviye göre daha etkin bulunmuş aynı zamanda Ingram rejimi kadar da etkili olduğu saptanmıştır. Lassar patı içinde 2 saatlik antralin tedavisinin Ingram rejimi kadar etkili olması yanında daha az boyamaya neden olması, Ingram rejimi

ve dakika tedavisinden daha az irritasyona neden olması gibi avantajları olduğunu belirtmişlerdir (162).

JONES ve arkadaşları plak tipi psoriyazlı olgularda klasik antralin tedavisi ile dakika tedavisini karşılaştırmışlar ikisi arasında istatistiksel olarak fark saptamamışlardır. Dakika tedavisi pratik olduğundan özellikle evde kullanılabilecek bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. DANALDSON ve CUNLIFFE yaptıkları çalışmada, %0.2-2 antralini, 30 dakika ile 3 saat arası kullanmakla iyileşme sağlandığını belirtmişler fakat bunu klasik antralin tedavisi ile karşılaştırmamışlardır. LOWE ise yaptığı çalışmada dakika tedavisi ile klasik tedavinin eşit oranda etkili olduğunu belirtmiştir (166).

MACDONALD ve arkadaşları kronik plak tipi psoriyazlı 18 olguda %2 antralin uygulaması ve ilacın hemen yıkanması ile 20 dakika sonra yıkanması arasında bir fark olup olmadığını araştırmışlardır. Sonuç olarak antralin uygulamasından bir kaç dakika sonra yıkamanın uygun olacağını ve etkinin bu şekilde yeterli olacağını belirtmişlerdir (171).

SCHWARZ ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 10 dakikalık antralin uygulama zamanının maksimum antipsoriyatik etki ile minimal yan etkiler oluşturduğunu belirtmişlerdir. 43 olguda uyguladıkları sağıltım sonunda 31 olguda tamamen, 2 olguda %90' dan fazla düzelme, 7 olguda da %90' dan az düzelme saptamışlardır (172).

Çalışmamızda etkin ve daha rahat uygulanabilmesi dolayısıyla antralin ile dakika tedavisi uygulanmıştır. Antralin lezyonlar üzerine en fazla %1 konsantrasyonda uygulandıktan 20 dakika sonra yıkanarak uzaklaştırılmıştır. Böylece maksimum etki minimum yan etki oranları sağlanmaya çalışılmıştır.

Antralinin kullanımındaki dezavantajları en aza indirebilmek için artmış konsantrasyonda ve azalmış temas süreli tedavi rejimleri daha yaygın hale gelmekte olup ayrıca antralinin değişik formülasyonları geliştirilmeye çalışılmaktadır. Antralinin bir derivativesi olan butyryl dithranol (butantrone)' un

boyama ve irritasyon etkisinin daha az olmakla birlikte antipsoriyatik etkisinin antraline eşdeğer olduğu gösterilmiştir (85, 161). MUSTAKALLIO ve arkadaşları, BRANDT ve arkadaşları, GÖRANSSON ve arkadaşları bunu destekleyen tespitlerde bulunmuşlardır (155, 173, 174). CHRISTENSEN ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada antralinin kristalize monogliseridlerle stabilize edildiği bir formül (Dithranol Biogram), anthralin, sodium laurylsulphate, cetanol, liquid paraffin içeren ex-tempore formül ile karşılaştırılmıştır. Dithranol-Biogram kristallerinin hidrobik kısımları antralin ile hidrofilik kısımları su fazı ile karşı karşıya olduğundan ve bu yolla su ile antralin arasındaki temas önlendiğinden oksidatif yıkım reaksiyonları daha az oluşmaktadır. Ayrıca bu formül hidrofilik özelliğinden dolayı suyla yıkandığında kolaylıkla deriden uzaklaştırılabilmektedir. 6 haftalık randomize tek kör sağ-sol hasta karşılaştırması olarak yapılan bu çalışma sonunda Dithranol-Biogram' ın ex-tempore formülü kadar etkili olduğu ve irritasyon etkisinin çok daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır (175). Yine CHRISTENSEN ve BROLUND tarafından yapılan bir diğer çalışmada antralinin kristalize monogliseridler tarafından stabilize edildiği yeni bir antralin formülü, ex-tempore formül, %1, %2 ve %3 antralin içeren klasik preparatlarla karşılaştırılmıştır. Tek kör sağ-sol karşılaştırmalı yapılan bu çalışma sonucunda yeni formül diğerlerine göre düşük dereceli irritasyon ve boyama özellikleri ve yüksek hasta uyumu nedeniyle hastane dışında da kullanılabilir bulunmuştur (176). Belkide bu formülün rölatif olarak etkilenmemiş epidermisten ayrılarak aktif maddeyi direkt olarak dermal infiltrata bıraktığı hipotezi kurulmuştur (177). Sonuç olarak ciddi yan etkileri bulunmayan antralinin kullanımını sınırlayan irritasyon ve boyanma etkisi azaltıldığı oranda kullanım şansı artacak ve belki de ciddi yan etkileri bulunan diğer psoriyaz ajanlarına göre daha öncelikli bir tercih seçeneği olabilecektir.

Antralinin etkinliği çeşitli çalışmalarda diğer antipsoriyatik ajanlarla karşılaştırılmıştır. MARKS ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kronik plak tipi psoriyaz olgularında Ingram yöntemine uygun olarak uyguladıkları antralin sağaltımı ile PUVA sağaltımını karşılaştırmışlardır. Antralin ile iyileşme süresini 20.4 ± 0.9 gün olarak saptarken PUVA ile 34.4 ± 1.8 gün olarak saptamışlardır. Bu çalışmada antralin ile sağaltım gören olgularda %18 oranında yanıt alınmazken, bu oran PUVA olgularında %9 olarak bildirilmiştir (178). ROGERS ve arkadaşları

224 psoriyaz olgusunda yaptıkları çalışma ile antralin ile PUVA sağaltımlarını karşılaştırmışlardır. PUVA ile olguların %91' inde ortalama 34 günde iyileşme gözlenirken, antralin ile olguların %82' sinde ortalama 20 günde klinik düzelme sağlamışlardır. Bu araştırmacılar antraline yanıtı olmayan bazı olguların PUVA ile iyileştiklerini, PUVA' nın daha hızlı, daha etkin bir yöntem olduğunu ve hastalar tarafından antraline göre daha fazla benimsendiğini belirtmişlerdir (179).

MARRIOTT ve MUNRO küçük bir psoriyazlı olgu grubunda antralin ile klobetazol 17 propiyonatın etkinliğini karşılaştırmışlardır. Çalışmada, klobetazol 17 propiyonat %0.05 pomad bazında, antralin %0.25 çinko ve salisilik asit patı (Lassar patı) içinde hazırlanmıştır. Çalışmada günde 2 kez vücudun sağ tarafına klobetazol 17 propiyonat, sol tarafına da antralin uygulanmıştır. Bu çalışma küçük bir grubu içerse de sonuçları yüksek derecede anlamlı bulunmuş, klobetazol 17 propiyonatın antralinden daha üstün olduğu bildirilmiştir (180).

BERTH-JONES ve arkadaşları antralin ve kalsipotriyol sağaltımlarını karşılaştırmışlardır. 478 olguyu içeren çok merkezli çalışmada olguların bir kısmına 50 µg/g kalsipotriyol pomad günde 2 defa uygulanırken, bir kısmına da günlük 30 dakikalık antralin krem uygulanmış ve olgular sağaltımın 2., 4., 8. haftalarında PAŞİ ile izlenmiştir. 8. hafta sonunda ortalama PAŞİ skoru antralin uygulanan grupta 9.1' den 4.7' ye düşerken, kalsipotriyol uygulanan grupla 9.4' den 3.4' e düşmüştür. 2 sağaltım yöntemi arasında kalsipotriyol lehine anlamlı olan bu fark sağaltımın 2. haftasından itibaren belirginleşmiştir ve 8. haftaya kadar devam etmiştir. Sonuçta etkinlik ve tolere edilebilirlik açısından kalsipotriyol daha üstün bulunmuştur (181). Yapılan bir diğer çalışmada kronik plak psoriyazlı 32 olguda kısa süreli antralin ile kalsipotriyol pomad karşılaştırılmıştır. 8 hafta olgular PAŞİ skoru ile değerlendirilmiş ve sonuçta her iki sağaltımda yanıt birbirine yakın bulunmuştur. Fakat kalsipotriyol uygulamasının antraline kıyasla daha kolay olduğu bildirilmiştir (182).

Antralin dakika tedavisi ile galvanoterapi ilk kez kliniğimizde uygulanan bir çalışma ile karşılaştırılmıştır. 20 olguya antralin, 20 olguya galvanoterapi uygulanmış 4

haftalık PAŞİ skorları değerlendirildiğinde antralin lehine oldukça anlamlı fark saptanmıştır (134).

Psoriyazlı olgularda antralinin çeşitli sağaltım yöntemleri ile kombine edildiği çalışmalar da mevcuttur. Antralin hemen hemen tüm antipsoriyotik tedavilerle kombine olarak uygulanabilmektedir.

Ham kömür katranı ile antralin kombinasyonu özellikle antralin irritasyonunu önlemesi bakımından yararlı bulunmuştur. Antralinin, kömür katranlı fototerapi ile kombinasyonu yıllardır psoriyaz sağaltım seçeneklerinden biri olarak bilinmektedir (156).

MORISON ve arkadaşları antralin ile kombine edilen PUVA ile iyileşmenin hızlandığını saptamışlardır. Ancak antralin + PUVA sağaltımının uygulama zorluğu nedeniyle hastalar tarafından tercih edilmediği bildirilmiştir (183). HINDSON ve arkadaşları kontrol grubu kullanmadıkları çalışmalarında, antralin ile dakika tedavisi uyguladıkları 20 hastaya UVA tedavisini eklemiş ve ortalama iyileşme süresini 14 gün olarak saptamışlardır (165). RESHAD ve arkadaşları ise kontrol grubu kullanarak yaptıkları çalışmada 10 olguda UVA ile antralin dakika tedavisini kombine olarak uygulamışlar ve antralin tedavisi ile karşılaştırmışlardır. Sonuçta antralin ile dakika tedavisine UVA eklemenin ek bir yarar sağlamadığını bildirmişlerdir (184).

Kortikoidlerle antralin kombinasyonu da kullanılmıştır. SEVILLE ve arkadaşları çalışmalarında antralin ile betametazon valerati kombine olarak uygulamışlardır. Kombine grupta iyileşme süresi 3.4 hafta bulunurken antralin grubunda 4 hafta olarak saptanmıştır. Fakat kombine grupta relaps süresi 5.3 hafta olarak saptanırken, antralin grubunda 27.9 hafta olarak saptanmıştır (185). GRATTAN ve arkadaşları 24 olguda antralin ile antralin ve fluocinonide kombine sağaltımını karşılaştırmışlardır. Her iki grupta tedavi sürelerinde bir fark saptamamışlardır (186). MONK ve arkadaşları 79 psoriyazlı olguda kömür katranı banyosu, UVB ve Lassar patı içinde antralin veya %0.025 klobetazol 17 propiyonat içinde antralin uygulayarak sağaltım etkinliklerini karşılaştırmışlardır. Olguların klobetazol ve

antralin kombinasyonu ile anlamlı olarak daha hızlı iyileşme gösterdikleri sonucuna varmışlardır. Bu sonucun, farelerde antralin ile klobetazol propiyonat kombinasyonunun, sadece antralin uygulananından daha fazla epidermal DNA sentez inhibisyonuna yol açtığı yolundaki laboratuvar bulgularını desteklediğini bildirmişlerdir (187).

Antralin ve glavanoterapi kombinasyonu ilk kez kliniğimizde uygulanan bir kombinasyondur. Bu çalışmada 20 hastaya uygulanan antralin ile dakika tedavisi 20 hastaya uygulanan antralin ve galvanoterapi kombinasyonu ile PAŞİ izlemi yapılarak karşılaştırılmıştır. 4 haftalık izlem sonunda, PAŞİ skorlarında kombine sağaltımda antralin grubuna göre daha fazla gerileme saptanmış fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 1993 yılında FETİL' in yaptığı bu çalışmada 20 olguya bizim çalışmamızda olduğu şekilde antralin uygulanmış ve ayrıca 10-40 mA arasında galvanik akım verilmiştir (135). Antralin + galvanoterapi uygulanan grupla antralin + UVB kombinasyonu uygulanan olguların klinik tipleri aynıdır ve başlangıç PAŞİ skorları birbirine çok yakındır. Antralin + galvanoterapi uygulanan grupta başlangıç ortalama PAŞİ skoru 10.9, 1. hafta 4.2, 2. hafta 2.4, 3. hafta 1.1, 4. hafta 0.6 olarak tespit edilmiştir (135). Bu çalışmada ise sağaltım öncesi ortalama PAŞİ skoru 11.1, 1. hafta 5.0, 2. hafta 3.4, 3. hafta 1.7, 4. hafta 1.3, 5. hafta 0.9, 6. hafta 0.6, 7. hafta 0.4, 8. hafta 0.4 olarak saptanmıştır. PAŞİ skorları karşılaştırıldığında antralin + galvanoterapi kombine sağaltımı daha etkili gibi görülsede arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Bu çalışmada yıllardır etkin ve güvenilir bir yöntem olan antralin ile UVB kombine olarak kullanılmış ve bu kombinasyonun etkinliği tek başına antralin sağaltım etkinliği ile karşılaştırılmıştır.

Fototerapi iyonize olmayan elektromanyetik radyasyonun terapötik amaçlı kullanımınıdır. Bu terim çoğunlukla UVB tedavisini tanımlamaktadır. UVB' nin etkinliği 1970' li yıllarda çeşitli çalışmaların yayınlanmasına kadar tam anlamıyla açıklığa kavuşmamıştır. Bu bildiriler UVB' nin hafif eritematojenik dozlarının psoriyaz sağaltımında etkili olabileceğini göstermiştir (114).

Psoriyaz sađaltımında UVB' nin etki řekli bilinmemektedir. UVB' nin DNA sentezinde azalmaya yol aarak etkili olduđu dűřünűlmektedir (114, 118, 188, 189). Yapılan alıřmalarla UVB' nin DNA, RNA ve protein sentezinde geęici bir azalmaya yol aadıđı tespit edilmiřtir. UVB' nin ayrıca sitotoksik olduđu da gűsterilmiř ve bu durum UVB sađaltımı sonrasında hasarlanmıř keratinositler olan diskeratotik hűcrelerin varlıđı ile kanıtlanmıřtır (114). UVB irradyasyonun ęeřitli immun cevapları deđiřtirdiđi gűsterilmiřtir ve bu etkilerin ęođu supresif bir dođadadır (114, 189, 190). Yapılan bir alıřmada UVB sađaltımı alan bireylerin immunolojik toleransın bir belirleyicisi olarak kullanılan temas duyarlılařtırıcı dinitroklorobenzene (DNCB) cevapsızlıkları olup olmadıđı arařtırılmıřtır. Sađaltım almayan hastaların %100' űnű duyarlılařtıran DNBCB dozuyla, UVB ile sađaltım gűren hastaların 29' unun sadece 9' unda duyarlanma meydana gelmiřtir. UVB terapisi sırasında duyarlılařması bařarısız olan hastaların sonraki duyarlılařtırılmalarında ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir bozulma gűzlenmiřtir. Sonuę olarak bu alıřmada UVB terapisi sırasında antigenlere maruz kalan bireylerde gűrűlen geęici cevapsızlıđın immunolojik toleransa bađlı olmadıđı tespit edilmiřtir (191). Fototerapinin limfosit ve polimorfonukleer lűkositler ile lűkotrien ve prostoglandinler gibi mediyatűrler űzerine etkileri vardır. Son alıřmalarda immun sistem komponentlerinin etkilendiđi, limfosit ve Langerhans hűcre fonksiyonlarında azalma olduđu gűsterilmiřtir (114, 118, 192). Son zamanlarda UVB' nin vitamin D sentezini indűklediđi ve bu řekilde de etkili olduđu belirtilmektedir (189, 193-195). GUILHOU ve arkadaşlarının yaptıđı alıřmada fototerapi űncesi ve sonrasında 20 psoriyazlı hastada ve 15 kontrol bireyinde 25 hidroksi vitamin D, 24,25 dihidroksivitamin D ve 1,25 dihidroksi vitamin D seviyeleri incelenmiřtir. Fototerapi sonrasında kontrol grubunda ve psoriyazlı hastalarda 25 hidroksi vitamin ve 24,25 dihidroksi vitamin D, UVB ile dramatik řekilde yűkselmiř, 1,25 dihidroksi vitamin D psoriyazlı hastalarda űnemli derecede yűkselmiř olarak saptanmıřtır. 1,25 dihidroksi vitamin D psoriyazda etkili bir tedavi olarak belirtildiđinden UV' nin indűklediđi 1,25 dihidroksi vitamin D' deki bu artıř fototerapinin faydalı bir etkisi olarak deđerlendirilmiřtir (195). PRYSTOWSKY ve arkadaşlarının yaptıđı alıřmada oral placebo veya kalsitriyol (0.5-2 mg/gűn) alan hastalar, UVB' ye maruz bırakılmıř ve serum 25 hidroksi vitamin D seviyelerinde her iki grupta da anlamlı artıř saptanmıřtır. Bu durumun fototerapi ile birlikte oral

kalsitriyol verilmesinin psoriyaz sağaltımında ek yarar sağlamamasını açıklayabileceği belirtilmiştir (194).

UVB terapisi için hiç bir mutlak kontrendikasyon yoktur. Fakat 12 yaşın altında olanlara, hamilelere ve emziren annelere, lupus eritematosus ve başka bağ dokusu hastalıkları olanlara, premalign ve malign deri tumoru öyküsü olanlara, epilepsi, kalp yetmezliği ve fotosensitivite öyküsü olanlara, daha önceden iyonize radyasyon tedavisi almış veya arsenik teması öyküsü olanlara ve tedaviye uyum gösteremeyeceği düşünölen bireylere uygulanmamalıdır. UVB yukarıda belirtilen durumlar olmadığı sürece hem erişkinlerde hem adölesanlarda kullanılabilir. Daha genç olan çocuklarda eğer lezyonlar topikal tedaviye cevap vermiyorsa ve önemli fiziksel veya duygusal strese yol açıyorsa uygulanabilir (114).

UVB için etki spektrumu ortalama 290 ile 320 nm dalga boyları arasında bildirilmektedir (189). Psoriyaz sağaltımında etki spektrumunu belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Etki spektrumu, her bir dalga boyunda belirli biyolojik cevap üretimindeki randıman oranı olarak tanımlanabilir. Bu şekilde psoriyaz sağaltımında en etkili dalga boyu belirlenebilmektedir (114).

FISHER 1976' da psoriyaz sağaltımında değişik dalga boylarını (313 nm, 334 + 365 nm, 365 nm ve 405nm) alışmıştır. En etkili dalga boyu 313 nm olarak belirlenmiştir (196). Daha sonra bir grup araştırmacı psoriyaz sağaltımındaki etki spektrumunu belirlemek amacıyla 254, 280, 290, 296, 300, 304 ve 313 nm dalga boylarında çalışarak bunu eritemin etki spektrumu ile karşılaştırmışlardır. Sonuçta 290 nm' den düşük dalga boylarının fototoksik olduğunu ve psoriyaz sağaltımında etkili olmadığını tespit etmişlerdir. 296 ile 313 nm arasındaki dalga boylarının psoriyaz sağaltımında etkili olduğu ve en iyi sonuçların suberitematojenik dozlarla 313 nm' de elde edildiği bildirilmiştir (114). Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda daha kısa ve daha eritematojenik dalga boylarını içermeyen, hemen hemen 311±3 nm' de pik yapan bir dar band emisyonu olan dar band UVB (NBUVB) floresan tüpü geliştirilmiştir (197).

KARVONEN ve arkadaşları 1989' da bildirdikleri çalışmalarında Ingram rejimi ile birlikte dar band UVB lambası ile geniş band UVB lambasını karşılaştırmışlar ve 311 nm dar band UVB lambasının geniş band UVB lambasından daha etkili olduğunu belirtmişlerdir (198). LARKÖ tarafından yapılan bir diğer çalışmada dar band UVB ile geniş band UVB randomize sağ-sol çift kör çalışma ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta dar band UVB' nin terapotik etkisi geniş band UVB' ye göre daha yüksek bulunmuştur (199). STORBECK ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kontrollü yarım vücut karşılaştırması ile 23 hastanın vücudunun bir yarısını dar band UVB ile diğer yarısını ise geniş band UVB ile tedavi etmişlerdir. Sonuçta dar band UVB' nin geniş band UVB' den önemli derecede daha etkili olduğunu tespit etmişlerdir (200). Bu konuda yapılan pek çok çalışma gözden geçirildiğinde dar band UVB tedavisi geniş band UVB' ye göre psoriyaz sağaltımında daha etkili olarak değerlendirilmektedir (201).

UVB ile başarılı bir tedavi için doğru doz ile başlamak önemlidir. Dozu çok düşük tutmak daha uzun tedavi gerektirdiği gibi terapotik etkiden ziyade derinin bronzlaşmasına ve fototoleransına neden olur. Çok yüksek doz ise fototoksite ve KÖBNER reaksiyonu ile sonuçlanabilir. UVB ile başlangıç dozunu belirlemek için deri tipi ve minimal eritem dozu (MED) tespiti kullanılabilmektedir (114).

Deri tipine göre başlangıç dozu şu şekilde ayarlanmaktadır. Deri tipi tayini, güneşe maruz kalmanın arkasından yanma ve bronzlaşma hikayesine bağlı ampirik bir metoddur. Tespit edilen deri tipine uygun başlangıç dozları mevcut olup deri tipi tayininden sonra bu dozlarda tedaviye başlanır. Bu yöntemle zaman kaybı olmaksızın kolay bir şekilde sağaltım başlanabilmesine rağmen, yanma ve bronzlaşma hikayelerine göre hiçbir deri tipine sokulamayan olgular mevcuttur ve yapılan çalışmalarla UVB eritem cevaplarının deri tipine göre tahmin edilemeyeceği gösterilmiştir (114). COX ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada deri tiplerine göre eritem dozlarının çok geniş varyasyon gösterdiği tespit edilmiştir (202).

Minimal eritem dozu (MED) tayini, deride belirlenmiş küçük alanlara bir seri artan UVB dozları verilip, 24 saat sonra değerlendirilerek yapılır. Test için vücudun

genellikle ışıktan korunmuş alanları tercih edilir. Bu metodun avantajı zaman kaybına neden olmasına rağmen hastaya en uygun, en etkili başlangıç dozunun tespitine olanak vermesidir (114).

MED tayininden sonra tespit edilen dozun %50 ile %70 oranında UVB terapisi başlanır (115-117, 143). Eğer bir hasta bir veya daha fazla tedaviyi kaçırırsa doz son verilen doza veya son doza yakın verilmiş olan doza göre ayarlanmalıdır. Eğer tedavi 2 haftadan daha fazla durursa doz en az %50 oranında azaltılmalıdır (114).

UVB terapisi haftada 3 ile 7 seans şeklinde uygulabilmektedir (5, 118, 188). Hastalar normalde haftada 3 veya 5 kez tedavi edilirler. Tedavinin daha sık uygulanması UVB' ye maruz kalma sonrası hızla bronzlaşan hastalarda daha iyi terapotik yanıtı neden olur. Bazı olgularda haftada 2 seans ile tedavi programları da bildirilmiş olmasına rağmen yüksek deri tipi gösteren olgularda UVB' yi takiben meydana gelen bronzlaşma haftada 2 seans tedaviyi yetersiz kılmaktadır (114).

Fototerapinin akut yan etkileri arasında inflamasyon belirtileri olan kızarıklık, şişlik, ısı artışı ve ağrı sayılabilir. Kronik etkileri ise kronik güneş ışını etkileri ile aynı olup deri karsinomu ve aktinik dejenerasyon gelişimidir (118). UVB tedavisi eğitilmiş personel tarafından uygulandığı zaman, az sayıda akut yan etki ortaya çıkmakta olup akut yan etkiler genellikle MED' unun aşılması sonucu ortaya çıkmaktadır. Dikkatli bir dozimetre ve her tedavi öncesi hastanın değerlendirilmesi bu problemi büyük oranda ortadan kaldırmaktadır. Bazı durumlarda artmış duyarlılık hastanın aldığı bazı ilaçların neden olduğu fototoksite sonucu geliştiğinden fototerapiye başlamadan önce hastada ilaç alımı öyküsünü almak önemlidir. UVB' de doz aşımaları özellikle makinenin fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda çok kolay olduğundan kazaları önlemek açısından makinenin düzenli bakımı çok önemlidir. Akut yan etkiyle oluşan fototoksik reaksiyon sırasında histaminleri, prostoglandinleri ve sitokinleri içeren çeşitli mediyatörler salınır. Bu durumda sağaltım amacıyla soğuk uygulamalar, aspirin, indometazin ve prostoglandin inhibitörleri kullanılabilmektedir. Reaksiyon gerilerken yerinde hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon bırakabilmektedir (114). Çalışma sırasında 4 hastada

hafif eritemle giden reaksiyonlara rastlanmışsa da hiç bir hastamızda sağaltımı sonlandıracak boyutta bir reaksiyon izlenmemiştir.

Tedavi sırasında gözler korunmaz ise okuler yanıklar UVB' nin indüklediği konjunktivit ve keratite yol açabilmektedir (114). Çalışmamız sırasında hastaların her seansta gözleri korunduğundan bu tip bir yan etkiye rastlanmamıştır. Bazı hastalar tedavi başlangıcından bir süre sonra kaşıntı tarif edilebilmektedirler. Bu durumun kesin nedeni bilinmemekle birlikte deri kuruluğu veya subklinik fototoksik reaksiyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Tedavinin geçici olarak durdurulması çoğunlukla bu problemi çözmektedir (114). Çalışmamızda da 8 olguda kaşıntı yakınması gelişmesine rağmen tedaviyi durduracak şiddette pruritus hiç bir hastamızda gözlenmemiştir.

UVB' nin kronik etkileri arasında aktinik dejenerasyon ve artmış karsinogenez riski bulunmaktadır (114, 118, 189). UVB irradyasyonunun fotokarsinogenez yol açabilecek primidin dimerlerini ürettiği gösterilmiştir. Fotokarsinogenez için olan etki spektrumu UV eritemi ile paralellik gösterebilir özellikle eritematojenik dozlarda ultraviyole radyasyona tekrar tekrar maruz kalmalar da teorik olarak riski arttırmaktadır (114). UV irradyasyonu deri bağ dokusunda kollagen dejenerasyonu ve anormal elastosis gibi belirgin değişikliklerle sonuçlanır. UV ile aktinik hasarın mekanizmasını belirlemek için yapılan bir çalışmada hem UVB hem de PUVA terapisinin derideki jelatinazların seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca şiddetli aktinik hasarı olan deri örneklerinde jelatinaz mRNA' larının bol miktarda bulunması jelatinazların ışık hasarına yol açtığını düşündürmektedir (203). Şu ana kadar yapılan yayınlarda UVB terapisi sonrası yıllarca izlenen hastalarda deri kanseri riskinde artış olduğunu bildiren yayınların yanı sıra böyle bir risk olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (114). Genel olarak UVB fototerapisinin deri kanserine yol açtığı şeklinde teorik bir risk bulunmaktadır ve bu risk büyük ihtimalle çok küçüktür (204).

Teorik olarak dar band UVB lambalarının konvansiyonel geniş band UVB lambalarından daha güvenli olduğu kabul edilmektedir. Çünkü 290-300 nm dalga boylarında çok az radyasyon yaymaktadırlar. Fareler üzerinde yapılan çalışmada

dar band UVB' nin geniş band UVB' den daha az karsinojenik olduğu gösterilmiştir. Fakat dar band UVB' nin insanlarda uzun dönemdeki güvenliği hakkında hiçbir bilgi yoktur (114, 198, 200).

UVB' de tedaviyi sonlandırmak için iyileşme kriteri olarak, başlangıç lezyonlarının %95' inin temizlenmesi veya tüm vücut alanlarında psoriyaz lezyonlarının %5' inin kalması kabul edilmektedir. Psoriyazda iyileşme 25-30 seanstan sonra beklenmelidir. Kronik plak tipi ve guttat psoriyazis UVB tedavisine genellikle iyi cevap verir. Bu tiplerde %80-90' lık bir cevap oranı beklenmektedir. UVB pustular veya eritrodermik formlarda ise başarılı bulunmamıştır (114).

Topikal preparatlar UVB' yi bloke edebilecekleri düşünölmeksizin bazen fototerapi öncesi kullanılmaktadırlar. Topikal preparatların UVB' yi bloke edebilme yeteneklerini ölçmek amacıyla yapılan çalışmalar bu konuda daha dikkatli olunmasının gerekliliğini vurgulamaktadır. LEBWOHL ve arkadaşları mineral yağı, şeffaf likit yumuşatıcı, %5' lik saf kömür katranı, %6' lık salisilik asit, yumuşatıcı kremler ve vazelin uygulanmış olgulara minimal eritem doz testi uyguladıkları çalışmalarında film kaplı preparatlardan UVB' nin geçişini ölçmüşlerdir. Katran ve salisilik asit uygulamasının UVB' yi bloke ettiğini, vazelin ve yumuşatıcı kremlerin UVB' nin geçişini azalttığını, mineral yağ ve şeffaf likit yumuşatıcının UVB' nin geçişini ve eritematojenitesini önemli bir şekilde etkilemediğini tespit etmişlerdir. Bu sonuçlarla mineral yağ ve şeffaf likit yumuşatıcının fototerapi öncesi kullanılabileceğini, fototerapi öncesinde temizlenmezse katran, salisilik asit, vazelin ve yumuşatıcı krem içeren preparatların UVB' yi bloke edebileceğini ve psoriyaz tedavisinde etkinliği azaltılabileceğini bildirmişlerdir (205). Psoriyazın topikal tedavisinde geniş bir kullanım alanı bulan salisilik asitin UVB emilimini etkileyip etkilemediğini araştırmak için yapılan prospektif, randomize, çift kör, sağ sol karşılaştırmalı bir diğerk çalışma UVB' ye maruz kalmadan hemen önce uygulanan salisilik asitin belirgin bir filtre etkisi olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda salisilik asitin psoriyazda temizlenme oranını önemli derecede azalttığını gösterilmiştir (142). BERNE ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 43 olguya vücudun bir yarısına UVB' ye maruz kalmadan önce yağlı bir baz (su içinde yağ içeren) uygulanırken diğerk vücut yarısına sadece UVB uygulanmıştır. Yumuşatıcı

uygulanan taraftaki vücut yarısında iyileşmenin daha çabuk olduğu tespit edilmiş ve uygun bir yağlı bazla yapılan ön tedavinin daha kısa tedavi periyotlarıyla sonuçlanabileceği bildirilmiştir (206).

Çalışmamızda UVB terapisi alan 20 olguda da antralin ve değişik konsantrasyonlarda salisilik asitli vazelin kullanılmıştır. Fakat tedaviye gün içinde UVB ile başlanmış UVB sonrasında antralin ve daha sonra salisilik asitli vazelin kullanılmıştır. UVB öncesi topikal uygulama yapılmamasına dikkat edilmiştir.

UVB' ye psoralen eklenmesinin UVB etkinliğini arttırdığı belirtilmektedir (114). SAKUNTABHAI ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada psoriyazlı 10 olguda bir önkol dar band UVB ile tedavi edilirken diğeri psoralen ve dar band UVB ile haftada 2 seans şeklinde tedavi edilmiştir. Çalışmayı tamamlayan 9 hastadan 8' inde psoralen + dar band UVB ile tedavi edilmiş koldaki psoriyaz lezyonları sadece dar band UVB ile tedavi edilmiş koldaki lezyonlardan daha önce temizlenmiştir. Sonuçta UVB' ye psoralen eklenmesi etkili bulunmuştur (207). Yapılan bir diğer yarım taraflı karşılaştırma çalışmasında da dar band UVB' nin etkisinin psoralen kullanımı ile arttığı bildirilmiştir (208).

UVB yapılan çeşitli çalışmalarla PUVA ile karşılaştırılmıştır. UVB' nin psoriyaz sağaltımında PUVA kadar etkin olduğu bildirilmiştir. UVB, PUVA gibi sistemik ajan kullanımı gerektirmemektedir. Son zamanlarda PUVA' nın uzun dönemdeki güvenilirliği ile ilgili şüpheler 8-MOP ile oluşan bulantı ve gözlük kullanımının verdiği zorluk UVB tedavisine önem kazandırmıştır (5, 118). VAN WEELDEN ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda 311-312 nm dalga boyundaki UVB' nin PUVA kadar etkili olduğunu, ayrıca daha rahat ve muhtemelen daha az karsinogen olduğunu bildirmişlerdir (143). BOER ve arkadaşları ise gövdenin %50' sinden azı tutulan hastalarda UVB ve PUVA tedavisi arasında fark saptamamalarına rağmen %50' den fazla tutulma olan hastalarda PUVA' nın UVB' ye göre daha etkili olduğunu saptamışlardır (209). BERKER ve arkadaşları psoralen UVB ile psoralen UVA tedavisini karşılaştırdıklarında gerek etkinlik gerekse iyileşme için gerekli seans sayısı açısından iki tedavi arasında hiç bir farklılık saptamamışlardır (210). ORTEL ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da

benzer şekilde psoralen + dar band UVB ile psoralen + UVA arasında etkinlik açısından bir fark saptanmamıştır (208).

Psoriyaz sağaltımında etkinliği arttırmak yan etkileri azaltmak amacıyla UVB diğer sağaltım yöntemleriyle kombine yada dönüşümlü olarakta kullanılmıştır.

WEINSTEIN ve WHITE orta şiddette ve ağır psoriyaz olgularında en etkili dört sağaltım seçeneğinin PUVA, UVB + katran, metotreksat ve etretinat olduğundan hareketle, topikal ajanlarla kontrol edilemeyen yaygın psoriyazda bu dört sağaltım seçeneğinin dönüşümlü olarak kullanılmasını önermektedirler. Araştırmacılar, etkinlikleri yanında ciddi kronik yan etkileri de olabilen bu farklı ajanların istenmeyen etkilerinin farklı sistemler üzerinden olduğunu, yalnızca bir sağaltım yönteminin seçilerek uzun süre kullanımı sonucunda bu yan etkiler ortaya çıkabileceken dört seçeneğin sırasıyla, daha kısa sürelerde kullanımı ile etkili bir sağaltım yapılırken kronik yan etkilerden de kaçınılabileceğini öne sürmektedirler. PUVA yada UVB ile başlanan sağaltımın bir sonraki ekzaserbasyonda metotreksat ile sürdürülmesi, bir sonraki seçeneğin ilk adımda kullanılmamış olan UVB yada PUVA olması, dördüncü basamakta etretinatın denenmesi ve daha sonra ilk uygulanan yöneme dönülerek sağaltımın devamını önermektedirler (211). Ancak bu dönüşümlü sağaltım uygulaması uzun vadede psoriyatik hastaları olası tüm toksik etkilere maruz bırakabileceğinden, hasta için en uygun olan bir yöntemin seçilerek tekrar tekrar kullanılmasından daha da riskli olabileceği de düşünülebilir.

Psoriyazis tedavisinde UVB fototerapisinin genel olarak etkili olduğu kanıtlanmıştır fakat uzun süreli yan etkilerinin olabileceği akılda tutulmalıdır. Psoriyaz tedavisinde gerekli UVB' ye maruz kalma sayısını azaltmak yada remisyon süresini uzatmak açısından, çok sayıda araştırmacı UVB' yi çok çeşitli ajanların ilavesi ile kombine kullanma yolunu seçmişlerdir.

UVB tedavisi kümülatif dozu azaltmak amacı ile PUVA, antralin, kortikoidler, kalsipotriyol, metotreksat ve retinoidlerle kombine olarak kullanılmıştır. Bu tedavi yöntemlerinin bir çoğu uzun süreli kullanıldığında toksik etkilere sahip olmakla birlikte toksik etki mekanizmaları farklı olduğundan kombine kullanımları herbirinin

total dozunu azaltarak toksik etkiyi azaltabileceği, bu şekilde de kombine tedavilerin uzun süreli yan etkilerin azalması sonucunu doğurabileceği düşünülmektedir (118, 156).

MOMTAZ ve arkadaşları 1980' de haftada 3 seans PUVA + UVB uyguladıkları 42 psoriyaz olgusunda ortalama 11.3 seansta lezyonların kaybolduğunu gözlemlemişlerdir. İyileşme için gereken toplam UVA dozunun PUVA uygulanan hastalar için gerekenin yarısı, UVB dozunun ise yalnızca fototerapi gören hastalarınkinin %20' si olduğu tespit edilmiştir. Kronik kümülatif yan etkileri henüz bilinmemekle beraber PUVA + UVB kombine sağaltımının özellikle dirençli ve şiddetli olgularda tercih edilebileceği vurgulanmıştır (212).

PAUL ve arkadaşları 3 haftalık metotreksat uygulamasını izleyen UVB + metotreksat sağaltımı ile 26 psoriyaz olgusunda ortalama 7 haftada, 12 fototerapi seansı sonrasında tam iyileşme elde etmişler ve toplam metotreksat dozu ile UVB dozunda yarıya yakın azalma olduğunu bildirmişlerdir (213).

UVB' nin aromatik retinoidlerle kombine kullanımı ile toplam ışın dozu ve sağaltım süresinde azalma sağlanmıştır. ORFANOS ve arkadaşları UVB ve etretinat uyguladıkları 23 olguda 22.9 fototerapi seansı sonunda iyileşme sağlarken yalnızca UVB sağaltımı gören kontrol grubunda iyileşme için ortalama 26 seansa gerek duyulduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca UVB + etretinat uygulanan grupta uygulanan kümülatif dozun sadece UVB uygulanan gruba göre belirgin azalma gösterdiğini de ifade etmişlerdir (214). GREEN ve arkadaşları 45 olguda UVB, etretinat + UVB ve etretinat + PUVA' nın etkinliğini ve relaps oranlarını karşılaştırmışlardır. Sonuçta etretinat + PUVA tedavisinin %100 iyileşme oranı ile en etkili olduğunu göstermişlerdir. UVB monoterapisinde %80 başarı oranı tespit edilirken etretinat + PUVA kombine sağaltımı ile karşılaştırıldığında relaps oranı UVB monoterapisinde daha az belirlenmiştir. Etretinat + UVB grubunda başarı oranı %93 bildirilirken total irradyasyon dozunda 1/3 oranında azalma tespit edilmiştir. Fakat UVB + etretinat sağaltımında relaps oranı UVB monoterapisine göre daha yüksek saptanmıştır (117).

Oral retinoid etretinat UVB ile kombine edildiğinde etkili bir ajan olmasına rağmen yağ dokusunda depolandığından yarı ömrünün uzun olması gibi bir dezavantajı vardır. Etretinatın başlıca metaboliti olan asitretin ise benzer antipsoriyatik etkiye sahip olmakla beraber yağ dokusunda depolanmadığından daha kısa yarılanma ömrüne sahiptir (215, 216). IEST ve arkadaşları UVB, asitretin, UVB + asitretin tedavilerini karşılaştırmışlardır. UVB + asitretin grubunda tedavi için 19.3, UVB grubunda 24.9 seans tedavi gerekmiş ve asitretin + UVB grubunda kullanılan kümülatif UVB dozu UVB grubuna göre daha az bulunmuştur. Ayrıca asitretin + UVB grubunda sadece asitretin kullanılan gruba göre iyileşme oranı daha fazla bulunmuştur (216). RUZICKA ve arkadaşları 82 olguda asitretin + UVB kombinasyonunu plasebo + UVB kombinasyonu ile karşılaştırmışlardır. Sonuçta UVB + asitretin kombine sağaltımının kümülatif UVB dozunu azalttığını ve daha etkili olduğunu tespit etmişlerdir (217). LOWE ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada benzer sonuçlara ulaşmışlar, plasebo + UVB veya tek başına asitretin ile tedavi edilen hastalara göre asitretin + UVB ile yapılan tedaviyle, daha az sayıda ve daha az kümülatif dozda UVB ile hastaların çok büyük bir kısmında iyileşme tespit etmişlerdir (218).

UVB ile en sık kombine edilen ajanlardan biri katrandır. Katran tek başına kullanıldığında da terapotik etkili olmasına rağmen ultraviyole ile birlikte kullanıldığında additif etkisinin olacağı ve UVB dozunun azaltılmasını sağlayacağı bildirilmiştir (118). İlk kez 1925' te ham kömür katranı ile UV radyasyonu birlikte uygulayan GOECKERMAN' ın ismiyle de bilinen bu yöntem halen pek çok merkezde kullanım alanı bulmaktadır (80). GOECKERMAN' ın ham katran kömürü ile ultraviyole kombine tedavisinin başarısına ilişkin yayınlarından sonra bu yöntemdeki esas önemli kompenent ne olduğu konusunda fikir farklılıkları oluşmuştur (219). LOWE ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonunda suberitemojenik UVB ile kombine edilen kömür katranının, UVB maruziyetini azaltan pratik bir alternatif olduğunu bildirmişlerdir (220). Yapılan pek çok çalışmada ise UVB' ye katran eklenmesinin ek bir kazanç sağlamadığı bildirilmiştir. LE VINE ve arkadaşları ultraviyole ile kombine edilen vazelinin, ultraviyole ile kombine edilen katran kadar etkili olduğunu göstermişlerdir. BELSITO ve arkadaşları psoriyazlı 17 olgu üzerindeki çalışmalarında, hastaların bir yarısına

vazelin bazı içinde %5 ham kömür katranı, diğer yarısına ise sadece vazelin bazı uygulamışlar ve her iki gruba da ultraviyole vermişlerdir. Ultraviyole ile kombine edilen gerek katran gerekse vazelin eşit etkiye bulunmuşlardır (219). EELLS ve arkadaşları da yaptıkları çalışmalarında benzer sonuca ulaşmışlardır. Vücudun bir yarısına %2' lik saf kömür katranı ve diğer yarısına baz pomad kullanan olgulara UVB uygulanmış ve sonuçta UVB + katran uygulanan taraf ile diğer taraf arasında fark saptanmamıştır (221).

Topikal kortikoidler sıklıkla UVB tedavisi ile kombine olarak da kullanılmış olmasına rağmen UVB' ye olan terapötik cevabı arttırdığına dair fikir birliği oluşmamıştır. Çalışmaların çoğunda topikal kortikoidlerle UVB kombinasyonu sonucunda psoriyazda daha hızlı iyileşme olduğu gösterilmiş fakat kullanılan kümülatif UVB dozunda ve tam iyileşme süresinde bir değişiklik gözlenmemiştir. Bazı çalışmalarda kombinasyonla daha hızlı relaps olduğu gösterilirken diğerlerinde remisyonun uzadığı gösterilmiştir. PETROZZI orta etkili ve güçlü topikal kortikoidler ile UV ışınını kombine ettiği çalışmasında kombinasyonun UV ışınının etkisini arttırmadığını bildirmiştir. LARKO ve arkadaşları yaptıkları çift kör çalışmada klobetazol 17 propiyonatı UVB ile kombine etmişlerdir. 20 hastaya klobetazol 17 propiyonat + UVB, 23 hastaya baz krem + UVB ve 26 hastaya da sadece klobetazol 17 propiyonat uygulamışlardır. Klobetazol 17 propiyonat ve UVB kombine sağaltımı uygulanan grupta hızlı bir gerileme gözlenmiş ancak iyileşen olguların oranında ve iyileşme süresinde diğer gruplarla anlamlı bir fark saptanmamıştır. Klobetazol 17 propiyonat uygulanan grupta baz krem ve UVB uygulanan gruba göre daha hızlı bir gerileme gözlenmiş, ancak iyileşen hastaların yüzdesi daha düşük ve tekrarlama süresi daha kısa olarak tespit edilmiştir (222, 223). DOVER ve arkadaşları çift kör plasebo kontrollü çalışmalarında UVB tedavisine topikal kortikoid eklemesinin etkisini araştırmışlardır. Sonuçta her ne kadar topikal kortikoid ile tedavi edilen grupta hafif de olsa daha hızlı bir cevabın çıkmasına yönelik bir eğilim saptasalarda, hastalar arasında tedaviye cevap, tedavi sayısı ve iyileşme oluşturacak kümülatif UVB dozu açısından anlamlı bir fark saptamamışlardır. Fakat topikal kortikoid ile tedavi edilen gruptaki hastalarda kontrol grubuna göre daha uzun bir remisyon süresi elde etmişlerdir (224).

Son yıllarda UVB' nin kalsipotriyol ile kombine edildiği ve bu kombinasyonun başarılı olduğunu bildiren çalışmalarda bildirilmiştir. KRAGBALLE' nin gerçekleştirdiği 20 psoriyaz olgusunu kapsayan bir çalışmada, olguların vücudunun bir tarafındaki lezyonlara günde 2 kez kalsipotriyol pomad uygulanırken, diğer tarafına minimal eritem dozunun %50' si ile başlanan ve deri tipine göre arttırılan dozlarda haftada 3 seans UVB ışınlaması ile birlikte kalsipotriyol uygulanmıştır. 8 haftalık sağaltım sonucunda, sadece kalsipotriyol uygulanan olguların %83' ünde belirgin ve tamamen iyileşme gözlenirken, bu oran UVB ile kombine uygulanan olgularda %89 olarak saptanmıştır ve topikal kalsipotriyole UVB eklenmesinin antipsoriyatik etkiyi arttırabileceği sonucuna varılmıştır (225). KOKELJ ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği UVB ile UVB + kalsipotriyol kombine sağaltımının 19 psoriyaz olgusunda karşılaştırıldığı çalışmada UVB uygulanan olgulara, tek bir bölgedeki lezyona ek olarak kalsipotriyol pomad uygulanmış ve simetrik lezyonlar karşılaştırılmıştır. Dört haftalık sağaltım sonrasında, kombine sağaltım uygulanan olguların %89' unda daha belirgin gerileme gözlemlendiği bildirilmiştir (226).

INGRAM 1953' de katran kömürü banyosunu takiben ultraviyole tedavisi ve antralin uygulamasında oluşan kombine bir sağaltım yöntemi önermiştir (1, 2, 4, 5, 83). INGRAM yönteminin üç komponentinin değeri BOWERS ve arkadaşları tarafından incelenmiştir. Çalışmalarında psoriyatik hastaları antralin veya antralin + katran kombinasyonu, antralin veya antralin + ultraviyole kombinasyonu, ultraviyole + katran kombinasyonu kullanarak tedavi etmişlerdir. Sonuçta en iyi kombinasyonun antralin ile beraber ultraviyole olduğunu, katran banyosunun değerinin şüpheli olduğunu bildirmişlerdir (148). FRÖDIN ve arkadaşları 11 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada Ingram yöntemine katran kömürü banyosu eklenmesinin herhangi bir avantaj sağlamadığı sonucuna varmışlardır (227). SEVILLE çalışmasında antralinin Ingram yönteminin etkili komponenti olduğunu ve katran banyosu ile ultraviyolenin az oranda etkisi olduğunu bildirmiştir (228). SHULZE ve arkadaşları antralin ve katran kömürü tedavisini antralin tedavisi ile karşılaştırmışlar ve kombine tedavinin daha güçlü olmadığını, fakat antralin tedavisine göre daha az irritasyon oluşturduğunu bildirmişlerdir. Her iki yönteme

de ayrı ayrı UVB eklemenin additif bir etkiye neden olmadığını göstermişlerdir (229).

Psoriyaz sağaltımında kullanılmakta olan antralin ve UVB fototerapisi kombine olarak da uygulanmıştır. LEBWOHL ve arkadaşları 1985' de bildirdikleri çalışmalarında 11 psoriyazlı olguda UVB ile antralin dakika tedavisi kombinasyonunu karşılaştırmışlardır. Sonuçta kombine tedavinin sadece UVB fototerapisine göre bir üstünlüğü olmadığı sonucuna varmışlardır (230).

BOER ve SMEENK' in 1986' da bildirdikleri çalışmalarında antralin dakika tedavisinin UVB terapisine eklenmesinin etkisi 18 psoriyazlı hastada yarım vücut karşılaştırma metodu ile araştırılmıştır. Bu çalışmada hastalar 5 olgudan oluşan 3 gruba ayrılmıştır. Birinci gruba vücutun bir yarısına %2' lik salisilik asitle kombine edilmiş %0.3 konsantrasyonda antralin, diğer vücut yarısına %2' lik salisilik asitli vazelin uygulanmıştır. İkinci gruba vücutun bir yarısına %2' lik salisilik asitle kombine edilmiş %0.3' den %3' e kadar artan konsantrasyonlarda antralin, diğer vücut yarısına %2' lik salisilik asitli vazelin uygulanmıştır. Üçüncü gruba da ikinci grupta uygulanan topikal uygulama yapılmıştır fakat bu grubu oluşturan olgular daha önce uygulanan UVB sağaltımına cevap vermeyen 5 hastayı kapsamıştır. Tüm hastalara bu topikal sağaltımlara ek olarak UVB uygulanmıştır. Bu çalışma LEBWOHL ve arkadaşlarının çalışmasını destekler nitelikte bulunmuştur. Sonuçta UVB fototerapisine antralin dakika tedavisi eklenmesinin psoriyazlı hastaların sadece çok küçük bir kısmında ılımlı bir gelişmeye neden olduğu bildirilmiştir. Daha önce UVB sağaltımı alan grupta antralin irritasyonu tespit edilmemesi nedeniyle, antralin tedavisi öncesi UVB ile yapılan bir miktar irradyasyonun antralin irritasyonunu azaltacağı öne sürülmüştür (231).

FARR ve arkadaşları 1987' de bildirdikleri çalışmalarında 24 olguda antralin tedavisi ile antralin ve ultraviyole kombine tedavisini karşılaştırmışlardır. Hastaların fototerapisinde üç çeşit ultraviyole lambası kullanılmış sonuçta antralin ile UVB kombinasyonunun daha etkili olduğu bulunmuştur. Fakat kombine grupta %0.9 oranda UVC yayan lambalar kullanıldığında tedavi süresi %31 oranda kısalmış, %26 oranda UVC yapan lambalar kullanıldığında tedavi süresi %31 oranda

kısalmış ve %66 oranda UVC yayan lambalar kullanıldığında bir değişiklik saptanmamıştır. FARR ve arkadaşları sonuç olarak eğer UVC yaymayan ultraviyole lambaları kullanılırsa o zaman ultraviyole ile antralin kombinasyonunun iyileşme süresini kısalttığını belirtmişler ve UVB kombinasyonunun additif etki sağlamadığını belirten araştırmacıların, fazla oranda UVC yayan lambalar kullanmalarının bu sonuca neden olacağını düşünmüşlerdir (232).

PARAMSOTHY ve arkadaşlarının 1988' de bildirdikleri çalışmalarında 53 psoriyazlı olguda antralin dakika tedavisi ile kombine edilen UVC içermeyen UVB terapisinin etkinliği, antralin dakika tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Sadece antralin dakika tedavisi alan 5 hasta çalışmayı tamamlamamış, çalışmayı tamamlayan antralin tedavisi alan 21 hastadan 16' sında ortalama 19.5 günde, antralin + UVB terapisi alan 27 hastadan 20' sinde ortalama 20.3 günde iyileşme tespit edilmiştir. Antralin ve antralin + UVB kullanan gruplar arasında belirgin bir fark tespit edilmemiştir. Antralin kullanan gruptaki 16 hastadan 13' ünde ortalama 10.6 hafta sonra, antralin + UVA kullanan gruptaki 20 hastadan 14' ünde ortalama 18.9 hafta sonra relaps izlenmiştir. Sonuçta antralin + UVB kombinasyonunun sağaltım etkinliğinde gelişme sağlamadığı ancak relapsı ertelediği bildirilmiştir (233).

BRANDT' ın 1989' da bildirdiği 15 olguyu içeren sağ sol karşılaştırmalı çalışmada antralin + UVB kombinasyonunun tedavi süresi ve irritasyon üzerine etkileri çalışılmıştır. Olgular 2 gruba ayrılmış, ilk gruba tedaviye başlamadan 3 gün önce UVB uygulanmış, ikinci grupta ise UVB + antralin kombine sağaltımı aynı anda başlanmıştır. Sonuçta UVB + antralin kombinasyon sağaltımının iyileşmeyi 2-3 hafta kadar kısalttığı ve UVB ile yapılan ön tedavinin antralin irritasyonunu azalttığı tespit edilmiştir (234).

STORBECK ve arkadaşlarının 1993' de bildirdikleri çalışmada 23 olguda dar band UVB ile geniş band UVB karşılaştırılırken 13 olguya antralin sağaltımı eklenmiş, 10 olguya ise sadece UVB sağaltımı uygulanmıştır. UVB + antralin uygulanan grupta sadece UVB uygulanan gruba göre PAŞİ azalması daha belirgin olmasına rağmen istatistiksel analiz iki rejim arasında önemli bir farklılık göstermemiştir (200).

Çeşitli topikal ve sistemik yöntemlerin uygulanabildiği psoriyaz sağaltımında, hasta için en uygun sağaltım şeklinin oluşturulabilmesi amacıyla değişik kombinasyonlar uygulanabilmektedir. Bu çalışmada yıllardır psoriyaz sağaltımında kullanılmakta olan antralin, psoriyaz sağaltımında etkinliği kanıtlanmış olan UVB ile kombine edilerek, sağaltım etkinliği yönünden antralin ile karşılaştırılmıştır. İki sağaltım yönteminin etkinliğinin karşılaştırılmasında PAŞİ skoru kullanılmış olup antralin kullanan çalışma grubundaki ortalama PAŞİ değerleri antralin + UVB uygulanan kontrol grubuna göre sağaltımın ilk 2 haftasında daha yüksek bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bulunmamıştır. Sağaltımın 3. ve 4. haftasındaki PAŞİ değerleri aynı olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak antralin + UVB kombine sağaltımı tek başına uygulanan antralin sağaltımına göre daha etkili bulunmamıştır. UVB + antralin kombinasyonu uygulanan olgularda antralinin irritasyon etkisi belirgin olarak daha az izlenmiştir. Bu nedenle ciddi yan etkileri olmadığı halde irritasyon etkisi nedeniyle kullanımı sınırlanan antralin sağaltımı, UVB ile kombine edilerek kullanım şansını arttırabilecek ve ciddi yan etkileri bulunan diğer psoriyaz sağaltımlarına göre bu kombinasyon psoriyaz sağaltımında daha öncelikli bir tercih olabilecektir.

SONUÇ

Kontrollü ve açık olarak yürütülen bu çalışmada farklı klinik formlardaki 20 psoriyaz olgusuna UVB + antralin sağaltımı, benzer klinik formlardaki kontrol grubu olarak alınan 20 olguya da sadece antralin sağaltımı uygulanarak etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Her iki grupta yer alan olguların klinik izleminde "Psoriyaz Alan Şiddet İndeksi" (PAŞİ) kullanılmıştır.

PAŞİ skoru ortalaması araştırma grubunda sağaltım başlangıcında 11.1, sağaltımın 1. haftası sonunda 5.0, 2. haftası sonunda 3.4, 3. haftası sonunda 1.7, 4. haftası sonunda 1.3 olarak saptanırken, kontrol grubunda sağaltım başlangıcında 11.0, sağaltımın 1. haftası sonunda 5.05, 2. haftası sonunda 4.7, 3. haftası sonunda 1.7, 4. haftası sonunda 1.3 olarak saptanmıştır.

Çalışma sonucunda antralin + UVB kombine sağaltımı uygulanan araştırma grubunun PAŞİ skoru ortalamaları sağaltımın 1. ve 2. haftası sonunda sadece antralin uygulanan kontrol grubuna göre daha düşük bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Araştırma ve kontrol grubunda sağaltımın 3. ve 4. haftası sonunda tespit edilen PAŞİ skoru ortalamaları eşit olarak tespit edilmiştir.

Ayrıca antralin + UVB kombine sağaltımı, psoriyaz sağaltımında etkinliği gösterilmiş yöntemlerden, PUVA, PUVA + galvanoterapi, PUVA + kalsipotriyol, kalsipotriyol, klobetazol 17 propiyonat, klobetazol 17 propiyonat + kalsipotriyol, antralin + galvanoterapi sağaltımları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Psoriyaz sağaltımında antralin + UVB kombinasyonunun tek başına uygulanan antralin sağaltımına göre etkinlik açısından daha üstün olmadığı sonucuna varılmıştır. Kombine sağaltımla antralinin irritasyon etkisinin belirgin derecede az gözlemlenmiş olması nedeniyle, bir kombine sağaltım uygulanacak psoriyaz olgularında antralinin kombinasyonda yer almasının tercih edilebileceği sonucuna varılmıştır.

ÖZET

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran psoriyazlı olgular arasında seçilen 20 olguya UVB + antralin kombine sağaltımı uygulanarak sağaltım etkinliği araştırılmış, kontrol kümesini oluşturan 20 olguya ise sadece antralin sağaltımı uygulanmıştır.

Her iki grubun karşılaştırılması sağaltım öncesinde, sağaltımın 1., 2., 3., 4. haftaları sonunda PAŞİ skoru kullanılarak yapılmıştır. Antralin + UVB kombine sağaltımı uygulanan araştırma grubunda sağaltım öncesi PAŞİ skoru ortalaması 11.1, sağaltımın 1. haftası sonunda 5.0, 2. haftası sonunda 3.4, 3. haftası sonunda 1.7, 4. haftası sonunda 1.3 olarak, antralin sağaltımı uygulanan kontrol grubunda sağaltım öncesi 11.0, sağaltımın 1. haftası sonunda 5.05, 2. haftası sonunda 3.7, 3. haftası sonunda 1.7, 4. haftası sonunda 1.3 olarak değerlendirilmiştir.

Antralin + UVB kombine sağaltımı uygulanan grupta tedavinin 1. ve 2. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması antralin tedavisi uygulanan gruba göre daha düşük olarak saptanmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, kombine sağaltımla antralinin irritasyon etkisinin belirgin derecede az gözlemlenmiş olması nedeniyle, herhangi bir kombine sağaltım uygulaması planlanan olgularda antralinin kombinasyonda yer almasının etkinlik ve yan etki yönlerinden tercih nedeni sayılabileceği kanısına varılmıştır.

SUMMARY

In this study, UVB + anthralin combined therapy was given to a group of 20 patients with psoriasis. 20 patients with psoriasis which anthralin therapy was administered solely, served as controls were selected from the outpatient clinic of Dokuz Eylül University, Department of Dermatology.

The comparison of the groups were made by using PASI before treatment and in the 1st, 2nd, 3rd and 4th weeks of the treatment. The average PASI scores before treatment and on the 1st, 2nd, 3rd and 4th weeks of treatment in which UVB + anthralin combined therapy was administered were 11.1, 5.0, 3.4, 1.7, 1.3 and, in the control group which anthralin therapy was given were 11.0, 5.05, 3.7, 1.7, 1.3, respectively.

In the 1st and 2nd weeks of treatment, average PASI values of the group in which anthralin + UVB combined therapy was given were lower than the group of which only anthralin therapy was given. The difference was not found to be statistically significant. The irritation of anthralin in the combined treatment regimen was observed to be lower. These findings suggest that in a combined treatment regimen, anthralin can be choosed.

KAYNAKLAR

1. BRAUN-FALCO, O., PLEWIG, G., WOLFF, H.H., WINKELMANN, R.K.: Dermatology. 3. Baskı, Berlin: Springer-Verlag, 417-437 (1991).
2. ABEL, E.A., FARBER, E.M.: Psoriasis. In: DEMIS, D.J., et al. (Eds): Clinical Dermatology. 14. Baskı, 1. Cilt. Philadelphia: Harper-Row, 1-28 (1987).
3. CAMP, R.D.R.: Psoriasis. In: CHAMPION, R.H., BURTON, J.L., EBLING, F.J.G. (Eds): Textbook of Dermatology. 5. Baskı, 2. Cilt, Londra: Blackwell, 1391-1457 (1992).
4. CHRISTOPHERS, E., KRUEGER, G. et al.: Psoriasis. In: FITZPATRICK, T.B. et al. (Eds): Dermatology in General Medicine. 3. Baskı, 1. Cilt, New York: Mac Graw Hill, 461-491 (1987).
5. BAKER, H.: Psoriasis. In: ROOK, A. et al. (Eds): Textbook of Dermatology. 4. Baskı, 2. Cilt, Oxford: Blackwell, 1469-1532 (1986).
6. HOLUBAR, K.: Psoriasis-100 years ago. Dermatologica 180, 1-4 (1990).
7. GLICKMAN, F.S., BROOKLYN, M.D.: Lepra, psora, psoriasis. J Am Acad Dermatol 14, 863-866 (1986).
8. FRY, L.: Psoriasis. Br J Dermatol 119, 445-461 (1988).
9. FARBER, E.M.: The language of psoriasis. Int J Dermatol 30, 295-302 (1991).
10. BELL, L.M. et al.: Incidence of psoriasis in Rochester Minnesota, 1980-1983. Arch Dermatol 127, 1184-1187 (1991).
11. THIERS, B.H., LEBWOHL, M., ZANOLLI, M.: Psoriasis. Dermatol Clin 13, 717-741 (1995).
12. BRAATHEN, L.R., BOTTEN, G., BJERKEDAL, T.: Psoriasis in Norway. Acta Derm Venereol (Stockh) (Suppl) 142, 5-12 (1989).
13. MORRIS, J.A.: The age incidence of psoriasis. Clin Exp Dermatol 14, 92-93 (1989).
14. RAMSAY, D.R., HURLEY, H.J.: Papulosquamous eruptions and exfoliative dermatitis. In: MOSCHELLA, S.L., HURLEY, H.J. (Eds): Dermatology. 2. Baskı, 1. Cilt, Philadelphia: WB Saunders, 499-553 (1985).
15. SUAREZ-ALMAZOR, M.E., RUSSEL, A.S.: The genetics of psoriasis: Haplotype sharing in siblings with the disease. Arch Dermatol 126, 1040-1042 (1990).

16. LANIGAN, S.W., LAYTON, A.: Level of knowledge and information sources used by patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 125, 325-342 (1991).
17. TRAUPE, H.: The puzzling genetics of psoriasis. *Clin Dermatol* 13, 99-103 (1995).
18. VAN STEENSEL, M.A.M., STEIJLEN, P.M.: Genetics of psoriasis. *Clin Dermatol* 15, 669-675 (1997).
19. ROSBOTHAM, J.L. et al.: An association between psoriasis and hereditary multiple exostoses. A clue for the mapping of a psoriasis susceptibility gene? *Br J Dermatol* 130, 671-674 (1994).
20. TOMFOHRDE, J. et al.: Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. *Science* 264, 1141-1145 (1994).
21. CHRISTOPHERS, E., HENSELER, T.: Patient subgroups and the inflammatory pattern in psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* (Suppl) 151, 88-92 (1989).
22. McMICHAEL, A.J. et al.: HLA C and D antigens associated with psoriasis. *Br J Dermatol* 98, 287-293 (1988).
23. HENSELER, T.: The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 37, 1-11 (1997).
24. GOTTLIEB, A.B., KRUEGER, J.G.: HLA region genes immune activation in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol* 126, 1083-1086 (1990).
25. HARRISON, P.V.: Psoriasis, nails, joints and autoimmunity. *Br J Dermatol* 122, 569-570 (1990).
26. ABEL, E.A., DICICCO, L.M. et al.: Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 15, 1007-1022 (1986).
27. BOYD, A.S., NELDNER, K.H.: The isomorphic response of Koebner. *Int J Dermatol* 29, 401-410 (1990).
28. TAGAMI, H.: Triggering factors. *Clin Dermatol* 15, 677-685 (1997).
29. BAKER, B.S. et al.: A prospective study of the Koebner reaction and T lymphocytes in uninvolved psoriatic skin. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 68, 430-434 (1988).
30. POWLES, A.V. et al.: Epidermal rupture is the initiating factor for the Koebner response in psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 70, 35-38 (1990).
31. MELSKI, J.W. et al.: The Koebner (isomorphic) response in psoriasis. *Arch Dermatol* 119, 655-659 (1983).

- 32.SASAKI, T., SAITO, S. et al.: Exacerbation of psoriasis during lithium treatment. *Int J Dermatol* 16, 59-63 (1989).
- 33.RUDOLPH, R.: Lithium induced psoriasis of the fingernails. *J Am Acad Dermatol* 26, 135-136 (1992).
- 34.HU, C.H. et al.: Generalized pustular psoriasis provoked by propranolol. *Arch Dermatol* 121, 1326-1327 (1985).
- 35.GOLD, M.H. et al.: Beta blocking drugs and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 19, 837-841 (1988).
- 36.HALEVY, S.: Beta adrenergic blocking drugs and psoriasis: The role of an immunologic mechanism. *J am Acad Dermatol* 29, 504 (1993).
- 37.SCHOPF, R.E. et al.: Chloroquine stimulates the mitogen driven lymphocyte proliferation in patients with psoriasis. *Dermatology* 187, 100-103 (1993).
- 38.BEN-CHETRIT, E., RUBINOW, A.: Exacerbation of psoriasis by ibuprofen. *Cutis* 38, 45 (1986).
- 39.POWLES, A.V. et al.: Exacerbation of psoriasis by indomethacin. *Br J Dermatol* 117, 779-780 (1987).
- 40.RESHAD, H. et al.: Generalized pustular psoriasis precipitated by phenylbutazone and oxyphenbutazone. *Br J Dermatol* 108, 111-113 (1983).
- 41.KATZ, M.: Penicillin induced generalized pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 17, 918-920 (1987).
- 42.HARRISON, P.V., STONES, R.N.: Severe exacerbation of psoriasis due to terfenadine. *Clin Exp Dermatol* 13, 275 (1988).
- 43.FISHER, D. et al.: Exacerbation of psoriasis by the hypolipidemic agent, gemfibrozil. *Arch Dermatol* 124, 854-855 (1988).
- 44.BARTH, J.H., BAKER, H.: Generalized pustular psoriasis. Precipitated by trozodone in the treatment of depression. *Br J Dermatol* 115, 629-630 (1986).
- 45.ODRISCOLL, J.B., AUGUST, P.J.: Exacerbation of psoriasis precipitated by an oestradiol-testosterone implant. *Clin Exp Dermatol* 15, 68-69 (1990).
- 46.TSANKOV, N. et al.: Psoriasis and drugs influence of tetracyclines in the course of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 19, 629-632 (1988).
- 47.TELFER, N.R. et al.: The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol* 128, 39-42 (1992).

- 48.HENDERSON, C.A., HIGHET, A.S.: Acute psoriasis with Lancefield group C and group G cutaneous streptococcal infections. *Br J Dermatol* 118, 559-562 (1988).
- 49.BAKER, J.N.W.N.: The pathophysiology of psoriasis. *Lancet* 338, 227-230 (1991).
- 50.POIKOLAINEN, K. et al.: Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men? *Br Med J* 300, 780-783 (1990).
- 51.BAUGMAN, R.D.: Psoriasis and cigarettes. *Arch Dermatol* 129, 1329-1330 (1993).
- 52.FARBER, E.M. et al.: The role of psychoneuroimmunology in the pathogenesis of psoriasis. *Cutis* 46, 314-316 (1990).
- 53.LEVER, W.F., SCHAUMBURG-LEVER, G.: *Histopathology of the skin*. 7. Baski, Philadelphia: J.B. Lippincott, 156-163 (1990).
- 54.DE MARE, S., DE JONG, E. et al.: Markers for proliferation and keratinization in the margin of the active psoriatic lesion. *Br J Dermatol* 122, 469-475 (1990).
- 55.VAN DE KERKHOF, P.C.M. et al.: Metabolic changes at the margin of the spreading psoriatic lesion. *Br J Dermatol* 108, 647-652 (1983).
- 56.ROWE, L., DIXON, W.J., FORSYTHE, A.: Mitoses in normal and psoriatic epidermis. *Br J Dermatol* 98, 293-299 (1978).
- 57.ORTONNE, J.P.: Aetiology and pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 135, (suppl 49), 1-5 (1996).
- 58.BERNARD, B.A. et al.: Abnormal maturation pathway of keratinocytes in psoriatic skin. *Br J Dermatol* 112, 647-653 (1985).
- 59.LEIGH, I.M. et al.: Psoriasis: maintenance of an intact monolayer basal cell differentiation compartment in spite of hyperproliferation. *Br J Dermatol* 113, 53-64 (1985).
- 60.DETMAR, M. et al.: Initial hyperproliferation and incomplete terminal differentiation of cultured human keratinocytes from lesional and uninvolved psoriatic skin. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 70, 295-299 (1990).
- 61.ARCHER, C.B. et al.: Mononuclear leukocyte cyclic adenosine monophosphate responses in psoriasis are normal. *J Invest Dermatol* 82, 316-327 (1984).

62. Mc DEVITT, H.D.: The major histocompatibility complex and disease susceptibility. In: WYNGAARDEN, J.B., SMITH, L.H. (Eds): Cecil Textbook of Medicine. 17. Baskı, Philadelphia: W.B. Saunders, 1877-1883 (1985).
63. VAN RUISSEN, F. et al.: Signal transduction pathways in epidermal proliferation and cutaneous inflammation. Clin Dermatol 13, 161-190 (1995).
64. VOORHEES, J.J.: Commentary: cyclic adenosine monophosphate regulation of normal and psoriatic epidermis. Arch Dermatol 118, 869-873 (1982).
65. VOORHEES, J.J. et al.: Psoriasis as a possible defect of the adenyl cyclase-cyclic AMP cascade. Arch Dermatol 104, 352-358 (1971).
66. RAMIREZ-BOSCA, A. et al.: A study of local immunity of psoriasis. Br J Dermatol 119, 587-595 (1988).
67. VOORHEES, J.J., ARBOR, A.: Leukotrienes and other lipoxygenase products in the pathogenesis and therapy of psoriasis and other dermatoses. Arch Dermatol 119, 541-547 (1983).
68. KRAGBALLE, K. et al.: Selective decrease of 15 hydroxyeicosatetraenoic acid (15-HETE) formation in uninvolved psoriatic dermis. Arch Dermatol 122, 877-880 (1986).
69. SCHRÖDER, J.M.: Inflammatory mediators and chemoattractants. Clin Dermatol 13, 137-150 (1995).
70. DEGREEF, H. et al.: A double-blind vehicle-controlled study of R 68 151 in psoriasis: a topical 5-lipoxygenase inhibitor. J Am Acad Dermatol 22, 751-755 (1990).
71. BOS, J.D.: The pathomechanisms of psoriasis; the skin immune system and cyclosporin. Br J Dermatol 118, 141-155 (1988).
72. VAN DE KERKHOF, P.C.M., VAN ERP, P.E.: Calmodulin levels are grossly elevated in the psoriatic lesion. Br J Dermatol 108, 217-218 (1983).
73. GRIFFITHS, C.E.M.: Systemic and local administration of cyclosporine in the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 23, 1242-1247 (1990).
74. BAKER, B.S. et al.: T cell subpopulations in the blood and skin of patients with psoriasis. Br J Dermatol 110, 37-44 (1984).
75. CHRISTOPHERS, E., MROWIETZ, U. The inflammatory infiltrate in psoriasis. Clin Dermatol 13, 131-135 (1995).

76. BAKER, B.S., FRY, L.: The immunology of psoriasis. *Br J Dermatol* 126, 1-9 (1992).
77. ARNOLD, H.L., ODOM, R.B., JAMES, W.D.: *Andrews Diseases of Skin*. 8. Baskı, Philadelphia: W.B. Saunders, 198-214 (1990).
78. BERNHARD, J.D.: Auspitz sign is not sensitive or specific for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 22, 1079-1081 (1990).
79. MAHOWALD, M.L., PARRISH, R.M.: Severe osteolytic arthritis mutilans in pustular psoriasis. *Arch Dermatol* 118, 434-437 (1982).
80. FARBER, E.M.: History of the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 27, 640-645 (1992).
81. ROTSTEIN, H., BAKER, C.: The treatment of psoriasis. *Med J Aust* 152, 157-164 (1990).
82. ARNOLD, W.P.: Tar. *Clin Dermatol* 15, 739-744 (1997).
83. GORSULOWSKY, D.C., VOORHEES, J.J., ELLIS, C.N.: Anthralin therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 121, 1509-1511 (1985).
84. MAHRLE, G.: Dithranol. *Clin Dermatol* 15, 723-737 (1997).
85. FARBER, E.M.: Topical treatment of psoriasis with dithranol. *Acta Derm Venereol (Suppl)* 112, 11-6 (1984).
86. LOWE, N.J., BREEDING, J.: Anthralin. *Arch Dermatol* 117, 698-700 (1981).
87. ANDERSON, R., LUKEY, P.T. et al.: Dithranol mediates pro-oxidative inhibition of polymorphonuclear leukocyte migration and lymphocyte proliferation. *Br J Dermatol* 17, 405-418 (1987).
88. SHROOT, B.: Mode of action of dithranol, pharmacokinetics/dynamics. *Acta Derm Venereol (Stockh) (Suppl)* 172, 10-12 (1992).
89. HUGHES, J., RUSTIN, M.: Corticosteroids. *Clin Dermatol* 15, 715-721 (1997).
90. NIEDNER, R., SCHÖPF, E.: Deri hastalıkları. In: KAISER, H., KLEY, H.K. et al. (Eds): *Kortison Tedavisi*. 9. Baskı, Ankara, Başkent, 356-385 (1993).
91. FOGH, K., KRAGBALLE, K.: Topical treatment. Vitamin D₃ analogues *Clin Dermatol* 15, 705-713 (1997).
92. KRAGBALLE, K.: Treatment of psoriasis with calcipotriol and other vitamin D analogues. *J Am Acad Dermatol* 27, 1001-1008 (1992).
93. RAMSAY, L.D., BERTH-JONES, J. et al.: Long-Term use of topical calcipotriol in chronic plaque psoriasis. *Dermatology* 189, 260-264 (1994).

- 94.DUBERTRET, M.D. et al.: Efficacy and safety of calcipotriol (MC 903) ointment in psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 27, 983-988 (1992).
- 95.BERTH-JONES, J., HUTCHINSON, P.E.: Vitamin D analogues and psoriasis. *Br J Dermatol* 127, 71-78 (1992).
- 96.OXHOLM, A. et al.: Expression of interleukin 6 like molecules and Tumour Necrosis Factor after topical treatment of psoriasis with a new vitamin D analogue (MC 903). *Acta Derm Venereol (Stockh)* 69, 385-390 (1989).
- 97.NAGPAL, S. et al.: Tazarotene-induced gene 1 (TTG1) a novel retinoic acid receptor-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol* 106, 269-274 (1996).
- 98.ESGLEYES-RIBOT, T., CHANDRARATNA, R.A. et al.: Response of psoriasis to a new topical retinoid, AGN 190168. *J Am Acad Dermatol* 30, 581-590 (1994).
- 99.DRAKE, L.A. et al.: Guidelines of care for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 28, 632-637 (1993).
- 100.GOING, S.M.: Treatment of psoriasis. *BMJ* 295, 984-986 (1987).
- 101.PECKHAM, P.E. et al.: The treatment of severe psoriasis. *Arch Dermatol* 123, 1303-1307 (1987).
- 102.WOLVERTON, S.E.: Systemic drug therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 127, 565-568 (1991).
- 103.SAID, S. et al.: Systemic treatment. Methotrexate. *Clin Dermatol* 15, 781-797 (1997).
- 104.VAN DE KERKHOF, P.C.M. et al.: Methotrexate inhibits the leukotriene B₄ induced intraepidermal accumulation of polymorphonuclear leucocytes *Br J Dermatol* 113, 2519-2559 (1985).
- 105.VAN DOOREN GREEBE, R.J. et al.: Methotrexate revisited: effects of long term treatment in psoriasis. *Br J Dermatol* 130, 204-210 (1994).
- 106.GOLLNICK, H.P.M., DÜMLER, U.: Retinoids. *Clin Dermatol* 15, 799-810 (1997).
- 107.GOLLNICK, H.P.M.: Oral retinoids - efficacy and toxicity in psoriasis. *Br J Dermatol* 135 (suppl 49), 6-17 (1996).
- 108.COOPER, K.D. et al.: Effects of cyclosporine on immunologic mechanism in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 23, 1318-1328.

- 109.DER RIE M.A., BOS J.D.: Cyclosporine immunotherapy. Clin Dermatol 15, 811-821 (1997).
- 110.BURNS, M.K., ELLIS, C.N. et al.: Intralesional cyclosporine for psoriasis. Arch Dermatol 128, 786-790 (1992).
- 111.FRADIN, M.S. et al.: Management of patients and side effects during cyclosporine therapy for cutaneous disorders. J Am Acad Dermatol 23, 1265-1275 (1990).
- 112.KAPDAĞLI, H.: Psoriasis tedavisinde Galvani 4 kap. Doçentlik tezi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir, 1980.
- 113.KAPDAĞLI, H.: Psoriasis tedavisinde yeni bir yöntem (Galvani 4 kap). T KI Tıp Bil Araşt Dergisi 2, 77-82 (1984).
- 114.NEE, T.S.: Phototherapy. Clin Dermatol 15, 753-767 (1997).
- 115.MEOLA, T. et al.: The safety of UVB phototherapy in patients with HIV infection. J Am Acad Dermatol 29, 216-220 (1993).
- 116.KENICER, K.J.A. et al.: An assessment of the effect of photochemotherapy (PUVA) and UV-B phototherapy in the treatment of psoriasis. Br J Dermatol 105, 629-639 (1981).
- 117.GREEN, C. et al.: A comparison of the efficacy and relapse rates of narrowband UVB (TL-01) monotherapy vs. etretinate (re-TL-01) vs. etretinate-PUVA (re-PUVA) in the treatment of psoriasis patients. Br J Dermatol 127, 5-9 (1992).
- 118.PARRISH, J.A.: Phototherapy of psoriasis with UVB. Acta Derm Venereol (Suppl) 112, 25-27 (1984).
- 119.FITZPATRICK, T.B.: Photochemotherapy of psoriasis. Acta Derm Venereol (Suppl) 112, 25-35 (1984).
- 120.WOLFF, K. et al.: Phototesting and dosimetry for photochemotherapy. Br J Dermatol 96, 1-9 (1977).
- 121.YURKOW, E.J., LASKIN, J.D.: Mechanism of action of psoralens: isobologram analysis reveals that ultraviolet light potentiation of psoralen action is not additive but synergistic. Cancer Chemoter Pharmacol 27, 315-319 (1991).
- 122.LOWE, N.J. et al.: Photo(chemo)therapy: general principles. Clin Dermatol 15, 745-752 (1997).

123. HELM, T.N. et al.: PUVA therapy. *AFP* 43, 908-912 (1991).
124. LASKIN, J.D., LEE, E.: Psoralen binding and inhibition of epidermal growth factor binding by psoralen ultraviolet light (PUVA) in human epithelial cells. *Biochemical* 41, 125-132 (1991).
125. WOLFF, K.: Side-effects of psoralen photochemotherapy (PUVA). *Br J Dermatol* 122 (Suppl 36), 117-125 (1990).
126. LISBY, S. et al.: Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression correlated to inflammation. *Br J Dermatol* 120, 479-484 (1989).
127. CHANG, A. et al.: PUVA and UVB inhibit the intra-epidermal accumulation of polymorphonuclear leukocytes. *Br J Dermatol* 119, 281-287 (1988).
128. SHUSTER, S. et al.: Serum 25-OH vitamin D after photochemotherapy. *Br J Dermatol* 105, 421-424 (1981).
129. VIRVIDAKIS, K.E. et al.: Effect of PUVA on intestinal calcium absorption. *Br J Dermatol* 118, 219-221 (1988).
130. BRUYNZEEL, I. et al.: "High single dose" European PUVA regimen also causes an excess of non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 124, 49-55 (1991).
131. LAUHARANTA, J.: Photochemotherapy. *Clin Dermatol* 15, 769-780 (1997).
132. VAN PRAAG, M.C.G. et al.: PUVA keratosis. *J Am Acad Dermatol* 28, 412-417 (1993).
133. FREDRIKSSON, T., PETERSON, U: Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 157, 238-244 (1978).
134. HİKBIKMAZ YALDIZ, Z.: Anthralin ve galvanik akım sağıaltımlarının psoriasis olan şiddet indeksi ile değeriendirilmesi. Uzmanlık tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı. İzmir (1991).
135. FETİL, E.: Anthralin ile anthralin ve galvanik akım kombine sağıaltım etkinliğinin psoriasis alan şiddet indeksi ile değeriendirilmesi. Uzmanlık tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı. İzmir (1993).
136. ÖZŞAHİN ARDA, F.: PUVA ile anthralin ve galvanoterapi kombine sağıaltım etkinliğinin psoriasis olan şiddet indeksi ile değeriendirilmesi. Uzmanlık tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir (1994).
137. BOZKURT, E.: PUVA ve PUVA + Galvanoterapi sağıaltımları etkinliğinin PAŞI kullanılarak psoriyaz hasta kümelerinde karşılaştırmalı araştırımı. Uzmanlık

tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir (1994).

138.UMAÇ OK, Ç.: PUVA ile PUVA ve kalsipotriyol kombine sağıaltım etkinliğinin PAŞI ile değerdendirilmesi. Uzmanlık tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir (1996).

139.ERGÖL, S.: Kalsipotriyol ile PUVA ve kalsipotriyol kombine sağıaltım etkinliğinin psoriyaz olan şiddet indeksi ile değerdendirilmesi. Uzmanlık tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir (1996).

140.ÇAĞIRGAN, Ş.: Klobetazol 17 propiyonat ile kalsipotriyol sağıaltım etkinliğinin psoriyaz alan şiddet indeksi ile değerdendirilmesi. Uzmanlık tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir (1997).

141.GÖRLER, N.: Klobetazol 17 propiyonat ve kalsipotriyol kombine sağıaltımı ile klobetazol 17 propiyonat sağıaltım etkinliğinin psoriyaz alan şiddet indeksi ile değerdendirilmesi. Uzmanlık tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir (1997).

142.KRISTENSEN, S., KRISTENSEN, O.: Topical salicylic acid interferes with UVB therapy for psoriasis. Acta Derm Venereol (Stockh) 71, 37-40 (1991).

143.VAN WEELDEN, H. et al.: Comparison of narrow-band UVB phototherapy and PUVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis. Acta Derm Venereol (Stockh) 70, 212-215 (1990).

144.RAMSAY, B., LAWRENCE, C.M.: Measurement of involved surface in patients with psoriasis. Br J Dermatol 124, 565-570 (1978).

145.DIFFEY, B.L. et al.: A portable instrument for quantifying erythema induced by ultraviolet radiation. Br J Dermatol 111, 663-672 (1984).

146.MARKS, R., BARTON, P. et al.: Assessment of disease progress in psoriasis. Arch Dermatol 125, 235-240 (1989).

147.FIORE, M., ALTO, P.: Practical aspects of anthralin therapy. Cutis 46, 351-354 (1990).

148.WEIGAND, D.A., EVERETT, M.A.: Clearing of resistant psoriasis with anthralin. Arch Dermatol 96, 544-559 (1967).

149.FUCHS, J., MILBRADT, R., ZIMMER, G.: Multifunctionel analysis of the interaction of anthralin and its metabolites anthraquinone and anthralin dimer

- with the inner mitochondrial membrane. Arch Dermatol Res 282, 47-55 (1990).
- 150.MORLIERE, P. et al.: The effects of anthralin (dithranol) on mitochondria. Br J Dermatol 112, 509-515 (1985).
- 151.BARR, R.M., WONG, E. et al.: Effect of dithranol treatment on arachidonic acid and its lipoxygenase products in psoriasis. Arch Dermatol Res 280, 474-476 (1989).
- 152.SAIHAN, E.M., ALBANO, J., BURTON, J.L.: The effect of steroid and dithranol therapy on cyclic nucleotides in psoriatic epidermis. Br J Dermatol 102 (5) , 565-569 (1980).
- 153.GAY, M.W., MOORE, W.J. et al.: Anthralin toxicity. Arch Dermatol 105, 213-215 (1972).
- 154.SCHAEFER, H.: Short-contact therapy. Arch Dermatol 121, 1505-1508 (1985).
- 155.MUSTAKALLIO, K.K.: Irritation, staining and antipsoriatic activity of 10-acyl analogues of anthralin. Br J Dermatol 105, (Suppl 20), 23-26 (1981).
- 156.VAN DE KERKHOF, P.C.M.: Combinations and comparisons. Clin Dermatol 15, 831-833 (1997).
- 157.DE BERSAQUES, A.: A retrospective study of the inpatient treatment of psoriasis with dithranol. Dermatologica 175, 64-68 (1987).
- 158.MARLEY, W.M. et al.: The effectiveness of low-strenght anthralin in psoriasis. Arch Dermatol 118, 906-908 (1982).
- 159.STATHAM, B.N., ROWELL, N.R.: Short contact dithranol therapy-twice daily and high concentration regimens. Br J Dermatol 113, 245-250 (1985).
- 160.DE MARE, S., CALLIS, N. et al.: Outpatient treatment with short-contact dithranol. The impact of frequent concentration adjustments. Acta Derm Venereol (Stockh) 69, 449-451 (1989).
- 161.MUSTAKALLIO, K.K.: The history of dithranol and related hydroxyanthrones, their efficacy, side effects, and different regimens employed in the treatment of psoriasis. Acta Derm Venereol (Stockh) (Suppl) 172, 7-9 (1992).
- 162.RYATT, K.S., STATHAM, B.N., ROWELL, N.R.: Short contact modification of the Ingram regime. Br J Dermatol 111, 455-459 (1984).

- 163.SCHAEFER, H., FARBER, E.M. et al.: Limited application period for dithranol in psoriasis. *Br J Dermatol* 102, 571-73 (1980).
- 164.HINDRICKX, P., DE BERSAQUES, J.: Short-duration dithranol therapy for psoriasis. *Dermatologica* 167, 304-306 (1983).
- 165.HINDSON, C. et al.: Dithranol-UVA phototherapy (DUVA) for psoriasis: a treatment without dressing. *Br J Dermatol* 108, 457-460 (1983).
- 166.JONES, S.K., CAMPBELL, W.C., MACKIE, R.M.: Out-patient treatment of psoriasis: short contact and overnight dithranol therapy compared. *Br J Dermatol* 113, 331-337 (1985).
- 167.BRUN, P. et al.: Short contact anthralin therapy of psoriasis with and without UV-irradiation and maintenance schedule to prevent relapses. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 64, 174-177 (1984).
- 168.RUNNE, U., KUNZE, J.: Short-duration (minutes) therapy with dithranol for psoriasis: a new out-patient regimen. *Br J Dermatol* 106, 135-139 (1982).
- 169.STATHAM, B.N., RYATT, K.S., ROWELL, N.R.: Short-contact dithranol therapy-a comparison with the Ingram regime. *Br J Dermatol* 110, 703-708 (1984).
- 170.MARSDEN, J.R. et al.: Measurement of the response of psoriasis to short-term application of anthralin. *Br J Dermatol* 109, 209-218 (1983).
- 171.MACDONALD, K.J.S., MARKS, J.: Short contact anthralin in the treatment of psoriasis: a study of different contact times. *Br J Dermatol* 114, 235-239 (1986).
- 172.SCHWARZ, T., GSCHNAIT, F.: Anthralin minute entire skin treatment. A new outpatient therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 121, 1512-1515 (1985).
- 173.BRANDT, H.: Antipsoriatic activity of 10-acyl analogues of dithranol (anthralin). *Acta Derm Venereol (Stockh)* 67, 55-61 (1987).
- 174.GÖRANSSON, A.M., KOLARI, P.J., MUSTAKALLIO, K.K.: Irritation and staining by dithranol (anthralin) and related compounds. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 64, 134-139 (1984).
- 175.CHRISTENSEN O.B. et al.: Clinical response and side-effects in the treatment of psoriasis with UV-B and a novel dithranol formulation. *Acta Derm Venereol (Stockh) (Suppl)* 146, 96-101 (1989).

176. CHRISTENSEN, O.B., BROLUND, L.: Clinical studies with a novel dithranol formulation (Micanol) in combination with UVB at day-care centres. *Acta Derm Venereol* (Stockh) (Suppl) 172, 17-19 (1992).
177. VAN DER VLEUTEN, C.J.M. et al.: A novel dithranol formulation (Micanol): the effects of monotherapy and UVB combination therapy on epidermal differentiation, proliferation and cutaneous inflammation in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 76, 387-391 (1996).
178. MARKS, J. et al.: Clearance of chronic plaque psoriasis by anthralin-subjective and objective assesment and comparison with photochemotherapy. *Br J Dermatol* 105, (Suppl 20), 96-99 (1981).
179. ROGERS, S. et al.: Comparasion of photochemotherapy and dithranol in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Lancet* 1 (8114), 455-458 (1979).
180. MARRIOTT, P.J., MUNRO, D.D.: Clobetasol propionate ointment compared with dithranol in Lassar's paste in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 94, (Suppl 12), 85-93 (1976).
181. BERTH-JONES, J. et al.: A multicentre, parallel-group comparison of calcipotriol ointment and short-contact dithranol therapy in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 127, 266-271 (1992).
182. BERTH-JONES, J., HUTCHINSON, P.E.: Topical calcipotriol and hypercalcaemia. *Lancet* 337, 1287-1288 (1991).
183. MORISON, W.L. et al.: Controlled study of PUVA and adjunctive topical therapy in the management of psoriasis. *Br J Dermatol* 98, 125-132 (1978).
184. RESHAD, H., BARTH, J.H., DARLEY, C.R., BAKER, H.: Does UV-A potentiate short-contact dithranol therapy? *Br J Dermatol* 111, 155-158 (1984).
185. SEVILLE, R.H.: Relapse rate of psoriasis worsened by adding steroids to a dithranol regime. *Br J Dermatol* 95, 643-646 (1976).
186. GRATTAN, C.E.H. et al.: Double-blind comparison of a dithranol and steroid mixture with a conventional dithranol regimen for chronic psoriasis. *Br J Dermatol* 119, 623-626 (1988).
187. MONK, B.E., HEHIR, M.E. et al.: Anthralin-corticosteroid combination therapy in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 124, 548-550 (1988).

- 188.FARBER, E.M. et al.: Recent advances in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 8, 311-321 (1983).
- 189.EPSTEIN, J.H.: Phototherapy and photochemotherapy. *The New England Journal of Medicine* 322 (16), 1149-1151 (1990).
- 190.GILMOUR, J.W., VESTEY, J.P., NORVAL, M.: The effect of UV therapy on immune function in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 129, 28-38 (1993).
- 191.FRIEDMANN, P.S. et al.: Antigenic stimulation during ultraviolet therapy in man does not result in immunological tolerance. *Clin Exp Immunol* 76, 68-72 (1989).
- 192.LUNDIN, A. et al.: Effects of UVB treatment on neutrophil function in psoriatic patients and healthy subjects. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 70, 39-45 (1990).
- 193.PRYSTOWSKY, J.H. et al.: Oral calcitriol (1, 25-dihydroxy vitamin D3) does not augment UVB phototherapy for plaque psoriasis. *J am Acad Dermatol* 35, 272-274 (1996).
- 194.PRYSTOWSKY, J.H. et al.: Effect of UVB phototherapy and oral calcitriol (1, 25-dihydroxy vitamin D3) on vitamin D photosynthesis in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 35, 690-695 (1996).
- 195.GUILHOU, J.J. et al.: Vitamin D metabolism in psoriasis before and after phototherapy. *Acta Derm Venereol (Stokch)* 70, 351-354 (1990).
- 196.FISHER, T.: UV-light treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stokch)* 56, 473-479 (1976).
- 197.DIFFEY, B.L., FARR, P.M.: An appraisal of ultraviolet lamps used for the phototherapy of psoriasis. *Br J Dermatol* 117, 49-56 (1987).
- 198.KARVONEN, J. KOKKONEN, E.L., RUOTSALAINEN, E.: 311 nm UVB lamps in the treatment of psoriasis with the Ingram regimen. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 69, 82-85 (1989).
- 199.LARKÖ, O.: Treatment of psoriasis with a new UVB-lamp. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 69, 357-359 (1989).
- 200.STORBECK, K. et al.: Narrow-band UVB (311 nm) versus conventional broad-band UVB with and without dithranol in phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 28, 227-231 (1993).
- 201.STERN, R.S.: Narrowband UV-B and psoriasis. *Arch Dermatol* 133, 1587-1588 (1997).

- 202.COX, N.H., FARR, P.M., DIFFEY, B.L.: A comparison of the dose-response relationship for psoralen-UVA erythema and UVB erythema. *Arch Dermatol* 125, 1653-1657 (1989).
- 203.KOIVUKANGAS, V. et al.: UV irradiation induces the expression of gelatinases in human skin in vivo. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 74, 279-282 (1994).
- 204.STUDNIBERG, H.M., WELLER, P.: PUVA, UVB, psoriasis and non melanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 29, 1013-1022 (1993).
- 205.LEBWOHL, M. et al.: Effects of topical preparations on the erythemogenicity of UVB: Implications for psoriasis phototherapy. *J am Acad Dermatol* 32, 469-471 (1995).
- 206.BERNE, B., BLOM, I., SPANGBERG, S.: Enhanced response of psoriasis to UVB therapy after pretreatment with a lubricating base. *Acta Derm Venereol (Stokch)* 70, 414-477 (1990).
- 207.SAKUNTABHAI, A., DIFFEY, B.L., FARR, P.M.: Response of psoriasis to psoralens-UVA photochemotherapy. *Br J Dermatol* 128, 296-360 (1993).
- 208.ORTEL, B. et al.: Comparison of narrow-band (311 nm) UVB and broad band UVA after oral or bath-water 8-methoxypsoralen in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 29, 736-740 (1993).
- 209.BOER, J. et al.: Comparison of phototherapy (UV-B) and photochemotherapy (PUVA) for clearing and maintenance therapy of psoriasis. *Arch Dermatol* 120, 52-57 (1984).
- 210.DE BERKER, D.A.R. et al.: Comparison of psoralen-UVB and psoralen-UVA phototechemotherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 36, 577-581 (1997).
- 211.WEINSTEIN, G.D., WHITE, G.M.: An approach to the treatment of modarete to severe psoriasis with rotational therapy. *J am Acad Dermatol* 28, 454-459 (1993).
- 212.MOMTAZ, K., PARRISH, J.A.: Combination of psoralens and ultraviolet A and ultraviolet B in the treatment of psoriasis vulgaris: A bilateral comparison study. *J Am Acad Dermatol* 10, 481-486 (1984).
- 213.PAUL, B.S. et al.: Combined methotrexate-ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 7, 758-762 (1982).

214. ORFANOS, C.E. et al.: Oral retinoid and UVB radiation: a new, alternative treatment for psoriasis on an out-patient basis. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 59, 241-244 (1979).
215. SAURAT, J.H. et al.: Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica* 177, 218-224 (1988).
216. IEST, J., BOER, J.: Combined treatment of psoriasis with acitretin and UVB phototherapy compared with acitretin alone and UVB alone. *Br J Dermatol* 120, 665-670 (1989).
217. RUZICKA, T. et al.: Efficiency of acitretin in combination with UV-B in the treatment of severe psoriasis. *Arch Dermatol* 126, 482-486 (1990).
218. LOWE, N.J. et al.: Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. *J am Acad Dermatol* 24, 591-594 (1991).
219. BELSITO, D.V., KECHIJIAN P.: The role of tar in Goeckerman therapy. *Arch Dermatol* 118, 319-321 (1982).
220. LOWE, N.J. et al.: Coal tar phototherapy for psoriasis reevaluated: Erythemogenic versus suberythemogenic ultraviolet with a tar extract in oil and crude coal tar. *J am Acad Dermatol* 8, 781-789 (1983).
221. EELLS, L.D. et al.: Comparison of suberythemogenic and maximally aggressive ultraviolet B therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 11, 105-110 (1984).
222. PETROZZI, J.W.: Topical steroids and UV radiation in psoriasis. *Arch Dermatol* 119, 207-210 (1983).
223. LARKO, O., SWANBECK, G., SVARTHOLM, H.: The effect on psoriasis of clobetasol propionate used alone or in combination with UVB. *Acta Derm Venereol* 64, 151-154 (1984).
224. DOVER, J.S., et al.: Are topical corticosteroids useful in phototherapy for psoriasis? *J am Acad Dermatol* 20, 748-54 (1989).
225. KRAGBALLE, K.: Combination of topical calcipotriol (MC 903) and UVB radiation for psoriasis vulgaris. *Dermatologica* 181, 211-214 (1990).
226. KOKELJ, F., LAVARONI, G., GUADAGNINI, A.: UVB versus UVB plus calcipotriol (MC 903) therapy for psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 75, 386-387 (1995).

- 227.FRÖDIN, T., SKOGH, M., MOLIN L.: The importance of the coal tar bath in the Ingram treatment of psoriasis. Evaluation by evoporimetry and laser Doppler flowmetry. *Br J Dermatol* 118, 429-434 (1988).
- 228.SEVILLE, R.H.: Simplified dithranol treatment for psoriasis. *Br J Dermatol* 93, 205-208 (1975).
- 229.SHULZE, H.J. et al.: Combined tar-anthralin versus anthralin treatment lowers irritancy with unchanged antipsoriatic efficacy. *J Am Acad Dermatol* 17, 19-24 (1987).
- 230.LEBWOHL, M. et al.: Addition of short-contact anthralin therapy to on ultraviolet B phototherapy regimen: Assessment of efficacy. *J Am Acad Dermatol* 13, 780-784 (1985).
- 231.BOER, J., SMEENK G.: Effect of short-contact anthralin therapy on ultraviolet-B irradiation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 15, 198-204 (1986).
- 232.FARR, P.M., DIFFEY, B.L., MARKS, J.M.: Phototherapy and dithranol treatment of psoriasis: new lamps for old. *Brit Med J* 294, 205-207 (1987).
- 233.PARAMSOTHY, Y., COLLINS, M., LAWRENCE, C.M.: Effect of UVB therapy and coal tar bath on short contact dithranol treatment for psoriasis. *Br J Dermatol* 118, 783-789 (1988).
- 234.BRANDT, H.: Ditrastick combined with UVB. An alternative regimen for plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh) (Suppl)* 146, 102-103 (1989).

THE INFORMATION CONTAINED
HEREIN IS UNCLASSIFIED