

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

**PSORİYAZİS HASTALARINDA DAR BAND UVB
SAĞALTIMINDA HAFTALIK YÜKSEK VE
DÜŞÜK ORANLI ARTIŞ PROTOKOLLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. MEHTAP ÜNLÜ BIÇAK

İZMİR - 2009

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI
PROF. DR. ŞEBNEM ÖZKAN

**PSORİYAZİS HASTALARINDA DAR BAND UVB
SAĞALTIMINDA HAFTALIK YÜKSEK VE
DÜŞÜK ORANLI ARTIŞ PROTOKOLLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. MEHTAP ÜNLÜ BIÇAK

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
DOÇ. DR.TURNA İLKNUR

İZMİR - 2009

TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığımı yapan ve tezimin her aşamasında yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, sayın hocam Doç. Dr. Turna İLKNUR'a, uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum sayın hocalarım Prof. Dr. Ali Tahsin GÜNEŞ, Prof. Dr. Şebnem ÖZKAN, Prof. Dr. Oktay AVCI, Prof. Dr. Emel FETİL, Prof. Dr. Şebnem AKTAN'a, sayın uzmanlarım Uzm. Dr. Ergün KUŞKU ve Uzm. Dr. Sevgi AKARSU'ya, olguların yönlendirilmesinde yardımcı olan tüm çalışma arkadaşlarıma ve yüksek hemşire Fidan BÖLÜKBAŞI'na sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehtap ÜNLÜ BIÇAK

Ocak 2009

İÇİNDEKİLER

Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	30
Bulgular	33
Tartışma.....	40
Sonuç	49
Özet.....	50
Summary	51
Kaynaklar.....	52

GİRİŞ

Psoriyazis, sık görülen, hem genetik hem çevresel faktörlerin etkili olduğu, kronik inflamatuvar ve proliferatif bir sayrılıktır. Özellikle ekstensor yüzeyler ve saçlı deriye yerleşen, gümüş rengi skuamlarla kaplı eritemli ve indure plaklarla karakterizedir. Sayrılık sürecinde alevlenme periyodları izlenir ve çok çeşitli morfolojik varyantları vardır (1,2).

Psoriyazis antik çağlardan beri bilinmektedir. Sayrılığın ilk yazarları **HİPPOCRATES** (M.Ö. 416-377) ve **CELSUS** (M.Ö. 25-M.S. 45) sayrılık için özgül bir terim kullanmamışlardır. Hippocrates psoriyazis olması olası sayrılıktan söz ederken “psora” ve “lepra” terimlerini kullanmıştır. Yunancada “psora” terimi kaşıntılı ve skuamlı deri sayrılıklarını (genel anlamıyla uyuzu) tanımlamak için kullanılmıştır. Sayrılık 19. yüzyılın başında **ROBERT WILLAN** (1757-1812) tarafından “discoïd lepra graecorum” ve “psora leproza” şeklinde iki ayrı antite olarak tanımlanmış daha sonra **FERDİNAND VON HEBRA** (1816-1880) bu antiteleri teke düşürerek “psoriasis” olarak adlandırmıştır (3).

Prevalansı ırksal ve coğrafik farklılıklar gösterse de toplumun %1-5'ini etkilediği söylenebilir. Batı Avrupa'da diabetes mellitus kadar sıktır. Psoriyazis hastaları dermatoloji polikliğine başvuran hastaların % 6-8'ini kapsamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, ülkenin güneyinde görülen psoriyazis (özellikle de ciddi psoriyazis) vakalarının kuzey ile karşılaştırıldığında daha az sayıda olması, sayrılığın kontrol veya baskılanmasında ışığın rol oynayabileceğini akla getirmiştir. Yapılan çalışmalar psoriyazisin beyaz> Asyalı> siyah ırk> Amerika yerlisi şeklinde bir yatkınlık sırası izlediğini ortaya koymuştur. En sağlıklı prevalans verileri Kuzey Avrupa ve İskandinavya' da yapılan çalışmalarda mevcuttur ve buradaki beyaz ırkta belirlenen prevalans %1.5 – 3'tür. Yapılan çalışmalarda psoriyazis prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde %1.4, İngiltere'de %1.56 ve %1.48, Almanya'da %6.5, İspanya'da %3.7 ve Hırvatistan'da %1.3 olarak bildirilmiştir (1). Çin'de psoriyazis insidansı %0.3 iken Samoanlar ve Latin Amerika yerlilerini hiç etkilemediği gözlenmiştir (1) . Psoriyazis kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür ve genellikle 2-4. dekadlarda başlamaktadır. Lomholt, Faroe adalarında yaptığı çalışmada ortalama başlangıç yaşını 12, ABD'de 28 ve Çin'de 36 olarak bildirmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar

ortalama başlangıç yaşında bimodal dağılımı ortaya koymaktadır. Almanya'daki bir çalışmada 16-22 yaşlarında erken bir pik ve 57-60 yaşları arasında geç bir pik gösterilmiştir (4). Sayrılık bebek ve yaşlılarda da başlayabilmektedir. Psoriyazis kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür ve cinsler arasında fenotipik farklılık yoktur.

Psoriyazis genetik, çevresel ve immunolojik etkenlerin rol oynadığı multifaktoriyel bir sayrılık olarak kabul edilse de etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. İki geniş populasyon tabanlı epidemiyolojik çalışma Faroe adalarında Lomholt tarafından ve İsveç'te Hellgren tarafından yapılmıştır. Her iki çalışma da sayrılığın genetik kökenli olduğu tezini desteklemektedir. Lomholt'un Faroe adalarında yaptığı klasik çalışmasında 10.984 olgu incelenmiş ve hastaların 1. ve 2. derece akrabalarında psoriyazis insidansının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada olguların anne babalarında psoriyazis olasılığı %23, kardeşlerinde %25 ve çocuklarında %25 saptanmıştır. Yine bu çalışmada psoriyazisli olgu oranı %2.84 olarak belirlenmiştir. Almanya'da yapılan bir çalışmada bir ebeveynde psoriyazis varsa çocukta sayrılık riski %14, her iki ebeveynde varsa %41, bir kardeşte varsa %6, hiçbir ebeveyn veya kardeşte yoksa %2 olarak belirlenmiştir (1). Henseler ve Christophers, psoriyaziste diabetes mellitus modeline benzer şekilde iki ayrı form tanımlamışlardır. Tip 1; hereditör, HLA ile güçlü birliktelik gösteren (özellikle HLA-Cw6), erken başlangıçlı ve daha ciddi seyirlidir. Tip 2; sporodik, HLA ile ilişkisiz, geç başlangıçlı ve daha hafif seyirlidir (1). Gudjonsson ve arkadaşlarının İzlanda'da yaptıkları çalışma da bu bilgiyi desteklemektedir (5). Ancak bazı çalışmalar gerçek durumun daha karmaşık olabileceğine işaret etmektedir. Psoriyazisin genetik temeline ilişkin en güçlü veriler belki de ikiz çalışmalarından elde edilmektedir. Danimarka ikiz kayıtları psoriyazis konkordansının monozigot ikizler için %64 dizigot ikizler için %15 olarak göstermektedir. Farber ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışma da benzer oranlar ortaya çıkmıştır (sırasıyla % 73 ve %20). En son Avusturalya'da yapılan bir çalışmada ise konkordans oranları monozigot ikizlerde %35 dizigot ikizlerde %12 olmak üzere daha düşük belirlenmiştir (1). Yani monozigot ikizlerde konkordans oranı dizigot ikizlerden daha fazladır. Ayrıca monozigot ikizlerde psoriyazisin başlangıç yaşı, dağılımı ve şiddeti çok benzer olması da bu parametrelerde genetik faktörlerin rolünü desteklemektedir. İkizlerin uzun dönemli izlemlerinde konkordans oranlarının hiçbir zaman %100 olmaması sayrılığın seyrinde çevresel faktörlerin de anahtar rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bazı kapsamlı

çalışmalarda ebeveynlerden geçişte özellikle babada sayrılık varsa sayrılığın daha belirgin olarak ocuğā geebileceğē bulunmuştur. Tüm bu çalışmalar en sık görülen varyant olan kronik plak tip psoriyazis olgularında yapılmış olup diğē formların özellikleri fazla bilinmemektedir. Patogenez araştırmalarında insan lökosit antijenleri (HLA) birlikteliğinin belirgin olduğu çok sayıda sayrılıktan biri de psoriyazistir. Genel toplumdaki orana göre HLA taşıyan kişinin psoriyazis olma zorunluluğu bulunmamakla birlikte sayrılığın göreceli riski önemli derecede artmaktadır. HLA B13, HLA B27, HLA B37, HLA B57 ve HLA Cw6 birlikteliğē bildirilen antigenlerdir. HLA Cw6 ile birliktelik gösteren tek sayrılık psoriyaz olduğundan spesifik belirteç olarak kabul edilmektedir (6). Guttat psoriyazis değişmez biçimde HLA beraberliğē göstermektedir ve Tip 1 plak psoriyazisi ile patogenetik bakımdan yakın ilişkili olduğu sanılmaktadır (1). Günümüze dek çeşitli genetik istatistiksel yöntemler kullanılarak yapılan genom taramaları sonucunda psoriyazisle ilişkili 9 gen lokusu belirlenmiştir (tablo 1) .

Tablo 1 Psoriyazisle ilişkili genetik lokuslar

Tanım	Kromozomal lokus
<i>PSORS1</i>	6p21.3
<i>PSORS2</i>	17q25
<i>PSORS3</i>	4q
<i>PSORS4</i>	1q21
<i>PSORS5</i>	3q21
<i>PSORS6</i>	19p13.2
<i>PSORS7</i>	1p
<i>PSORS8</i>	16q
<i>PSORS9</i>	4q31-q34

Bunların içinde özellikle PSORS1 önemlidir ve bu lokus 6. kromozomun kısa kolunda MHC (major histocompatibility complex) bölgesi içinde yer almaktadır. Yapılan

genetik analizler sonucunda bu lokusun yaklaşık 200 kb'lık bölümünde 9 gen belirlenmiştir. Bunlardan da psoriyazis oluşumunda etkili olduğu düşünülen 3 gen öne çıkmaktadır: HLA-C, HCR geni ve korneodesmozin.

Son 25 yılda psoriyazis patogenezinin anlaşılmasında belirgin ilerleme kaydedilmiştir. Psoriyazis lezyonlarında başlıca özellikler epidermal proliferasyon (diferansiasyonda azalma ile birlikte), dermal damarlarda dilatasyon ve proliferasyon ve başta nötrofil ve limfositler olmak üzere inflamatuvar hücre toplanmasıdır. Psoriyatik deride çeşitli yöntemlerle bazal ve suprabazal seviyede keratinosit proliferasyonunda artış gösterilmiştir (1). Bazal tabakadan granular tabakaya normal transit süresi 13 gün iken psoriyaziste 1-3 güne iner ve ortalama hücre siklus zamanı 311'den 36 saate düşer. Tip 1 keratinler olan K16, K17 gibi keratinler de tespit edilmiş ayrıca normal deride eksprese edilmeyip sadece düşük oranda kıl foliküllerinde bulunan keratinler de eksprese edildiği gösterilmiştir (7). Keratinosit hiperplazisinde ileri sürülen bir başka mekanizma da yara onarım fenomeni olup keratinositler üzerindeki EGF, ILGF ve KGF gibi mitojenik sitokin reseptörler rejeneratif hiperplazide suçlanmakta ve bu yara onarım yanıtının uyarıcı bir kısmı olarak görülmektedir (8). Psoriyatik derideki keratinositler normal deridekilere göre apoptoza daha dirençli olup bu etki psoriyatik deride bulunan IFN-gamma ve IL-5 gibi bazı sitokinlere bağlı oluşabilir. IFN-gamma'nın keratinosit apoptozunu inhibe eden bcl-X proteinini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca UVB' ye bağlı apoptoza T hücrelerinin keratinositlerden 10 kat daha duyarlı olduğu da gösterilmiştir. UVB sağaltımı ile uzamış remisyon, psoriyazise spesifik epidermal CD8+ T hücrelerinin apoptozunu yansıtabilir (7). Bunların dışında hücre proliferasyon artışını açıklamaya çalışan, cAMP düzeyinde artış, cGMP düzeyinde azalma, arakidonik asit metabolizmasının lipoksijenaz yoluna kayması, poliamin (putresin, spermidin, spermin) düzeylerinde artış ve proteaz-antiproteaz sistemiyle ilgili birçok farklı teori ortaya atılmıştır (8).

Psoriyatik deride dermal kapillerler uzamış ve dilatedir. İmmunboyanma yöntemleri ile dermisin üst katmanlarındaki pleksuslarda, yüzeysel mikrovaskular yapılarda endotelyumda dört kat artış belirlenmiştir. Prolifere endotel hücrelerinin gösterilmesi psoriyazis sürecinde angiyojenezin önemli bir komponent olabileceğini akla getirmiştir. İn vivo angiyojenez modellerinde angiyojenik aktivitenin primer kaynağının epidermal keratinositler olduğu gösterilmiştir. Bu hücreler angiyojenik

aktiviteye sahip medyatörler olan, IL-8, TGF- α , TNF- α , timidin fosforilaz ve en önemlisi vaskular endotelyal growth factor (VEGF) üretirler (1). Lezyonel psoriyatik deride VEGF ekspresyonu artarken, serumda da özellikle şiddetli psoriyazis hastalarında arttığı gösterilmiştir ve bu artış sayrılık aktivitesiyle koreledir. VEGF transgenik farelerde deri vaskularitesi ve vaskular permeabilite artışı gösterilmiştir. Bu farelerde 6 aylık dönemde spontan psoriyazise benzer kronik inflamatuvar deri lezyonları gözlenmiştir. VEGF transgenik fareler, Koebner fenomeni gibi deri irritasyonuna psoriyazis benzeri deri lezyonları geliştirir. VEGF geni kromozom 6p.21'de lokalize olup psoriyaziste en etkili gen olduğu düşünülen PSORS1 genine yakındır. Psoriyazda VEGF'nin patolojik rolü düşünüldüğünde VEGF/VEGF reseptor sisteminin blokajı gelecekte bir sağaltım seçeneği olabilir (9).

İmmunsupresif ilaçlar (metotreksat, siklosporin gibi) antiinflamatuvar sitokin sağaltımları (IL-2, IFN-gamma, GM-CSF), sitokin ve T hücreleri hedefleyen sağaltımlar (biyolojikler) ile psoriyatik lezyonların gerilemesi, bakteriyel süperantijenlerin ve ilaçların psoriyazisi tetiklemesi, psoriyatik artrit, Crohn gibi diğer immun bağımlı inflamatuvar sayrılıklarla birliktelik göstermesi ve psoriyatik lezyonlarda T hücre infiltrasyonu psoriyazis patogenezinde immunolojik mekanizmaların rolü olabileceğini akla getirmiştir (10). 1896'da İngiliz dermatolog Crocker psoriyazisi başlatan iki hipotez tanımlamıştır: Birincisi dermisteki inflamasyon primer olup epidermal hiperplazi sekonderdir. İkincisi dermisteki inflamasyon sekonderdir. Bugün çoğu uzman ilk hipotezin doğruluğuna inanıp inflamasyonla epidermal hiperplazinin oluştuğunu düşünmektedir. Psoriyatik deride T limfosit ve makrofaj sayısı artar. Tip T helper hücreler dermiste, tip1 T sitotoksik hücreler epidermiste lokalizedir. Deri lezyonundaki T hücrelerinin çoğu bellek hücresi olup deriye adresli CLA eksprese ederler. Bundan dolayı CLA+ T hücreler selektif olarak inflamatuvar psoriyazis lezyonlarını hedefler (11). T hücrelerinin psoriyazisin patogenezindeki rolüne dair kanıtlar şunlardır: Şiddetli kombine immun yetmezlikli farelere psoriyatik insan derisi transplante edilip aktive sinjenik T hücre enjeksiyonu yapıldığında psoriyaziform ekspresyon olur. Bir T hücre aktivite inhibitörü olan siklosporinin psoriyaziste etkili olması diğer bir kanıttır. PUVA sağaltımıyla psoriyaziste T limfosit ve Langerhans hücre sayısının etkilenen alanlarda azalması lezyon gerilemesi ile koreledir. Bazı sayrılıkların proinflamatuvar interferonlarla sağaltımı psoriyazis aktivasyonuna yol açabilir. Diğer bir kanıt da psoriyatik plakların T hücre immunotoksini olan denilökin

diftitoks ile düzelmesidir (11). Psoriyatik plakta Th 1 tip sitokinler (IFN-GAMMA, IL-2 ve TNF-alfa), Th2 sitokinler (IL-4, IL-5 veya IL-10) bulunmaz. Psoriyatik plakta birçok immunmedyator belirlenmiştir. Değişik kemokin ve kemokin reseptörü saptanmış ve bunlar psoriyatik hücrelerde kemik iliği kaynaklı hücrelerin migrasyonun artırdıkları için patogenezele ilişkili bulunmuşlardır. Bunlar TARC (CCL17), MIG (CXCL19), IP10 (CXCL10), MDC (CCL22) ve RANTES (CCL5), CXCR2, CXCR⁴, CCR4, CCR6, CCL19, CCL20 ve CCL21'dir. Bunlarda özellik CCL19 ve CCL21 psoriyatik deride beklenmedik şekilde artmışlardır (12). Genomik analizlerle birçok immunregule veya proinflamatuvar gen ürün ekspresyonu gösterilmiştir. T hücrelerin IFN-gama salgılamasıyla tip yolak (Th1/Tc1) aktive olur. Salınan IFN-gama sonradan STAT1 (transkripsiyonun aktivatörü ve sinyal dönüştürücüsü) aktive edip geniş bir immun ilişkili gen transkripsiyonu başlatır (12). Psoriyatik lezyonlarda artmış TNF- α konsantrasyonu gösterilmiş olup, TNF- α 'nın endotelial ve keratinosit ICAM-1 ekspresyonunu aktive edip hücre adezyonu ve trafiğinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bundan dolayı TNF- α psoriyazis patogenezinde T limfositleri aktive edip T hücre infiltrasyonu ve keratinosit proliferasyonunu sağlayarak etkili olur. TNF- α , psoriyaziste tüm deri hücreleri tarafından salınan veya hedeflenen primer proinflamatuvar sitokindir. TNF- α psoriyatik artritte sinovyumda da artmıştır. TNF- α diğer sitokinlerin kaskadını indükleyebilir. Çok geniş hücre grupları tarafından üretilir ve çok fonksiyonu vardır. Psoriyaziste TNF- α 'nın kesin kaynağı tespit edilememiştir (9,10). Yine psoriyaziste nöropeptid ekspresyonundaki artış belirlenmiş ve nörovaskular yolağın patogenezeledeki rolüne dikkat çekmiştir. Artritin sinir denervasyonu ile önlenmesi, "substans P" salınımının sinir hasarı ile bloke edilmesine bağlanmış ve tüm bu gözlemler stres ve travmatik uyarının direkt nöral aktivasyonla immunolojik aktivasyona yol açma hipotezini desteklemiştir (13). Ayrıca psoriyatik deride doğal immunitenin mayor hücreleri olan "naturel killer" (NK) hücreler, dendritik hücreler, nötrofil granulositler ve keratinositlerin sayısı ve aktivitesinde artış belirlenmiştir. NK T hücreler psoriyatik plakta, lezyonsuz psoriyatik derisi ve normal insan derisine oranla daha fazladır. Dolaşımda ise NK sayısı daha az olup bu azalma sayrılık aktivitesi ile koreledir (14). Derinin doğal immun sisteminin mayor humoral elemanları ise proinflamatuvar sitokinler başta olmak üzere defensin ve katelisidin gibi antimikrobiyal peptidler, Toll-like reseptörler (TLR) ve C-tip lektinler gibi mikrobiyal ürün reseptörleri ve kompleman sistemidir. Psoriyaziste bazı antimikrobiyal peptidlerin artmış ekspresyonu doğal immun yanıtın üst regülasyonun

gösterir. TLR'ler mikrobiyal yapıların erken tanınmasında önemlidir. İnflamatuar genlerin promotor bölgelerini aktive eder. Son yıllarda psoriyatik lezyonlarda TLR1, TLR2 ve TLR5' in ekspresyonun arttığı gösterilmiştir (14).

Psoriyaziste genler arasında etkileşimlerin rolüne dair güçlü kanıtlar olsa da çevresel faktörler de sayrılığın önemli bir nedenidir. Braun-Falco genetik yatkınlığı olan bireylerde genotipik veya latent psoriyazisin klinik psoriyazise dönmesinin tetikleyici faktörlere bağlı olduğunu düşünmektedir. Bu faktörler ekzojen veya endojen olabilir. Ekzojen faktörler arasında travma, UV, X-ray ışınları, cerrahi girişimler, enjeksiyonlar, tatuaj, böcek ısırıkları, yanık, kronik iritan dermatitler başta olmak üzere bazı inflammatuar dermatozlar sayılabilir. Endojen faktörler arasında ise ilaçlar, infeksiyonlar, hamilelik, diyet, alkol, sigara, hipokalsemi ve emosyonel stres sayılabilir (2).

Psoriyaziste, daha önce tutulmamış deri alanlarına çeşitli tipte travma uygulandığında bu alanlarda sayrılığın ortaya çıktığı görülmüştür. Bu durum ilk kez 1872'de Heinrich KOEBNER tarafından tanımlanmış ve Koebner fenomeni olarak adlandırılmıştır (1,2). Koebner reaksiyonu genellikle hasardan 7-14 gün sonra ortaya çıkar ve psoriyazisli hastalarda insidansı %38-76 olarak bildirilmiştir (1). Çoklu travma uygulanan bir hastada bir alanda psoriyazis lezyonları gelişmişse diğer alanlarda da gelişir (ya hep ya hiç). Hasarı takiben mevcut psoriyazis lezyonlarının temizlenmesi ters Koebner fenomeni olarak adlandırılır. Bu reaksiyonda da ya hep ya hiç kuralı geçerlidir ve Koebner ve ters Koebner aynı anda görülmez. Standart hasar uygulanarak yapılan bir çalışmada psoriyazisli hastalarda Koebner reaksiyonu %25, ters Koebner reaksiyonu %67 oranında belirlenmiştir. Koebner reaksiyonunun daha şiddetli psoriyaziste ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Psoriyaziste pek çok çevresel faktör tanımlanmasına rağmen B hemolitik streptokoklar en kesin tanımlanmış olan, özellikle Cw*0602 aleli taşıyanlarda akut psoriyazis tetikleyicilerindendir. Özellikle boğazda görülen streptokok infeksiyonlarının akut guttat psoriyazis ile güçlü bir ilişkisi olduğu bilinmektedir. Telfer ve arkadaşları A grubu β hemolitik streptokok olan *Streptococcus pyogenes*'i akut guttat psoriyazisli olgularda %26, guttat saçılım gösteren plak tip psoriyazisli olgularda %13 oranında ve kronik plak tipi psoriyaziste %14 oranında tespit ederken bu oran kontrol grubunda %7'de kalmıştır (15). Streptokokkal pirojenik ekzotoksinler

ve stafilokokkal enterotoksinlerin superantijen rolü oynadığı bilinmektedir. Superantijen terimi T hücreleri ve makrofajların kuvvetli uyarıcısı olan bir mikrobial protein ailesini tanımlamak için kullanılmaktadır. Leung ve arkadaşları akut guttat psoriyazisli hastalarda periferik kanda, lezyonlu deride ve perilezyonel deride T hücre $V\beta$ reseptör özelliklerini araştırmışlar, özellikle perilezyonel deride anlamlı olarak $V\beta 2+$ T limfosit birikimi saptamışlardır (16). Yokote ve arkadaşları ise 2 guttat, 4 plak ve 1 artropatik psoriyazlı hastada periferik kan mononükleer hücrelerdeki $V\beta 2$ ve $V\beta 3$ pozitifliğini normal kontrollerden farklı bulmamışlar ancak bu hücrelerin stafilokoksik enterotoksin B (SEB) ve toksik şok sendromu toksini (TSST-1)'ne karşı proliferasyonunun anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir (17). Streptokokal süperantijenlerin CLA + T hücre ekspresyonunu indüklediği ve böylece T hücrelerinin deriye migrasyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Superantijenler MHC Class II molekülüne bağlandıklarında T hücrelerini uyarmaktadırlar. Bu şekilde büyük miktarda T hücresi aktive etme yetenekleri yanında superantijenlerin, T hücrelerinden bağımsız olarak, keratinositleri de içeren MHC class II eksprese eden hücrelerden sitokin üretimini uyardığı ve aktive ettiği gösterilmiştir. Bakteriyel endotoksinler, süperantijen gibi davranıp T hücreleri, makrofaj, Langerhans hücreleri, keratinosit aktivasyonunu içine alan kompleks kaskadı tetikler (7,18). Rasmussen A grubu β hemolitik streptokokların psoriyazise, homolog keratin 14/A grubu β hemolitik streptokok M-6 proteinine karşı süperantijen aktivasyonu ve/veya T hücre aktivitesi aracılığıyla yol açıyor olabileceği sonucuna varmıştır (19). Kronik plak tipi psoriyazis ile süperantijen ilişkisi akut guttat psoriyazisteki kadar net gösterilememiştir. Bununla birlikte akut guttat psoriyazisli olguların yaklaşık %70'i kronik plak tipine dönüşmektedir. Burada da keratinositlerin autoantigen özelliği kazanması ve autoreaktif T limfositlerin uyarılması söz konusu olabilir (20). HIV enfeksiyonu ile ciddi psoriyazis ve psoriyatik artropati arasında bir ilişki tanımlanmıştır (1). Bir çalışmada HIV pozitif psoriyazisli 13 olgunun 2.5 yıllık izleminde sayrılıkta şiddetlenme belirlenmiştir. Bu durumun nedeni tam olarak açıklanamasa da bozulmuş CD4/CD8 oranı suçlanmaktadır. Kronik psoriyaziste CD8+ T hücrelerin önemiyle, HIV ile infekte bireylerde azalan CD4+ T hücreler yüzünden prognoz kötü olup, antiretroviral sağaltımla düzelebilir. HIV infekte bireylerde CD8+ T hücre aktivitesinde artış gösterilmiştir. Bundan dolayı, HIV (+) psoriyazis hastalarında aktivasyon, en azından kısmen regule CD4+ T hücre azalması ve sonradan CD8+ T hücre aktivitesinde artış ile ilişkilidir (7). Bir başka suçlanan ajan HPV (human papilloma virus)'tür.

Psoriyatik deri örneklerinde % 89-90 oranında HPV DNA'ları bulunmuştur. Bu virus ailesi litik olmayan siklusla keratinositlere girip E6 ve E7 gibi proteinlerle keratinosit proliferasyonunu indükleyebilir (7,21). Malassesia türlerinin psoriyazisteki rolü tam olarak kanıtlanamasa da bazı çalışmalar bu lipofilik mayaların deri lezyonu gelişimiyle ilişkisini göstermiştir. Vakaların çoğunda mayalar saçlı deri tutulumuyla ilişkilidir. Saçlı deri psoriyazisinin ketokonazole yanıt vermesi de bu tezi destekler. Gupto ve arkadaşları tüm hastalarda 6 malessezia türü izole ederken, psoriyazisi olanlarda en sık m. globosa bulmuştur (22).

Psoriyazisi uyaran çevresel etmenler arasında ilaçlar önemli bir yer tutmaktadır ve çok sayıda ilacın psoriyazisi uyardığı bildirilmiştir. İlaçlar psoriyazisi farklı şekillerde uyarabilmektedir. Remisyonda olan olgularda manifest dökü oluşumuna yol açabilecekleri gibi, önceden hiç lezyon saptanmamış kişilerde psoriyazisi dökülerini başlatabilirler. Ayrıca mevcut psoriyazisi dökülerini alevlendirip sağaltıma dirence neden olabilirler. Psoriyazisteki ilaç reaksiyonlarının biyokimyasal mekanizmasının temelinde genellikle siklik adenozin mono fosfat (cAMP), lökotrien ve prostoglandin sentez değişiklikleri ile nötrofil kemotaksisi yanında bozulmuş limfokin salınımını da içeren immunolojik mekanizmalar ve hipersensitivite reaksiyonları bulunmaktadır. Psoriyazisi uyardığı bilinen ilaçlar arasında başlıca lityum, beta adrenerjik reseptör blokörleri, antimalaryal ilaçlar, steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar, angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, tetrasiklinler ve interferonlar gelir (23).

Psoriyazisi sağaltımında kullanılan bazı ilaçlar da Koebner fenomeni ile sonuçlanan irritasyon, fototoksite veya hipersensitivite reaksiyonu ile alevlenmelere neden olabilmektedirler. Bu sağaltımlar arasında antralin, katran, etretinat, sulfasalazin, vitamin D analogları ve ultraviyole sayılabilir. Ayrıca sistemik veya topikal olarak uygulanan potent kortikosteroidlerin kesilmesinin özellikle pustular psoriyazisi olmak üzere psoriyazisi alevlenmesine neden olduğu gösterilmiştir (23).

Psoriyazisin histopatolojik görünümü lezyonun evresine göre değişkenlik gösterir. Genellikle erken evre skuamlı papulalar ve büyümekte olan plağın kenarından alınan biyopsiler tanı koydurucudur. En erken evredeki toplu iğne başı büyüklüğündeki makula ve düzgün yüzeyli papulalarda dermal değişiklikler ön plandadır. İlk olarak papiller dermiste kapiller dilatasyon ve ödem, kapillerler çevresinde limfositik infiltrasyon belirlenir. Limfositler epidermisin hafif spongiozun geliştiği alt

katmanlarına doğru yayılırlar (24). Daha sonra epidermin üst katmanlarında granuler hücrelerde vakuolizasyon ve silikleşme gibi fokal değişiklikler ortaya çıkar. Parakeratoz kümeleri meydana gelir. Nötrofiller genellikle parakeratoz kümelerinin tepelerinde görülür ve giderek saçılırlar. Nötrofilli parakeratoz öbekleri Munro mikroabselerinin en erken göstergesidir. Bazı vakalarda nötrofillerin belirgin ekzositozu olduğunda nötrofiller spinöz tabakanın en üst kısımlarında kümelenip Kogoj'un spongiyofom pustulalarını oluşturabilirler. Limfositler epidermin alt katmanlarına sınırlı kalır. Epidermal değişiklikler başlangıçta fokal iken zamanla yaygınlaşır ve klinik olarak plaklara yol açar (24). Tam olarak gelişmiş bir psoriyazis plağının kenar sınırından alınan biyopsinin histopatolojik karakteristikleri şunlardır:

- a) Rete sırtlarında uzama, alt kısımlarında kalınlaşma ile birlikte akantoz
- b) Suprapapiller epidermiste incelmeye ve nadiren küçük spongiyofom pustulalar
- c) Epidermin üst katmanlarında soluklaşma
- d) Azalmış ve tamamen ortadan kalkmış granular tabaka
- e) Yaygın parakeratoz
- f) Munro mikroabseleri
- g) Dermal papillalarda elongasyon ve ödem
- h) Dilate ve tortuöz kapillerler

Tüm bu özelliklerin içinde tanı koydurucu değeri olanlar sadece Kogoj'un spongiyofom pustulaları ve Munro mikroabseleridir. Bunların yokluğunda psoriyazisin histolojik tanısını koymak güçleşir. Psoriyazis vulgariste Kogoj' un spongiyofom pustulaları çok küçük mikropustulalardır ve sadece erken ve aktif lezyonlarda görülürken generalize pustular psoriyazisin tüm varyantlarında karakteristik olarak makropustulalar ortaya çıkar. Bu pustulaların çapı arttıkça merkezdeki epidermal hücreler tam sitolize uğrar ve bunun sonucunda kaviteler gelişir.

Guttat veya eruptiv psoriyazis erken evre histolojik özelliklerini gösterir. İnflamatuvar infiltrat daha belirgindir ve kronik plak tipine göre akantoz daha azdır. Akut başlangıçlı olması nedeniyle nötrofilli parakeratoz kümeleri üzerinde normal basket weave ortokeratotik kornifiye tabaka gözlemlenebilir. Eritrodermik psoriyazisteki histolojik

görünüm bazen psoriyazis karakteristiklerini gösterse de genellikle kronik ekzemalardan ayırd edilmesi güç olur (24).

Psoriyazisin en sık görülen klinik tipi psoriyazis vulgaristir. Hastaların % 90'ını etkiler, normal deriden keskin sınırlarla ayrılmış eritropapuloskuamoz plakları tanımlar. Dökülerin hızlı progresyonuyla merkezde normal deri alanlarının görüldüğü annular plaklar izlenebilir (1). Plaklar özellikle palmar alan, plantar alan ve saçlı deride canlı kırmızı veya somon renklidir. Bacaklarda daha mavimsi renklidir ancak liken planusun viyole renginden de farklıdır. Psoriyazis plakları değişik derecelerde skuamla kaplıdır. En sık değişik kalınlıkta sedef benzeri skuamlar izlenir. Rupoid formda, tırnaklardaki yağ lekesi görünümünün rengine benzeyen, sarı veya turuncu kahverengi mumsu skuamlar vardır (1).

Skuamlar plağın merkezinde daha gevşek, periferinde daha yapışıktır. Bu durum skuamsız bir alanın görülmesine yol açar ve **“yetersiz kapak belirtisi”** olarak adlandırılır. Tanıda yardımcı üç fenomen bulunmaktadır. Skuamlar kazındığında, skuamın kalkışı kurumuş mum damlası kazındığındaki beyazlaşma ve katmanlar halinde kalkışı andırmaktadır. Buna **“mum lekesi fenomeni”** denmektedir. Kazıma sürdürüldüğünde skuamlar tamamen kalktıktan sonra, dermal papillaların üstündeki epidermisin son katmanının zar şeklinde kalktığı görülmektedir. Buna **“son zar fenomeni”** denir ve psoriyazis için tipiktir. Kazımaya devam edilecek olursa, suprapapiller epitelyumin ortadan kalkması ile kapillere uyan noktasal kanama odakları görülür. Buna **“Auspitz fenomeni”** adı verilir.

Psoriyazis lezyonları genellikle diz dirsek gibi travmaya maruz kalan ekstensor alanlarda, intergluteal bölge ve saçlı deriye yerleşme eğilimindedir ve simetriktir. Psoriyazis, tutulan bölgeye göre değişiklik gösterir. Saçlı deri psoriyazisi genellikle oksipital bölgede oldukça kalın plaklara neden olur. Bazen skuamlar özellikle çocuklar ve genç erişkinlerde, saçlı deri ve saçlara sıkıca yapışık, asbestoz benzeri plaklara neden olur ki bu durum “pityriasis (tinea) amiantacea” olarak adlandırılır. Spesifik olmayan bir reaksiyon paternidir ve saçlı deride skuama neden olan diğer nedenlere eşlik edebileceği gibi psoriyazisin en erken belirtisi de olabilir. Pityriasis amiantacea’da bazen sikatrisyel olabilen saç kaybı görülebilir. (1). Yine eritrodermik psoriyaziste ve şiddetli pustular psoriyaziste saç kaybı görülebilmektedir. Bazen şiddetli seboeik ekzema üzerinde Koebner etkisiyle psoriyazis gelişebilmekte

“Seboriasis” veya **“Sebopsoriasis”** olarak adlandırılmaktadır. Döküler kasık, vulva, aksilla, meme altı kıvrımları, gluteal kıvrım ve diğer kıvrım yerlerinde olduğunda **“psoriasis inversa”** ve **“fleksural psoriasis”** adını almaktadır. Bu tablo yetişkinlerde çocuklara göre daha sıktır. Bu bölgelerde skuamın az olması veya olmaması nedeniyle tanı koymak güçleşir. Fleksural psoriyazis primer bir dermatoz olarak da, infektif veya seboreik intertriginöz dermatozlar üzerinde gelişen Koebner fenomeni olarak da karşımıza çıkabilir. Psoriyazis lezyonları anhidrotik olmasına rağmen bu bölgelerin hiperhidrozu ve friksiyonu sonucu masere olur. Özellikle gluteal bölgede fissurasyolar sıktır. Retroaurikular bölge ve dış kulak yolu psoriyazisi tutabileceği diğer kıvrım alanlarıdır ve infektif veya seboreik dermatitlerden ayırt etmek zordur. Psoriyazis, palmoplantar alanlarda ince gümüş rengi skuamla kaplı, liken simpleks veya hiperkeratotik ekzemaya benzer şekilde daha az keskin sınırlı, bazen pustulaların eşlik edebildiği plaklar şeklinde karşımıza çıkar. Dorsal yüzde eklem üzerindeki deride kalınlaşma ve cansız kırmızı renk değişimi sıktır. Tırnak tutulumu psoriyazisin tüm tiplerinde görülebilir ve sıklıkla psoriyatik artropati ile birlikte bulunur. Dikkatli bir muayene ile tüm vakaların %25-50’sinde tırnak değişiklikleri belirlenebilir. Her iki cinste eşit oranda görülür ve 40 yaşın üstündeki hastalarda 40 yaş altına göre iki kat daha fazla görülür. Son yıllarda yapılan bir çalışmada erken başlangıçlı ve familial psoriyazlı olgularda tırnak tutulumunun daha ciddi seyrettiğinin altı çizilmiştir (25). Noktalanma (**unguium punctata**) en sık görülen tırnak değişikliğidir. Diskolorasyon, subungual hiperkeratoz ve onikoliz de sık görülür. Histopatolojik incelemeler ile noktalanma, oluklanma ve kabarık çizgilenmelerin tırnak matriksi tutulumuna, onikoliz, subungual hiperkeratoz ve splinter hemoragilerin tırnak yatağı veya hiponişyum tutulumuna denk düştüğü belirlenmiştir. Tırnak yatağı ve hiponişyumda yağ damlasına benzeyen dairesel renk değişikliği **“Gottron belirtisi”** olarak bilinir ve hiponişyumun psoriyatik tutulumu sonucu ortaya çıkar. Tırnak plağında transvers oluk gelişimi **“Beau - Reil çizgisi”** olarak bilinir. Psoriyatik deri ve tırnakta kandida türleri sık ürerken dermatofitler nadirdir. Bir seride 109 kandidal paronişili olgunun 19’unda psoriyazis belirlenmiştir (26). Psoriyaziste gerçek mukoza tutulumu oranı %2 nin altındadır, çok nadirdir ve daha çok pustular, eritrodermik ve plak formlarıyla birlikte. Ağız içinde gri, sarı, beyaz plaklar veya diffuz eritem, dudak ve ağızda pustulalar bildirilen mukozal tutulum örnekleridir. Ayrıca psoriyaziste geografik dil (benign migratuar glossit) sık bildirilmektedir ve her ikisi de HLA-Cw6 ile ilişkilidir (1). Penil psoriyazis nadir, daha az skuamlı, keskin sınırlı ve parlak kırmızı

yüzeyli infiltrate tek bir soliter plakla karakterizedir. Tanı için ve özellikle de eritroplazi ve Zoon balanitinden ayırıcı tanısı için genellikle biyopsi almak gerekir (1,2). Psoriyaziste blefarit, konjunktivit, keratit, kserozis, sinbleferon ve trikiyazis gibi okular lezyonlar da bildirilmiştir. Psoriyatik artritle olgularda kronik üveit belirlenebilir. Üveit psoriyazis sağaltımında kullanılan metotreksat kullanımı sonucu da gelişebilmektedir. Günümüze kadar çok sayıda atipik psoriyazis formları bildirilmiştir. Verrukoz lezyonlara en çok bacaklarda rastlanır. Folikular form erişkin dönemde sıktır ve çocukluk döneminde sıklıkla pitriyazis rubra pilaris ile karıştırılır. Likenoid varyant eldiven çorap tarzında ekstremitelerin fleksural yüzlerini tutar (1). Gösteriler büyüklüğüne göre isimlendirilmektedir. **“Psoriasis punctata”** noktasal, **“Psoriasis guttata”** damla büyüklüğündeki lezyonların görüldüğü formlardır. Özellikle çocuk ve gençlerde üst solunum yolunun streptokoksik infeksiyonlarından sonra görülmektedir. **“Psoriasis nummularis”** madeni para büyüklüğündeki gösterilerin gövde, gluteal alanlar, diz ve dirseklerde lokalize olduğu klinik formdur ve sık görülür. Bacaklar ve sakral alanlarda bunların birleşmesiyle plaklar oluşabilir. En sık görülen numular lezyon tipi birleşip haritayı andıran görünümler arz edecek olursa **“Psoriasis geographica”** olarak isimlendirilir. Bazen birçok plak birleşip sirsine şekil alırsa **“Psoriasis gyrata”** olarak, periferik genişlerken sentral iyileşme gösterirse **“Psoriasis annularis”**, 1-2 cm eninde, uzun kavisli plaklar varsa **“Psoriasis serpiginosa”** olarak adlandırılır. Bazı kronik olgularda çok kalın skuam tabakası ve üzerinde fissuralar belirlenir ki bu **“Psoriasis inveterata”** olarak adlandırılır. Yine kronik lezyonlarda infiltrate plak üzerinde kalın istiridye kabuğuna benzer skuam tabakası varsa **“Psoriasis rupoides”** adını alır (2,27).

“Psoriasis pustulosa” generalize ve lokalize olmak üzere iki tiptedir. **“Psoriasis pustulosa generalisata von Zumbusch”** seyrek, akut veya subakut seyirli, yaygın eritem ve steril pustulalarla seyreden formdur. İnfeksiyon, ilaçlar, endokrin bozukluklar ve hipokalsemi gibi provokan faktörlerin eşliğinde, ateş, kırıklıkla beraber hecmeler halinde pustulalar gelişmektedir. Tırnak ve mukoza değişiklikleri, poliartrit sık olup tablo fatal sonlanabilmektedir. **“Psoriasis pustulosa localisata Barber-Königsbeck”** palmoplantar rekurren, steril pustulalarla seyretmektedir. Lokalize pustular psoriyazisin diğer formu ise, pustulaların distal falankslardan başladığı **“Acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau”** dur.

Psoriyatik eritrodermi tüm vücudun % 80 ve fazlasını etkiler ve olguların yaklaşık %1-2 sinde görülür. Eritrodermik psoriyazisin iki formu vardır. Birincisinde kronik lezyonlar eksfoliyatif faza girer ve derece derece ilerleyerek vücudun tamamını veya tamamına yakın bölümünü kaplar. Psoriyazis lezyonlarının karakteristik özellikleri korunmuştur, sağaltıma yanıt ve prognoz iyidir. İkinci form ise “unstable” psoriyazisin bir parçası olarak karşımıza çıkar. Burada ani başlangıç söz konusudur veya var olan psoriyazis lezyonlarının lokal uygulamalar ve UV sağaltımına intoleransı, artışı ve sayrılığın kontrolden çıkması şeklinde de ortaya çıkabilir. Bu form artropatik psoriyaziste siktir. Generalize pustular psoriyazis eritrodermiye dönebilir. İnfeksiyonlar, hipokalsemi, antimalaryaller, katran ve kortikosteroidlerin aniden kesilmesi bu dönüşümü tetikleyebilir. Hastalarda ateş yüksekliği, titreme gibi sistemik bulgular vardır. Seyir uzamıştır, relapslar siktir ve mortal seyredebilir. Ayrıca ve stabil formun tersine şiddetli bir kaşıntı eşlik eder. Eritrodermide derinin uzun süreli inflamasyonu sonucu termoregulasyon, hemodinamikler, intestinal absorpsiyonu bozulur, protein ve su kaybı gelişir. Tüm bunların sonucunda hipotermi veya eritrodermik deride ter bezlerinin intraepidermal okluzyonuna bağlı hipohidroz veya anhidroz sonucu hipertermi, kardiyovaskular sistem yetmezliği, hipertansiyon, anemi, dermatogenik enteropatiye bağlı malabsorpsiyon, skuamla birlikte protein (keratin) ve demir kaybı, hipoalbuminemi, folat ve B12 eksikliği ve bariyer fonksiyonun bozulması sonucu transepidermal su kaybı ve dehidratasyon bulguları eritroderminin komplikasyonları olarak karşımıza çıkabilir (1).

Günümüze kadar kutan veya sistemik pek çok sayrılıkla psoriyazis birlikteliği bildirilmiştir. Bunlardan en iyi bilineni seronegatif artrittir ve bu konuya aşağıda değinilecektir. Henseler ve Christophers 40.000 psoriyazisli hastada birliktelik gösteren sayrılık oranlarını araştırmışlar ve en sık kalp sayrılığı, hipertansiyon ve diabetes mellitusla birliktelik belirlemişlerdir. Başka çalışmalarda atopik ekzema ve Crohn sayrılığının altı çizilmiştir. Ailesinde psoriyazis öyküsü olanlarda Crohn oranı %10 iken kontrol grubunda bu oran %2.9 dur. Tüm bu gözlemler bu birlikteliğin altta yatan genetik ve immunolojik mekanizmalarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (1). Psoriyazisli hastalarda melanom dışı kanserler ve limfoproliferatif kanser riskinin arttığı gözlenmiştir ki bu risk sistemik sağaltım veya fototerapi alanlarda daha yüksektir. Ancak bu konudaki kanıtlar yeterli değildir (1). Psoriyazisle birlikte başta bulloz pemfigoid olmak üzere edinsel bulloz sayrılıklar da bildirilmiştir. Bir seride

psoriyazis sağaltımı alan özellikle de fototerapi verilen hastalarda bulloz sayrılıklar gözlenmiş ve bu birlikteliğin sağaltımların tetikleyici rolü sonucu ortaya çıkabileceği düşünülmüştür. Kutan autoimmun sayrılıklardan vitiligo da psoriyaziste sık görülür. Psoriyazisle birlikteliği daha nadir bildirilen diğer sayrılıklar gut, hipokalsemi, kronik rekürren muktifokal osteomyelit ve SAPHO (sinovit, akne, pustuloz, hiperostoz, osteit) sindromudur (1).

Psoriyatik artrit, psoriyazisli hastalarda belirlenen inflamatuvar, seronegatif bir spondiloartropatidir. Psoriyazisli olgularda artrit oranı çeşitli çalışmalarda %6-42 olarak bildirilmiştir. ABD prevalansı %0.1-%0.25' dir (28). Moll and Wright 1973 de yayınladıkları bildirilerinde psoriyatik artrit, simetrik-poliartikular (romatoid artrit benzeri), asimetrik-oligoartikular (<5 eklem), distal interfalangeal eklem tutulumunun baskın olduğu, spondilitin baskın olduğu ve artrit mutilans olmak üzere 5 alt tipini tanımlamışlardır (29). Asimetrik oligoartrit en sık görülen formdur (2). Psoriyatik artritli olgularda eroziv ve deformite bırakan artrit oranı %40-60 dır (28).

Psoriyazis komplikasyonlara yol açabilmektedir. Nadiren psoriyazis lezyonları üzerinde özellikle de okluziv topikal steroid sağaltımı sırasında follikulit ve furunkuloz başta olmak üzere sekonder infeksiyonlar gelişebilir. Psoriyazis plakları üzerinde stafilokok taşıyıcılığı oranı % 50 olmakla birlikte bu lezyonlarda bulunan endogen antimikrobiyal peptidler nedeniyle infeksiyon az görülür. Ancak bu stafilokok taşıyıcılığı psoriyatik plaklar üzerinden cerrahi prosedür uygulanması durumlarında sepsis riskini artırabilir. Kaşıntı psoriyazisli hastalarda hiç olmayabilir veya çok şiddetli olabilir. Polonya'da yapılan bir çalışmada psoriyazisli olgularda kaşıntı yakınması oranı %80 olarak bildirilmiştir. Pustular ve eritrodermik formda kaşıntıdan çok yanma ve gerilme hissi vardır. Ciddi psoriyazisi olan hastalarda diğer hastalık gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek oranda alkolizm bildirilmektedir. Bunun dışında nefrit ve renal yetmezlik, hepatik yetmezlik, apikal pulmoner fibrozis ve amiloidoz diğer bildirilen komplikasyonlardır (1).

Komplike olmayan psoriyaziste belirli bir laboratuvar bulgusu yoktur. Eritrosit sedimentasyon hızı normaldir. Epidermopoeze bağlı olarak hiperürisemi ve düşük folat düzeyleri belirlenebilir (1). Eritrodermik psoriyazis ve generalize pustular psoriyaziste eritrosit sedimentasyon hızında artış, lökositoz, hipokalsemi, negatif nitrojen dengesi ve hipoproteinemi belirlenebilir (27). İmmunglobulin düzeyleri

genellikle normaldir fakat selektif IgA eksikliği ve monoklonal IgG gamopatisi birlikteliği bildirilmiştir (1).

Psoriyazis tanısı klinik karakteristiklerin belirlenmesiyle kolayca konulur ancak vücudun bazı alanlarında ve başka sayrılıklarla komplike olduğunda tanı koymak güçleşebilir. Seboreik ekzemada lezyonlar daha silik sınırlı ve daha açık renklidir, daha mat, sarımsı bir skuamı vardır. Ekzema özellikle bacaklarda psoriyaziform bir görünüme neden olabilir. Palmar hiperkeratotik ekzema psoriyazisle çok karıştırılır. Renk, kaşınarak kaldırılmış skuamlar, keskin sınır ve tırnak değişiklikleri psoriyazisi destekler. Yine liken planusun özellikle bacaklardaki hipertrofik lezyonları, penil lezyonlar ve palmar lezyonları psoriyazisle karışabilir. Viyole renk, lezyonların parlak yüzeyli olması ve oral değişiklikler liken planusu destekler. Liken simpleksin saçlı deri ve dirsek lezyonları tamamen psoriyazise benzeyebilir. Burada deri çizgilerinde belirginleşme, kaşıma bulguları vardır ve sınırları daha siliktir. Pitriyazis likenoides kronika guttat psoriyazı andırabilir. Lezyonlar daha az saçılmıştır, kahverengi-kırmızı renklidir ve mika benzeri opak bir skuamla kaplıdır. Psoriyazis fleksural alanlarda kandidiyaz ile karışabilir. Kandidiyaziste skuam lezyonun kenarındadır ve küçük satellit pustula ve papulalar vardır. Tinea kruris keskin ancak polisiklik kenarlıdır. Psoriyazisle daha az karışabilecek diğer sayrılıklar pitiriyazis rubra pilaris ve sekonder sifilistir. Pitiriyazis rubra pilaris eritrodermik fazında karışabilir ancak burada lezyonlar daha soluk renklidir ve koyu kırmızı folikular lezyonlar vardır. Ayrıca edinsel, sarı turuncu renkli palmoplantar keratoderma eşlik eder. Psoriyaziform ilaç erüpsiyonları da psoriyazisin ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır (1,2,27).

Psoriyaziste hiçbir sağaltım kür sağlayamadığı için sağaltımda hedef mevcut lezyonların ortadan kaldırılması, yeni lezyon gelişiminin önlenmesi ve remisyon sürelerinin uzatılması olmalıdır. Bu sebepten dolayı psoriyazis sağaltımında ilaç seçimi yaparken ilaca bağlı toksisite, yan etkiler göz önüne alınıp, kar- zarar oranları iyi değerlendirilmelidir (30).

Sağaltımda ilk basamak mevcut skuamların uzaklaştırılmasıdır. Bu her sağaltım yöntemi için geçerlidir Genel bir prensip olarak kalın skuamları olan psoriyazis lezyonlarına önce keratolitik sağaltım vermek gereklidir yoksa diğer topikal ajanlar penetre olamazlar. Bu amaçla en sık kullanılan, en etkin ve basit keratolitik ajan salisilik asittir. Salisilik asit skuamların yoğunluğuna göre değişen

konsantrasyonlarda, yağlı bir baz içerisinde uygulanmaktadır. Salisilik asit korneositler arası bağlantıları bozar, korneosit deskuamasyonu, stratum korneum hidrasyonu, korneositlerde şişme sonucunda stratum korneumda yumuşamaya neden olur. Sıklıkla %3-6 oranlarında kullanılsa da %0.5-%60 gibi çok farklı konsantrasyonlarda kullanılabilir. Oklüzyon ile etkisi artar. Yüksek konsantrasyonda irritandır ve psoriyazisteki topikal kullanımında en önemli problem akut veya kronik sistemik intoksikasyona neden olabilme potansiyelidir. Bu durum, oral mukozada yanma hissi, frontal baş ağrısı, santral sinir sistemi semptomları, pH değişiklikleri, tinnitus, bulantı, kusma ve diğer gastrointestinal semptomlarla kendini gösterir. Özellikle çocuklarda, geniş alanlara uygulanması durumunda intoksikasyon açısından dikkatli olunmalıdır. Sonuç olarak salisilik asit vücut yüzey alanının %20'sinden fazlasına uygulanmamalıdır. Eğer gerekliyse sabah vücut üst yarı, gece alt yarı olacak şekilde ardışık sağıltım yapılmalıdır. Ayrıca salisilik asitin başta kalsipotriol olmak üzere bazı topikal antipsoriyatik ajanların etkinliğini azaltabileceği unutulmamalıdır. Psoriyaziste keratolitik olarak kullanılabilen diğer ajanlar üre, α -hidroksi asit ve eikosapentaenoik asitlerdir (31,32). Skuamların uzaklaştırılmasında %5-10 endüstriyel sodyum klorid içeren banyolar da kullanılmaktadır (33).

Geçmişten bugüne psoriyaziste sayısız topikal sağıltım ajanı denenmiştir ve hala denenmektedir, fakat kontrollü çalışmalarda etkinliği kanıtlanarak rutin kullanıma girebilen ajanların sayıları çok da fazla değildir. Psoriyazis sağıltımında kullanılan topikal ajanlar uzun yıllar kortikosteroidler, salisilik asit, katran, antralinle kısıtlanmıştır. Son yıllarda kalsipotriyol gibi vitamin D türevleri, tazaroten gibi topikal retinoidler, takrolimus ve pimekrolimus gibi immunsupresörler de kullanılmaya başlanmıştır (30).

Katran psoriyazis sağıltımında bilinen en eski yöntemlerden biri olup ilk defa Hippocrates'in çam katranını kullandığı bilinmektedir. Katran organik materyallerden (ağaç, fosil içeren kaya, kömür) oksijenin ısıtılarak uzaklaştırılması ile elde edilir. En sık kömür katranı kullanılmakla birlikte ihtiyol ve Cade yağı da kullanılmaktadır. Kömür katranı ilk kez 1681 yılında Becher ve Serle tarafından kullanılmıştır (34). Katran DNA sentezini inhibe ederek antiproliferatif etki gösterir. Ayrıca antiinflamatuvar ve antipruritik etkileri vardır (35). Katran çok irritan bir madde değildir ve yüz, genital bölge gibi hassas bölgelerde kullanılabilir ama yine de pustular ve

stabil olmayan psoriyaziste kullanılmamalıdır. En sık görülen yan etkisi follikulittir. Şampuanların içinde %5-20 konsantrasyonlarında saçlı deri psoriyazisi için kullanılır. Vücudun diğer kısımlarında % 0,5-1 konsantrasyonda ham kömür katranı günde 1-2 kez uygulanarak başlanılır ve kademeli olarak konsantrasyon %5'e kadar artırılır. Tek başına çok az ya da orta derecede antipsoriyatik etkinliği vardır (35). Katran plak ve guttat psoriyaziste UVB ile kombine edilerek Goekerman rejimi şeklinde kullanılabilir (katran UVA ile fotosensitizasyona sebep olduğu için kombine edilemez). Bu rejimle başarı oranı %80'e çıkabilmekle birlikte uygulamanın zahmetli olması, hoş olmayan kokusu ve leke yapma özelliklerinden dolayı günümüzde pek fazla tercih edilmemektedir. Ayrıca kömür katranının kanserojen özellikleri olan ve deriden absorbe olabilen polisiklik aromatik hidrokarbon içermesi endişe vericidir (31,36).

Chryosarobin'in psoriyazisteki değeri bundan yüzyıl önce tesadüfen bulunmuştur ve 1916'da Unna tarafından bu maddenin sentetik derivesi olan antralin ortaya koyulmuştur. Antralin (ditranol, sinyolin) kokusuz, sarı portakal renginde, suda çözünmeyen, kloroform ve asetik asit içerisinde çözünen, etanol, metanol, eter, aseton ve yağ içerisinde hafif çözünen mikrokristallerden oluşan tozdur ve kimyasal yapısı 1,8-dihidroksi-9-antron'dur. Antipsoriyatik-antimitotik etkisinin, okside olarak açığa çıkardığı serbest radikallerin DNA sentezini inhibe etmesi ile oluştuğu düşünülmekle birlikte etki mekanizması tam olarak ortaya koyulamamıştır (37). Antralin tek başına stabil değildir, autooksidasyona uğrar. Yine bir tesadüf sonucu salisilik asitin bu autooksidasyonu engelleyerek antralini stabilize ettiği belirlenmiş, uzun yıllar özellikle Avrupa'da Ingram rejimi şeklinde kullanılmıştır. Bu rejimde antralin merhem %0,05-%0.1 gibi çok düşük konsantrasyonlarda başlanır ve zamanla hastanın vereceği yanıtı göre doz %4'e kadar artırılır. Yaklaşık 18-22 saat süren bu uygulamaya her gün veya günaşırı devam edilir. 1980'li yıllarda antralinin krem formu gündeme gelmiştir. Bu form uygulama ve temizleme açısından daha kolay ve daha stabildir ayrıca neredeyse klasik pasta formu kadar etkilidir, irritasyon ve boyanma riskleri de daha azdır. Kinetik çalışmalar sonucunda antralinin tüm epidermise 100 dakika veya daha az sürede penetre olmasının gösterilmesinin ardından kısa temaslı terapi gündeme gelmiş ve yeterince etkin ve daha güvenli olduğu gösterilmiştir. Bu rejimde yüksek doz (% 1-5) antralin günde 1 veya 2 kez 10-20 dakika uygulanır ve yıkanır, eritem oluşuncaya kadar doz artırılabilir. Bir çalışmada %2'lik antralin Lassar's pastı içinde, günde 1 kez uygulanmış ve standart

Ingram rejimi kadar etkili bulunmuştur. %12 nin üzerindeki konsantrasyonlar da ilginç olarak iyi tolere edilmiş ancak %2'lik rejime göre bir üstünlüğü gösterilememiştir (1). Antralin sistemik ve topikal diğer birçok ajanla kombine edilebilir. Klasik kombinasyon rejimleri antralin+UVB, antralin+katran banyosu+UVB (Ingram rejimi), antralin+topikal kortikoid (Stanford rejimi)'dir (33). Ingram rejimi ve antralin+PUVA kombinasyonu başarılı sonuçlar vermesine rağmen zahmetli olduğu için günümüzde pek uygulanmamaktadır. Siklosporin ve kısa temas antralin kombinasyonu ise yavaş cevap veren hasta grubunda olumlu sonuçlar vermiştir (36). İritasyon etkisinden dolayı antralin yüz, boyun, kıvrım yerleri ve genital bölge için uygun değildir (1). Sistemik yan etkisi olmayan antralinin dezavantajları deri ve mukozalarda iritasyon, saçlarda yeşil mor boyanma, perilezyonel deride kahverengi boyanmaya neden olmasıdır. Son yıllarda antralinle ilgili en dikkat çekici gelişme yurt dışında bulunan Micanol® preparatıdır. Micanolde ısıya hassas lipozomal bir taşıyıcı bulunur ve antralini ancak deri ısısında bırakır. Bu da eşyaların lekelenmesini engeller ve bu yüzden Micanolü soğuk su ile yıkamak gerekir. Micanol özellikle dirençli saçlı deri psoriyazisinde etkili bulunmuştur (37). Randomize çift kör kontrollü bir çalışmada antralin lipogel, antralin krem+%salisilik asit sağaltımına göre çok daha az iritasyon ve perilezyonel boyanma yapmıştır (38).

Topikal kortikosteroidler hala psoriyazisin topikal sağaltımında en değerli gruptur. Stratum korneum penetrasyon yapan ve steroid reseptörlerine bağlanan küçük moleküllerdir. Bunlar DNA sentezini bozarak antiproliferatif etki ve antiinflamatuvar etki gösterirler (35). Vazokonstriksiyon geliştirme güçlerine göre dört gruba ayrılırlar. Psoriyaziste genellikle potent ve süperpotent olanlar tercih edilir. Solusyon, losyon, sprey, gel, krem, yağlı krem ve pomad formlarında hazırlanabilirler. Yine köpük taşıyıcı ile hazırlanan betametazon valerat, saçlı deri psoriyazisinde aynı ilacın solusyonlarından daha etkili bulunmuştur (37). Topikal kortikosteroidler dirençli olgularda, saçlı deri, el, ayak gibi lokalize alanlarda okluziyonlu uygulanabilir. Okluziyonda en etkili sonuçlar hidrokolloid örtülerle olmaktadır. Ayrıca hidrokolloid okluziyonu, tek başına UVB ve topikal kortikosteroid kullanımına göre daha üstün bulunmuştur. Bu örtüler daha az maserasyon ve bakteriyel üremeye neden olması açısından plastik örtülerden üstündür. Okluziyon örtülerin, etkinliğin yanında yan etki oranını da artırdıkları unutulmamalıdır. Son yıllarda kortikosteroid emdirilmiş bandlar üretilmeye başlanmış, okluziyon sağaltımı pratikleştirilmiştir (35,37). Uygun

konsantrasyonlarda antralin ve katranın kullanılmadığı, yüz, boyun ve fleksural alanlarda kullanılabilirler. Yine dilüe kortikosteroidler stabil olmayan, eritrodermik ve generalize pustular psoriyaziste kullanılabilirler. Optimal iyileşme genellikle iki hafta sonra gerçekleşir. Çok güçlü ve yüksek dozlarda kullanımları plazma kortizol düzeylerini kolayca baskılayabilir. % 0.05'lik klobetazol propiyonat veya %0,05'lik betametazon dipropionat'ın 7 gr/gün kadar düşük dozları bile hastaların %20'sinde sabah kortizolünü baskılamıştır (1,35). Daha sık olarak lokal yan etkiler izlenir. Bunlar başlıca dermo-epidermal atrofi sonucu ince, parlak, fragil bir deri, purpura ve strialar, telengiektazi, eritem, pustula, hipopigmentasyon, hipertrikozdur (37). Hastaların uzun süre kortikosteroid kullanmalarını engellemek için Kazt ve arkadaşları tarafından betametazon dipropionat ile "hafta sonu tedavisi" geliştirilmiştir. Bu uygulamada süperpotent kortikosteroid hafta sonları toplam üç kez uygulanır. Bu sağaltım şekli ile psoriyaziste düzelme oranı %60 olarak belirlenmiştir (1). Yine topikal kortikosteroidlerin günde bir kez uygulanmasının günde iki kez uygulama kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Topikal kortikosteroidler, vitamin D3 analogları, tazaroten ve antralin ile kombine edilebilirler. Ultraviyole ile kombinasyonları anlamlı bir terapötik avantaj sağlamadığı gibi remisyon süresini kısalttığı için önerilmemektedir. Asitretin ile kombinasyonda başarılı sonuçlar bildirilmiştir (36).

Özellikle el dorsal yüz, eklem yerlerinde yerleşen, küçük, sağaltıma dirençli, pruritik, likenoid lezyonlarda ve psoriyatik tırnaklarda intralezyonal kortikosteroid sağaltımı denenebilir. Burada triamsinolon hekzasetonid (5 mg/ml) veya triamsinolon asetonid (10 mg/ml) kullanılabilir (1).

Vitamin D3'ün aktif metaboliti 1 α ,25-dihidroksivitamin D3 (kalsitriol) ve bunun sentetik analogları olan kalsipotriol, 1 α ,24-dihidroksivitamin D3 (takalsitol) ve 1 α ,25-dihidroksivitamin D3 (maksakalsitol)'ün psoriyaziste topikal olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Bu ajanlar nükleer reseptörlere bağlanarak hücre içi kalsiyum ve cGMP düzeylerini artırarak keratinositlerdeki diferansiasyonu stimüle edip, DNA sentezi ve proliferasyonu inhibe ederler. Buna ek olarak immunmodülator etkileri de vardır (1,37). Günümüzde en yaygın kullanılan analog kalsipotriol (50 μ g/g) merhem en az %0,1'lik betametazon valerat kadar etkin, kısa temaslı antralin sağaltımından daha etkin bulunmuştur. Ayrıca kalsipotriol merhem (50 μ g/g) çocuklarda 45 g/hafta/ m² düzeylerinde uygulandığında da etkin ve güvenli olduğu tespit edilmiştir.

Kalsipotriolün en sık görülen yan etkisi lokal irritasyondur ve hastaların % 20'sinde görülür. En sık yüzde ve intertriginoz bölgelerde ortaya çıkar. Bu bölgelerde vazelin ile seyreltilerek veya kortikosteroidlerle kombine edilerek kullanılabilir. Günümüzde psoriyazis sağaltımı için yeni D vitamini analogları araştırılmaktadır. Kalsitriol, takalsitol, parikalsitol ve maksakalsitol bunlardan bazılarıdır. Kalsitriol ve takalsitolün psoriyazisteki etkinliği plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Karşılaştırmalı çalışmalar çok az olsa da kalsipotriol bu iki ajana göre daha etkin ve güvenli gibi görünmektedir (39,40). Kalsipotriol kortikosteroidlerle kombine edildiğinde hem iritan lokal etkileri azalır hem de kortikosteroid ihtiyacını azaltır. Salisilik asitle eş zamanlı kullanımı önerilmez çünkü salisilik asitle kolayca inaktive olur. Kalsipotriolün ultraviyole sağaltımlar ile kombinasyonları araştırılmış, darband UVB'ye cevabı artırmadığı, PUVA sağaltımının etkisini dramatik olarak artırdığı belirlenmiştir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta UVA kalsipotriolü inaktive ettiği için kalsipotriolün PUVA öncesi değil sonrası ya da sağaltımdan en az 2 saat önce uygulanmasıdır (37). Ayrıca kalsipotriol metotreksat ile de kombine edilmiş, metotreksatın daha az oranda kullanılmasına sebep olmuştur (41).

Retinoidler, hücresel proliferasyon ve diferansiasyondaki etkileri nedeniyle psoriyazisin topikal sağaltımında gündeme gelmişlerdir. İlk çalışmalar topikal all-trans-retinoik asit (tretinoin) ile yapılmıştır ancak etkin olduğu gösterilmişse de lokal irritasyon büyük problem olmuştur. Retinoik asit reseptörlere selektif olan tazaroten 3. kuşak bir sentetik retinoiddir ve %0,1 lik ve %0.05 konsantrasyonlarda gel ve krem formları vardır. Özellikle plak kalınlığı ve deskuamasyonu azaltırken eritem üzerine etkisi azdır. Gece olmak üzere günde bir kez kullanılır ve en önemli yan etkisi irritasyondur. Kortikosteroidlerle kombine edildiğinde etkinlik artar. Haftanın belli günleri tazaroten belli günleri kortikosteroid şeklinde veya sabah kortikoid akşam tazaroten şeklinde kombinasyon çalışmaları yapılmış, etkinlikte artış, tazarotenin irritasyon, kortikosteroidin atrofi etkisinde azalma belirlenmiştir. Tazaroten kalın, dirençli psoriyazis plakları için bir seçenek olabilir (1). Tırnak psoriyazisinde etkili olduğunu bildiren bir çalışma da mevcuttur (42).

Topikal makrolid immunsupresörler psoriyazis sağaltımında denenen diğer bir gruptur. Bunlardan ilki olan siklosporinin topikal formu moleküler yapısı penetrasyona izin vermediği için başarısız olmuştur. %0.1'lik takrolimus ile kıvrım yerleri ve yüz için

etkili ve topikal kortikosteroidlere göre daha güvenli olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Takrolimus ile salisilik asit kombinasyonun takrolimusun penetrasyonunu artırdığını bildiren çalışmalar da vardır (43,44). Pimekrolimus ise intertriginoz bölge ve yüz lezyonları gibi ince, skuamları olmayan lezyonlarda etkili bulunmuştur (45). Randomize kontrollü bir çalışmada invers psoriyazisi olan olgularda %1 pimexrolimus, %0.005 kalsipotriol ve %0.01 betametazon karşılaştırılmış ve sonuçta pimexrolimusun betametazondan daha az da olsa etkili olduğu bulunmuştur. Ancak potent kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımdaki yan etkileri nedeniyle bu olgularda başlangıçta topikal kortikosteroidler ile başlanıp idame sağaltımında pimexrolimusla devam edilebileceği bildirilmiştir (46).

Topikal sağaltım, fototerapi veya fotokemoterapiye yanıt alınamayan orta veya şiddetli psoriyazisli olgularda, psoriyatik artrit, eritrodermik ve pustular psoriyazisli olgularda sistemik sağaltım tercih etmek gerekebilir.

Metotreksat psoriyazis sağaltımında en etkili ilaçlardan biridir. Pürin sentezinde kofaktör olan folik asitin antagonistidir. Böylece DNA sentezi ve hücre çoğalmasını inhibe eder. Aynı zamanda spesifik olarak T hücrelerini baskılayıcı etkisi de vardır. Psoriyaziste metotreksat genellikle 2,5 - 5 mg'lık test dozundan sonra haftada bir gün tek doz şeklinde kullanılır ve doz klinik cevaba göre hafta başına 7,5-15 mg'a kadar artırılabilir. Sayrılık kontrol altına alındıktan sonra doz her ay 2,5 mg kadar azaltılarak en düşük etkin dozda devam edilmelidir. Kesin kontrendikasyonları gebelik ve laktasyon, relatif kontrendikasyonları ciddi karaciğer hastalığı, alkol bağımlılığı, aktif infeksiyon, immun yetmezlik ve renal fonksiyon bozukluğudur. Lökopeni en sık görülen yan etkisidir. Hepatotoksisite, bulantı, kusma, anoreksi, siroz, fotosensitivite, alopesi, oral ülserler, trombositopeni daha az sıklıkla görülebilir. Pansitopeni, pnömoni, pulmoner fibrozis, psoriyazis lezyonları üzerinde nekroz ve infeksiyon çok nadir görülebilecek diğer yan etkilerdir. Metotreksat birçok ilaçla etkileşebilir. Siroz riski nedeniyle kümülatif dozun 1,5 gr'ı geçtiği durumlarda ve her 1-1,5 gr total doz aralarında karaciğer biyopsisi önerilmektedir. Ayrıca makrositik anemiyi önlemek ve gastrointestinal yan etkileri azaltmak için 1-5 mg/gün folik asit eklenmelidir (47,48).

Oral retinoidler (vitamin A deriveleri) son 20 yıldır psoriyazis sağaltımında kullanılmaktadır. Bu sentetik hormonlar nükleer retinoid reseptörlerine bağlanıp gen

transkripsiyonunu etkilemek suretiyle keratinosit proliferasyon ve diferansiasyonunu normale çevirirler. Psoriyaziste, orijinal ikinci kuşak retinoid olan etretinatın yerini onun doğal metaboliti olan asitretin almıştır. Asitretin ile sağaltıma genellikle 10 – 25 mg dozda başlanır ve cevaba ve yan etkilere göre doz ayarlaması yapılır. Akne sağaltımında kullanılan izotretinoinin psoriyazisteki etkinliği asitretine göre daha azdır. Oral retinoidler pustular psoriyazis ve eritrodermik psoriyazis monoterapisinde oldukça etkilidir. Plak ve guttat psoriyaziste yavaş etkilidir. İmmunsupresif etkilerinin olmamasından dolayı çocuklarda ve EBES'li hastalarda kullanılabilir. Retinoidler diğer sistemik sağaltımlar ile kombine edilebilir. Düşük dozlarda alındığında PUVA ve UVB ile iyi tolere edilir. Bu kombinasyon ile hem fototerapi seans sayısı ve retinoid dozu azalır hem de deri kansinomu riskinde azalma sağlanır (47). Sistemik retinoidler doğurganlık çağındaki kadınlarda teratojen olmaları nedeniyle kullanılmamalıdır. Asitretin kullanan kadınlar ilacı bıraktıktan 2-3 yıl sonrasına kadar da gebe kalmamalıdır. Yüksek dozlarda (50 mg/gün) en sık görülen yan etkiler keilitis, konjunktivit, saç kaybı, ve deri kuruluğudur. Asitretin kullanan hastalarda sistemik yan etkiler ve laboratuvar değişiklikleri olabilir. Özellikle trigliseritlerde olmak üzere serum lipidlerinde artış, karaciğer enzimlerinde artış görülebilir. Hastalar bu açıdan moniterize edilmelidir. Osteoporoz, ligamentoz kalsifikasyon, diffüz idyopatik iskelet hiperostozisi sendromu gibi iskelet anormallikleri daha nadiren retinoid hepatiti ve pseudotumor serebriye neden olabilir (47).

Siklosporinin psoriyaziste etkili olduğu ilk kez 1979 yılında artritteki etkinliği araştırılırken bulunmuştur. İmmunofilinleri bağlayarak ve T hücte aktivasyonunu başlatan kalsinörin fosfotazı inhibe ederek immunsupresif etki gösterir. Siklosporinin şiddetli inflamatuvar ve diğer sağaltımlara dirençli olgularda, dikkatli ve kısa süreyle kullanılması önerilir. Genellikle 2,5 mg/kg/gün dozda başlanır. Gerekirse doz ayarlama 2-4 haftada bir yapılır ve 5 mg/kg/gün'e kadar çıkılabilir. Siklosporini 3 ay kadar kullanıp psoriyazisi remisyona soktukten sonra kesilmesi gerekir. Daha uzun süre kullanmak gerekirse 3 mg/kg/gün doz önerilmektedir. Siklosporin metotreksat gibi teratojen veya myelosupresif değildir. Ancak nefrotoksisite ve hipertansiyon açısından dikkatli izlem yapılmalıdır. Özellikle daha önce PUVA sağaltımı almış hastalarda melanom dışı deri kanseri riskinde artışa neden olur. Hiperlipidemi, hipomagnezemi, hiperkalemi gibi laboratuvar anormallikleri, hipertrikoz, dişeti hiperplazisi, nörolojik ve gastrointestinal yan etkilere neden olabilir. Serum kreatin

düzeyinde başlangıca göre %30 ve üzerinde artış olursa doz düşmek gerekir. Siklosporin metotreksat, asitretin, diğer sistemik ajanlar olan mikofenolat mofetil, fumarik asit deriveleri, sülfasalazin ve biyolojik ajanlarla kombine edilebilir (47).

Son yıllarda psoriyazisin patofizyolojisinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla birlikte tümüyle yeni bir sağaltım olan biyolojik ajanlar kullanıma girmiştir. Biyolojik sözcüğü canlı organizmaların içinde üretilen ilaçları tanımlar. Bu ilaçlar genetik mühendisliği yöntemleri ile üretilen ve hücrelerin yapı taşlarından oluşan proteinlerdir. Biyolojikler protein yapısında oldukları için mide asitinden etkilenirler ve bu nedenle de yalnızca parenteral olarak uygulanırlar. Günümüzde psoriyazis sağaltımında beş tane biyolojik ajan (etanersept, efalizumab, alefasept, infliksimab, adalimumab) kullanılmaktadır (48). Etanercept insan TNF tip 2 reseptörü ve insan IgG1-Fc proteinin birleşmesinden elde edilen bir füzyon proteindir. TNF- α ile birleşerek inflamasyonu, hücre infiltrasyonu, keratinosit proliferasyonunu, osteoklast aktivasyonunu ve metalloproteinaz sentezini inhibe eder. Alefasept de lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen olan LFA-3 ile insan IgG'nin Fc bölgesini içeren bir füzyon proteindir. Bellek T hücrelerinde CD-2'ye bağlanarak T hücre aktivasyon ve proliferasyonunu inhibe eder. Efalizumab, T hücre yüzey molekülü olan LFA-1 ile antijen sunan hücre yüzeyindeki ICAM-1 in etkileşimini bloke eder. İnfliksimab ve adalimumab TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlardır. Etanersept ilk 3 ay haftada 2 kez 50 mg, 3 aydan sonra haftada 1 kez 50 mg dozda subkutan olarak uygulanır. Haftada 2 kez 50 mg alanlarda, 12 hafta sonunda PAŞİ-75'e ulaşan olgu oranı %49 iken haftada 2 kez 25 mg alanlarda bu oran %34'dür. İnjektasyon yerinde hafif kaşıntılı reaksiyon görülebilir. Nadiren ciddi infeksiyonlar (tuberkuloz), maligniteler ve ilaca bağlı lupus bildirilmiştir. Alefasept haftada bir kez 15 mg dozda intramuskular olarak uygulanır. 14. haftada hastaların %21' i PAŞİ-75 skoruna ulaşır. Sağaltım sonrası remisyon süresi uzundur (ortalama 241 gün). Hastalar tarafından iyi tolere edilir (49,50). İnfliksimab her seferinde 5 mg/kg dozunda, 0, 2, 6. haftalarda intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır ve bundan sonra 8 haftada bir tekrarlanır. İnfliksimab kullanan hastaların %80'i 10. haftada PAŞİ-75 skoruna ulaşırlar. İlaça karşı gelişen autoantikorlara bağlı infüzyon reaksiyonları ve serum hastalığı gelişebilir ve bu metotreksatla kombine edildiğinde azalır. Nadiren tuberkuloz gibi ciddi infeksiyonlar, hepatosplenik T-hücreli limfoma gibi maligniteler bildirilmiştir. Efalizumab haftada bir kez 1 mg/kg dozda ve subkutan uygulanır. Olguların %27'si 3. ayda PAŞİ-75 skoruna

ulaşır. Bir çalışmada 3 yıl sonunda PAŞİ-75'e ulaşan olgu oranı %44-50 olarak bildirilmiştir. Flu-like semptomlar, trombositopeni, hemolitik anemi, pansitopeni, periferik demiyelinizasyon olası yan etkileridir. Psoriyatik artiritte etkisizdir. Adalimumab 40 mg dozda, 2 haftada bir kez ve subkutan olarak uygulanır (48). Hastaların %80' i 12. hafta sonunda PAŞİ-75'e ulaşır. İnjesiyon yeri reaksiyonları dikkat çekicidir. Nadiren ciddi infeksiyonlar (tuberkuloz ve oportunistik) ve maligniteler bildirilmiştir (48).

Psoriyazis sağaltımında klasik rejimlere girememiş ancak bazı çalışmalar ile etkinliği gösterilmiş diğer sistemik ajanlar, fumarik asit esterleri, mikofenolat mofetil, hidroksiüre, 6-tioguanin, sulfasalazin, azatioprin, leflunomid ve biyolojik ajanlardır. Fumarik asit esterleri Avrupa'da kırk yılı aşkın süredir şiddetli psoriyazisli olgularda kullanılmaktadır. Sistemik taramalar PAŞİ'yi geriletme oranlarının metotreksat ve siklosporin kadar iyi olduğunu göstermektedir ancak çoğu olgu belirgin gastrointestinal yan etkiler ve flaşing nedeniyle ilacı kullanamamaktadır (47).

Psoriyazis sağaltımında doğal güneş ışığının yararları uzun yıllardır bilinmektedir. Doğal gün ışığından faydalanılarak yapılan klimatoterapi yıllardır, başta İsrail Ölü Deniz olmak üzere dünyanın çeşitli bölgelerinde uygulanmaktadır (36). Dalga boyu spektrumu 320-400 arasında olan UV ışınları UVA olarak adlandırılır. İlk kez 1973'de güçlü fotoduyarlandırıcılar olan psoralenlerin UVA'nın etkinliğini artırıcı etkisi olduğu bildirilmiş, bundan 2 yıl sonra da oral 8-metoksipsoralen ve UVA'nın birlikte kullanımının başarılı olduğu gösterilmiş ve "fotokemoterapi" ve "PUVA" terimleri terminolojiye eklenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde PUVA 1982'den beri psoriyazis sağaltımında FDA onayıyla kullanılmaktadır. Ancak darband UVB'nin gündeme gelmesiyle PUVA'nın kullanımında son 10 yılda %85 azalma olmuştur (1). PUVA oksijen bağımsız reaksiyon ile DNA'daki primidin bazlarını etkilemekte, DNA'da çapraz bağlar oluşturarak antiproliferatif etki göstermektedir. İndirekt oksijen bağımlı reaksiyon ile de reaktif oksijen ürünleri ve serbest radikaller oluşturarak fototoksik etkiye neden olmaktadır. Ayrıca PUVA, T hücrelerine selektif sitotoksik etki göstermekte ve T hücre, nötrofil, monosit ve Langerhans hücrelerinde fonksiyon bozukluğu yaparak immunsupresif etki de göstermektedir (27). 8-metoksipsoralenin standart dozu 0,6-0,8 mg/kg'dur ve irradyasyondan 2 saat önce alınmalıdır. 5-metoksipsoralen için doz 1,2-1,8 mg/kg olarak ayarlanmaktadır. PUVA başlangıç

dozu kişinin deri fenotipine ve minimal fototoksik doza (MFD) göre belirlenmektedir. Başlangıç dozu MFD'nin %50-80' i olmalıdır. PUVA ABD'de psoriyazis sağaltımında haftada 2-3 kez uygulama yapılırken, Avrupa'da haftada 4 kez uygulama yapılmaktadır. Doz artışları 0,5-1,5 J/ cm² dozunda, ardışık olmayan günlerde yapılmalıdır. Sağaltım sırasında hafif eritem gelişirse doz artırımı yapılmamalı, belirgin generalize eritem gelişirse, eritem gerileyene kadar sağaltıma ara verilmelidir. Lezyonlar geriledikten sonra idame sağaltımı haftada iki kez bir ay, sonrasında haftada bir kez bir ay süreyle yapılmaktadır (1). PUVA sağaltımı alan psoriyazis vulgarisli olgularda iyileşme oranları %90'dır. 15-25 seans (total doz 100-200 J/cm²) olduğunda klinik olarak anlamlı düzelme belirlenir. Avrupa'da yaklaşık 3200 psoriyazisli olgunun katıldığı bir çalışmada, haftada 4 gün sağaltım verilmiş ve sonuçta tam iyileşme oranı %65, tam değil ama önemli miktarda düzelme oranı %29 olarak bildirilmiştir. Bu olgularda ortalama 20 seans (5-6 hafta) da, ortalama 7J/ cm² dozda ve ortalama 100 J/cm² dozunda düzelme gözlenmiştir. PUVA generalize pustular psoriyazis, eritrodermik psoriyazis, plamoplantar psoriyazis ve tırnak psoriyazisinde de değerlidir ancak yanıt oranları daha düşüktür (1). PUVA sağaltımı hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu olanlarda, gebelik ve laktasyonda, lupus eritematozus, Bloom sendromu, Cockayne sendromu, displastik nevus sendromu, trikodiodistrofi, porfiriya, kseroderma pigmentozum, pemfigus, pemfigoid, kronik aktinik hasarlanma, başta melanom olmak üzere deri karsinomu öyküsü olanlarda, immunsupresiflerde, fototoksik ve fotoallerjik ilaç kullanımı öyküsü olanlarda kontrendikedir. Katarakt ve afaki relatif kontrendikasyonlar olup yeterli korunma sağlanabilecek hastalar PUVA sağaltımına alınabilirler. PUVA'nın akut yan etkileri psoralenlerden kaynaklı bulantı, kusma, diyare, baş dönmesi, UVA'ya bağlı eritem, bulla, pruritus, kserozisdir. Nadiren polimorf ışık erüpsiyonu benzeri lezyonlar, akneiform lezyonlar, subungual hemoraji, yüzde hipertrikoz, fotokeratokonjunktivit, sistemik lupus eritematozus ve bulloz pemfigoid alevlenmesi görülebilir. Sağaltım sonrasında psoriyazis lezyonlarında geri dönüşümsüz hipopigmentasyon veya psoriyaziste alevlenme görülebilir. Uzun dönemde kronik aktinik hasarlanma, lentigo oluşumu, immunsupresyon, karsinogenez (spinalyoma, bazalyoma) ve katarakt oluşumu izlenebilmektedir. PUVA'nın kümülatif olarak 1000 J/cm² üstündeki dozlarında karsinogenik etkinin belirgin olarak artması nedeniyle, bu dozun üzerinde PUVA kontrendikedir. PUVA sağaltımı sırasında yan etkileri azaltmak için UV koruyucu gözlük takılmalı (24 saat boyunca gözlük takmaya devam edilmeli),

nevusler ve erkeklerde genital bölge kapatılmalı ve uygun kıyafetler ve gün örtüsü ile güneşten korunmalıdır.

Ultraviyole (UV) ilk olarak 1925 yılında Goeckerman tarafından topikal katran ile kombine edilerek ve günlük uygulanmıştır. Daha sonraları tek başına geniş band (290-320 nm) UV radyasyonun (GB-UVB) hafif eritemogenik dozda verildiğinde psoriyazis lezyonlarında PUVA kadar etkili olduğu anlaşılmıştır (1). Yine yapılan çalışmalarda psoriyazis sağaltımında en etkili UV ışık spektrumunun dar alanda 311 nm civarında olduğu bildirilmiş ve ilk olarak 1984 yılında Van Weelden ve arkadaşları tarafından 311 ± 2 nm dalga boyunda ışık yayan Philips TL-01 floresan lambalar geliştirilmiştir. Daha sonra dar band UVB'nin (DB-UVB) daha az yanma riski ve UV'ye bağlı karsinogenez riskinin az olması ve daha uzun remisyon süresi yönleriyle GB-UVB'ye göre üstün olduğu gösterilmiştir. DB-UVB, hemen hemen PUVA kadar etkindir ve aynı zamanda daha kullanışlı ve daha az karsinogeniktir (1). Etki mekanizması; UV ışınları deriden absorbe edildiğinde DNA, keratin, ürokronik asit ve kollagen gibi kromofor olarak adlandırılan yapılar ile etkileşir. Uyarılmış duruma geçen bu kromoforlar DNA'da primidin dimerleri, çapraz bağlar, serbest radikaller ve okside lipidler gibi fotoürünlerin oluşmasına neden olur. Bu fotoürünler tarafından protein fosforilasyonu, gen ürünlerinin indüksiyonu ve enzimatik onarım gibi olaylar başlatılır. Bu olaylar sonucunda eritem, ödem, immunsupresyon ve tumor indüksiyonu gibi hücresel değişiklikler saptanır. UVB'nin enerjisi yüksek, dalga boyu kısadır. Bu nedenle derinin yüzeyel tabakalarına özellikle keratinosit ve Langerhans hücrelerine etkilidir. Psoriyaziste keratinosit diferansiyasyonunu düzenleyici etkisi vardır. Psoriyatik deride keratinositlerdeki K16 salınımı ile gösterilen epidermal büyümeyi azaltmaktadır. T hücre proliferasyonu ve aktivasyonunu inhibe eder, Langerhans hücrelerinin yapı ve fonksiyonlarını bozar, epidermal ve dermal T hücrelerinde apoptoza neden olur. UVB fototerapisinin immün sisteme etkileri; çözünür medyatörler, hücre yüzey moleküllerinin inhibisyonu ve apoptoz yoluyla olmaktadır (51). UVB sağaltımında görülebilecek akut yan etkiler pruritus, herpes simpleks infeksiyonunda artış, okular yanık, konjuktivit, keratit olup uzun vadede fotoyaşlanma ve fotokarsinogenezdır. Darband UVB sağaltımında dikkat edilecek noktalardan biri sağaltımdan önce derinin "mineral oil" gibi UVB absorbanı olmayan maddelerle yağlanmasıdır. Bu psoriyatik plaktaki skuamdan ışığın yansımaları engelleyerek sağaltımın etkinliğini artırır. Ancak salisilik asit içeren ajanların UVB

absorban etkisi olduğu ve sağaltımdan önce temizlenmesi gerektiği unutulmamalıdır (52). Bazı hastalar şiddetli psoriyazı olduğu için veya ultraviyole intoleransından dolayı tamamen iyileşme gösteremezler. Diğer ultraviyole sağaltım modelleri, topikal sağaltım ajanları (kortikosteroidler, vitamin D3 analogları, tazaroten, antralin, katran, asitretin) veya sistemik sağaltım seçenekleri (asitretin, metotreksat) ile kombine edilebilirler (52).

DB-UVB sağaltımında ilk olarak minimal eritem dozunun belirlenmesi gerekir. Minimal eritem dozunun %50-70'i hesaplanarak da başlangıç DB-UVB dozu belirlenmiş olur. MED 15-20 dakika süren basit bir prosedürle belirlenir. Hastanın deri tipine göre belirlenen doz aralıklarında ve artan dozlarda UVB, hastanın güneş görmeyen ve lezyonsuz bölgesindeki 1-2 cm²'lik alanlara uygulanır. Doz aralığı bazı çalışmalarda 50, 70, 100, 140, 200, 280, 390 550 ve 770 mJ/cm² olarak belirlenmiş, deri tipi 1 ve 2 olanlar için en düşük sekiz doz deri tipi 3-4 olanlar için en yüksek sekiz dozun kullanılması önerilmiştir (53,54). Başka bir çalışmada 200, 300, 400, 600, 800 ve 1200 mJ/cm² olarak önerilmiştir (55). Altınar ve arkadaşları deri tipi 1 ve 2 olanlar için 50, 100, 150, 200, 300, 400, 500 doz aralığı, deri tipi 3 ve 4 olanlar için 150, 200, 300, 500, 700 ve 900 doz aralığını önermişlerdir (56). Test yapıldıktan 24 saat sonra tekrar değerlendirilir ve keskin sınırlı eritemin görüldüğü ilk doz minimal eritem dozu kabul edilir. Genellikle MED' in %50-70'i başlangıç dozu olarak kabul edilir. MED'e daha yakın başlangıç dozlarının (%90'ı gibi) bir üstünlüğü gösterilememiştir. UVB sağaltımında haftada 3 gün uygulamanın haftada 5 gün uygulama ile aynı etkinlikte ve optimal etki için yeterli olduğu gösterilmiştir (57). Doz artışı ile ilgili de farklı yaklaşımlar vardır. Literatürde yüksek oranlı doz artışı ve düşük oranlı doz artışı olmak üzere iki ana rejim vardır. Yüksek oranlı doz artış rejiminde %20-40, düşük oranlı artış rejiminde %10-20 oranında artış önerilir (54,56,58). Bir çalışmada da doz artımları alterne bir şemaya göre (ilk iki seans başlangıç dozunda daha sonra her iki seansta bir sırasıyla %40, %30, %25, %20, %15, %10, %5 oranında artış) yapılmış, 16. seanstan sonra artış yapılmaksızın aynı dozda devam edilmiştir (59). Doz artışlarının her seansta yapılması önerilirken Altınar ve arkadaşları haftada bir (üç seansta bir) artış olabileceği görüşünü ortaya atmışlardır. Kliniğimizde yapılan bu çalışmada günlük artış yapılan olgularla haftalık artış yapılan olguları karşılaştırmışlar ve haftalık artışın günlük artış kadar etkili olduğu ve aynı zamanda ortalama kümülatif dozu azalttığı sonucuna varmışlardır (56).

Bu çalışmada psoriyazisde DB-UVB sağaltımında haftalık dūřuk oranlı doz artışıyla haftalık yūksek oranlı doz artışı protokollerinin etkinlik açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniği' ne başvuran hastalar arasından seçilmiş 22 "psoriasis vulgaris" li olgu alınmıştır. Olgular randomize olarak seçilerek 2 gruba ayrılıp haftada üç kez dar band UVB sağaltımı verilmiş, gruplardan birine (11 olgu) haftalık, yüksek oranlı artış, diğerine (11 olgu) haftalık, düşük oranlı doz artışı yapılmıştır.

Çalışma başlangıcında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurul onayı alınmış ve tüm hastalardan uygulanacak sağaltım ve olası yan etkiler konusunda bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır. Pustular, eritrodermik ve artropatik psoriyazis olguları, psoriyazis dışında önemli bir dermatolojik ve sistemik hastalığı bulunanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların son üç ay içinde sistemik ve son bir ay içinde topikal antipsoriyatik sağaltım görmemiş olmalarına dikkat edilmiştir.

Sağaltım başlamadan önce hastaların antinükleer antikor (ANA) ve fokus açısından gerekli tüm tetkikleri yapılmış, olgular saptanan fokuslar sağaltıldıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların fotosensitif ilaç kullanmıyor olmalarına dikkat edilmiştir.

Olguların klinik değerlendirilmesi, sağaltım öncesinde ve sağaltım süresince haftalık hesaplanan "Psoriyazis Alan Şiddet İndeksi" (PAŞİ) ile yapılmıştır. PAŞİ, hastalığın tuttuğu vücut yüzey alanı ve psoriyatik lezyonların eritem, skuam ve papular karakterinin birlikte değerlendirilemesini sağlayan bir indekstir. 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.

Alan hesaplanırken tutulan alanın hesaplanan bölgeye oranına 0-6 arasında sayısal bir değer verilmiştir.

Buna göre:

- 0: Tutulum olmamasını
- 1: %10'dan küçük alan tutulumunu
- 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.

Psoriyazis lezyonlarının şiddetini değerlendirmek için baş (b), gövde (g), üst (ü) ve alt (a) ekstremiteler için hiperemi (H), indurasyon (I) ve skuam (S) 0-4 arasında ayrı ayrı derecelendirilmiştir:

- 0: Tutulum olmamasını
1: Hafif derecede tutulumu
2: Orta derecede tutulumu
3: Şiddetli derecede tutulumu
4: En şiddetli derecede tutulumu göstermektedir.

PAŞİ: $0,1 (Hb+Ib+Sb)Ab+0,2(Hü+Iü+Sü)Aü+0,3(Hg+Ig+Sg)Ag+0,4(Ha+Ia+Sa)Aa$

Bu çalışmada hiperemi, indurasyon ve skuamların derecelendirilmesi kişisel gözlemlere dayanılarak yapılmıştır. Subjektif değerlendirmede kişiler arasındaki farklılıkları ortadan kaldırmaya 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 iki hekim tarafından ayrı ayrı değerlendirilerek elde edilen sonuçların ortalaması alınmıştır.

UVB'nin saçlı deri dökülerine etkili olamayacağı düşünüldüğünden bizim çalışmamızda baş bölgesi PAŞİ değerlendirmesine dahil edilmemiştir. Sağaltım süresince tüm olgularda haftalık PAŞİ ölçümleri tekrarlanmıştır. Bu formüle göre hesaplanan PAŞİ değerlerinin %95 oranında azalması iyileşme kriteri olarak kabul edilmiştir.

Olguların tümüne gövde ve ekstremitelerdeki lezyonlara vazelin salisile %5-20 ile saçlı deriye liniment oleo kalker ile dekapaj yapılmıştır.

Olguların tümüne Medizintecnik UV 7001K marka ışınlama kabini içinde dar band UVB haftada üç seans uygulanmıştır. Başlangıç dozunu belirlemek için her hastada minimal eritem dozu (MED) belirlenmiştir. MED 2 cm çaplı altı alana deri tipine göre başlanıp, gittikçe yükselen dozlarda dar band UVB verilerek hesaplanmıştır. Deri tipi

ise bronzlaşma anamnezi ve fiziksel olarak deri pigmentasyonuna bakılarak belirlenmiştir. MED; deri tipi 1 ve 2 için 50, 100, 200, 300, 400, 500 mJ/cm², deri tipi 3 ve 4 için 150, 200, 300, 500, 700, 900 mJ/cm² dozlarda dar band UVB uygulanarak belirlenmiştir. 24 saat sonra keskin sınırlı eritem oluşturan ilk doz MED'dur.

Başlangıç dozu MED'in %70'i olarak belirlenmiştir. Doz artımı kör bir çalışmacı tarafından, birinci grupta, haftada bir kez, eritem yoksa %20, hafif eritem varsa %10 şeklinde, ikinci grupta haftada bir kez, eritem yoksa %40, hafif eritem varsa %20 şeklinde yapılmıştır. Daha belirgin eritem varsa doz artırılmamıştır. 2 J/cm² doza ulaşıldıktan sonra artış yapılmamış, bu dozda devam edilmiştir. Olguların her UVB seansı öncesi nevoselluler nevusleri kapatılmış, kullandıkları vaselin salisile sağaltımını UVB sonrası kullanmaları konusunda uyarıda bulunulmuştur. Saçlı deri döküsü olan hastalara günde iki kez klobetazol 17 propiyonat sağaltımı eklenmiştir. Yan etki nedeniyle sağaltımdan çıkarılan olgu olmamıştır. Olgularda yeterli düzelme sağlandığında idame sağaltımına geçilmiştir.

Çalışmanın sonunda olgu grupları, yaş, cinsiyet, sayrılık süresi, sayrılık tipi açısından Fisher' s Exact test ile; başlangıç PAŞİ, haftalık PAŞİ, 12 hafta sonunda iyileşen olgu sayısı, PAŞİ 50 ve PAŞİ 75 yanıtı alınan olgu sayısı, PAŞİ 50 ve PAŞİ 75' e ulaşma süresi ve kümülatif doz açısından Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiş ve karşılaştırılmışlardır.

BULGULAR

Dar band UVB sağaltımı alan ve düşük oranlı doz artışı (%10-20) yapılan 11 olgunun 9'u erkek, 2'si kadın hastadır. Olguların yaşları erkeklerde 28-71 arasında olup ortalama 51, kadınlarda 56-66 olup ortalama 61'dir. Hastalık süreleri erkeklerde 1,5-45 yıl arasında, kadınlarda 6 ay-7 yıl arasında değişmektedir. 3 olgunun deri tipi 2, 8 olgunun deri tipi ise 3'tür. 11 olgunun 8' inde plak ve 3'ünde guttat psoriyazis mevcuttur (Tablo 2).

Dar band UVB sağaltımı alan ve yüksek oranlı doz artışı (%20-40) yapılan 11 olgunun 6'sı erkek, 5'i kadın hastadır. Olguların yaşları erkeklerde 27-82 olup ortalama 52,66, kadınlarda 53-75 yaşları arasında olup ortalama 63,6'dır. Hastalık süreleri erkeklerde 7-50 yıl, kadınlarda 2-40 yıl arasında değişmektedir. 3 olgunun deri tipi 2, 8 olgunun ise deri tipi 3'tür. 11 olgunun 9'unda plak ve 2'sinde guttat psoriyazis mevcuttur (Tablo 3).

Düşük oranlı doz artışı yapılan grupta:

Başlangıç PAŞİ skoru ortalaması: 10,71

Sağaltımın 1. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 8,63

Sağaltımın 2. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 7,71

Sağaltımın 3. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 7,03

Sağaltımın 4. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 6,20

Sağaltımın 5. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 5,48

Sağaltımın 6. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 4,99

Sağaltımın 7. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 4,16

Sağaltımın 8. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 3,75

Sağaltımın 9. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 3,16

Sağaltımın 10. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 2,55

Sağaltımın 11. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 1,83

Sağaltımın 12. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 1,56

Yüksek oranlı doz artışı yapılan grupta:

Başlangıç PAŞİ skoru ortalaması: 11,54

Sağaltımın 1. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 10,59

Sağaltımın 2. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 8,91

Sağaltımın 3. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 6,95
Sağaltımın 4. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 5,55
Sağaltımın 5. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 4,64
Sağaltımın 6. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 4,62
Sağaltımın 7. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 4,01
Sağaltımın 8. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 3,35
Sağaltımın 9. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 2,73
Sağaltımın 10. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 2,41
Sağaltımın 11. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 1,85
Sağaltımın 12. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalaması: 1,56

Düşük oranlı ve yüksek oranlı doz artışı uygulanan olguların haftalık PAŞİ skorları Tablo 4 ve Tablo 5' te gösterilmiştir.

Düşük oranlı ve yüksek oranlı doz artışı uygulanan olguların sağaltım öncesi ortalama PAŞİ skorları ve haftalık PAŞİ skorları tek tek karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

PAŞİ skorunda %95 azalmanın iyileşme kriteri olarak kabul edildiği bu çalışmada düşük oranlı doz artışı yapılan grupta da yüksek oranlı doz artışı yapılan grupta da iyileşen olgu sayısı 3'tür ve tüm olgular ve 11-12. haftada iyileşme göstermişlerdir. İyileşen olgu sayısı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p> 0.05$). Ayrıca iki grup PAŞİ 50 ve PAŞİ 75'e ulaşma süreleri de karşılaştırılmıştır. Düşük oranlı doz artışı yapılan grupta PAŞİ 50' ye ulaşma süresi ortalama 6 hafta, PAŞİ 75' e ulaşma süresi 9,7 hafta iken yüksek oranlı grupta PAŞİ 50'ye ulaşma süresi ortalama 6 hafta, PAŞİ 75'e ulaşma süresi ortalama 9,09 haftadır. İki grup arasında PAŞİ 50 ve PAŞİ 75 yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p= 0,65$, $p= 0,65$). 12 haftalık sağaltım sonunda düşük oranlı artış yapılan grupta PAŞİ 50 yanıtı alınan olgu sayısı 11 (%100), PAŞİ 75 yanıtı alınan olgu sayısı 8 (%72,72) iken yüksek oranlı artış yapılan grupta PAŞİ 50 yanıtı alınan olgu sayısı 11 (%100), PAŞİ 75 yanıtı alınan olgu sayısı 9 (%81,81) olarak belirlenmiştir ($p>0,05$).

Düşük oranlı doz artışı yapılan grupta MED 50-500 mJ/cm² olup ortalama 236,36 iken yüksek oranlı doz artışı yapılan grupta MED 150-500 mJ/cm² arasında olup ortalama 277,27'dir. Düşük oranlı grupta 12. hafta sonunda kümülatif doz 5,3-35,3 J/cm² arasında olup 18,12 J/cm² iken yüksek oranlı artış yapılan grupta 12. hafta sonundaki kümülatif doz 13,5-46,55 J/cm² olup ortalama 30,15 J/cm²'dir. İki grup arasında ortalama kümülatif doz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p= 0,016).

Düşük oranlı doz artışı uygulanan gruptaki olguların hiçbirinde yanık görülmezken, yüksek oranlı doz artışı yapılan grupta sadece bir olguda, 19. seans sonrasında birinci derece yanık oluşmuş ve doz düşürülmeyi gerektirmiştir. Çalışmamızdaki olguların hiçbirinde bulla ve follikulit gelişimi izlenmemiştir

OLGU	PROTOKOL	İSİM	YAŞ	CİNS	HASTALIK SÜRESİ	KLİNİK FORM
1	966571	O.E.	71	E	45 yıl	Plak
2	1138890	A.Ü.	51	E	30 yıl	Plak+guttat
3	525667	N.D.	46	E	20 yıl	Plak
4	K482414	B.Y.	28	E	1,5 yıl	Plak
5	1170739	M.S.	46	E	20 yıl	Guttat
6	1176552	Ş.K.	66	E	34 yıl	Plak
7	572431	H.T.	54	E	6 yıl	Plak
8	353925	F.Y.	66	K	4,5 ay	Guttat
9	76093	M.Y.	58	E	30 yıl	Plak
10	325090	S.Y.	56	K	7 yıl	Plak
11	108875	M.K.	39	E	20 yıl	Plak

Tablo 2: Düşük oranlı doz artışı uygulanan olguların dökümü.

OLGU	PROTOKOL	İSİM	YAŞ	CİNS	HASTALIK SÜRESİ	KLİNİK FORM
1	1129175	N.K.	53	K	40 Yıl	Plak
2	167676	H.E.	82	E	50 Yıl	Guttat
3	1133883	H.H.Y.	65	E	7 Yıl	Plak
4	140055	N.A.	75	K	2 Yıl	Plak
5	743111	S.Ö.	67	K	2 Yıl	Plak
6	1053425	G.H.	67	K	2 Yıl	Plak
7	37189	G.Ö.	27	E	8 Yıl	Guttat
8	66401	F.G.	57	E	20 Yıl	Plak
9	77170	U.P.	31	E	25 Yıl	Plak
10	102799	N.A.	56	K	2 Yıl	Plak
11	76829	Y.K.	54	E	35 Yıl	Plak

Tablo 3: Yüksek oranlı doz artışı uygulanan olguların dökümü.

OLGU	0. hafta	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. hafta	7. hafta	8. hafta	9. hafta	10. hafta	11. hafta	12. hafta
1(O.E.)	8,65	6,80	6,25	6,45	6,20	5,60	5,30	5,20	5,00	4,20	3,80	2,60	2,50
2(A.Ü.)	9,75	8,75	8,75	6,80	5,70	5,20	4,05	3,10	3,10	2,70	1,80	1,20	1,30
3(N.D.)	9,90	8,45	8,30	6,95	4,90	4,30	4,30	4,30	4,45	3,40	3,30	2,00	1,60
4(B.Y.)	10,50	7,75	6,20	5,20	5,05	2,35	1,95	1,20	1,10	0,80	0,40	0,00	0,00
5(M.S.)	17,70	13,50	9,00	8,40	9,80	9,40	8,00	8,00	7,00	8,60	6,80	3,30	2,90
6(Ş.K.)	13,50	10,300	9,70	8,00	5,90	5,60	4,60	3,10	2,35	2,350	1,60	1,30	0,70
7(H.T.)	13,30	9,25	9,40	9,40	6,40	7,00	6,00	4,40	2,40	2,20	2,00	1,70	1,40
8(F.Y.)	8,80	6,40	5,40	5,70	6,00	4,10	3,75	2,60	2,40	1,30	1,20	0,80	0,40
9(M.Y.)	5,50	4,20	4,10	3,50	3,10	2,15	2,35	1,80	1,90	1,60	1,60	2,40	1,50
10(S.Y.)	7,00	7,00	6,35	6,05	5,30	5,10	4,70	4,15	4,15	3,05	2,40	2,40	2,20
11(M.K.)	13,25	12,55	11,45	10,90	9,95	9,55	9,90	8,00	7,45	4,65	3,20	2,50	2,70

Tablo 4: Düşük oranlı doz artışı uygulanan olguların haftalık PAŞİ skoru izlemi.

OLGU	0. hafta	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. hafta	7. Hafta	8. hafta	9. hafta	10. hafta	11. hafta	12. hafta
1(N.K.)	15,05	13,45	10,00	4,85	2,75	1,50	1,10	1,80	1,80	0,60	0,20	0,20	0,00
2(H.E.)	18,15	18,15	16,40	11,20	9,90	8,55	8,60	5,85	4,30	1,45	1,40	0,60	0,40
3(H.Y.)	9,75	8,90	8,40	8,40	6,00	5,85	5,85	5,60	5,60	5,75	5,25	5,05	4,85
4(N.A.)	13,65	12,30	10,30	7,90	7,30	6,00	5,70	4,90	2,80	2,30	2,20	1,60	1,05
5(S.Ö.)	15,30	10,35	7,95	4,60	4,60	5,15	5,20	4,60	4,90	4,95	5,20	2,50	2,50
6(G.H.)	12,10	9,70	7,30	7,30	4,70	3,20	3,00	2,70	2,15	2,20	1,50	0,80	1,40
7(G.Ö.)	10,85	9,60	7,80	6,85	3,75	2,90	3,10	2,45	2,00	1,90	1,60	1,20	1,20
8(F.G.)	8,30	8,30	7,95	7,10	6,90	4,90	6,00	5,20	4,20	3,15	3,05	3,05	1,35
9(U.P.)	8,00	6,75	6,30	6,20	6,20	4,75	4,80	4,30	3,90	2,90	2,40	1,60	1,20
10(N.A.)	8,65	8,05	6,90	7,45	5,20	5,85	5,85	5,30	4,20	3,70	3,10	3,10	3,10
11(Y.K.)	7,15	6,60	8,75	4,70	3,75	2,40	1,70	1,50	1,00	1,20	0,70	0,70	0,20

Tablo 5: Yüksek oranlı doz artışı uygulanan olguların haftalık PAŞİ skoru izlemi.



Resim 1: Haftalık düşük oranlı artış uygulanan grupta sağaltım öncesi



Resim 2: Haftalık düşük oranlı artış uygulanan grupta sağaltım sonrası



Resim 3: Haftalık yüksek oranlı artış uygulanan grupta sağaltım öncesi



Resim 4: Haftalık yüksek oranlı artış uygulanan grupta sağaltım sonrası

TARTIŞMA

Psoriyazis, sıklığı bütün dünyada yaklaşık %2'yi bulan, remisyon ve nükslerle seyreden, kronik bir deri sayrılığıdır. Patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamış bu sayrılık genellikle hayati bir tehlike oluşturmaz ancak sayrılığın belirsiz gidişi, relapsların önceden tahmin edilip önlenememesi ve halen kesin bir sağaltımın olmaması psoriyazisli hastalar için büyük bir sorundur.

Psoriyaziste tam iyileşme görülmezken, sayrılığın şiddetini azaltan ve hastaların yaşam kalitesini yükselten değişik sağaltım yaklaşımları vardır. Sağaltımda temel ilke etkili, güvenli ve hasta için rahat ve kullanılabilir olan yöntemin seçilmesidir. Bu çalışmada psoriyaziste temel sağaltım seçeneklerinden biri olan dar band UVB sağaltımında yüksek oranlı ve düşük oranlı haftalık doz artımlarının sağaltımdaki etkinliği karşılaştırılmış, böylece en etkin ve en güvenli optimum doz belirlenmesi amaçlanmıştır.

Psoriyazis sağaltımında doğal güneş ışığının yararları uzun yıllardır bilinmektedir. Doğal gün ışığından faydalanılarak yapılan klimatoterapi yıllardır, başta İsrail Ölü Deniz olmak üzere dünyanın çeşitli bölgelerinde uygulanmaktadır (36). UV ilk olarak 1925 yılında Goeckerman tarafından topikal katran ile kombine edilerek ve günlük uygulanmıştır. Daha sonraları tek başına geniş band (290-320 nm) UV radyasyonun (GB-UVB) hafif eritemogenik dozda verildiğinde psoriyazis lezyonlarında PUVA kadar etkili olduğu anlaşılmıştır (1). Yine yapılan çalışmalarda psoriyazis sağaltımında en etkili UV ışık spektrumunun dar alanda 311 nm civarında olduğu bildirilmiş ve ilk olarak 1984 yılında Van Weelden ve arkadaşları tarafından 311 ± 2 nm dalga boyunda ışık yayan Philips TL-01 floresan lambalar geliştirilmiştir. Daha sonra dar band UVB'nin (DB-UVB) daha az yanma riski ve UV'ye bağlı karsinogenez riskinin az olması ve daha uzun remisyon süresi yönleriyle GB-UVB'ye göre üstün olduğu gösterilmiştir. DB-UVB, hemen hemen PUVA kadar etkindir ve aynı zamanda daha kullanışlı ve daha az karsinogeniktir (1).

UVB'nin etki mekanizması tam olarak bilinmese de bilinenler şöyle özetlenebilir; UV ışınları deriden absorbe edildiğinde DNA, keratin, ürokronik asit ve kollagen gibi kromofor olarak adlandırılan yapılar ile etkileşir. Uyarılmış duruma geçen bu kromoforlar DNA'da primidin dimerleri, çapraz bağlar, serbest radikaller ve okside

lipidler gibi fotoürünlerin oluşmasına neden olur. Bu fotoürünler tarafından protein fosforilasyonu, gen ürünlerinin indüksiyonu ve enzimatik onarım gibi olaylar başlatılır. Bu olaylar sonucunda eritem, ödem, immunsupresyon ve tumor indüksiyonu gibi hücreyel değişiklikler saptanır. UVB'nin enerjisi yüksek, dalga boyu kısadır. Bu nedenle derinin yüzeyel tabakalarına özellikle keratinosit ve Langerhans hücrelerine etkilidir. Psoriyaziste keratinosit diferansiyasyonunu düzenleyici etkisi vardır. Psoriyatik deride keratinositlerdeki K16 salınımı ile gösterilen epidermal büyümeyi azaltmaktadır. T hücre proliferasyonu ve aktivasyonunu inhibe eder, Langerhans hücrelerinin yapı ve fonksiyonlarını bozar, epidermal ve dermal T hücrelerinde apoptoza neden olur. UVB fototerapisinin immün sisteme etkileri; çözünür medyatörler, hücre yüzey moleküllerinin inhibisyonu ve apoptoz yoluyla olmaktadır (51).

UVB ile başarılı bir sağaltım için doğru doz ile başlamak önemlidir. Dozu çok düşük tutmak daha uzun sağaltım gerektirdiği gibi terapotik etkiden ziyade derinin bronzlaşmasına ve fototoleransına neden olur. Çok yüksek doz ise fototoksiste ve Koebner reaksiyonu ile sonuçlanabilir. UVB ile başlangıç dozunu belirlemek için minimal eritem dozu (MED) kullanılmaktadır. MED belirlenmesi için; güneş görmeyen ve lezyonsuz deri alanlarına deri tipine göre belirlenen, artan dozlarda UVB verilir ve 24 saat sonra keskin sınırlı eritem oluşturan ilk doz MED kabul edilir. Başlangıç dozu MED'in % 50-70 olacak şekilde başlanır ve doz artırımını her seansta % 10-20-40 oranında yapılması önerilir (52). Sağaltım sıklığı haftada 3-5 seans olmalıdır. Fototerapi tüm lezyonlar iyileşene dek devam ettirilmeli, bundan sonra 1-2 ay idameye alınmalıdır.

Bizim çalışmamızda 22 olgu randomize olarak iki gruba bölünmüştür. Olguların tümüne, MED'in %70'i dozda sağaltıma başlanmış, olgular haftada üç seans (pazartesi, çarşamba, cuma günleri) sağaltıma alınmış ve yine tüm olgulara doz artışları haftalık olarak yapılmıştır. Gruplardan birinde doz artışı, eritem yoksa %40 hafif eritem varsa %20 olacak şekilde diğerinde eritem yoksa %20 hafif eritem varsa %10 olacak şekilde yapılmıştır. Daha belirgin eritem oluştuğunda doz artırılmamış, hafif yanık oluştuğunda doz yarıya düşülmüş, ciddi yanık oluştuğunda ise doz atlanmıştır. Yeterli düzelme sağlandığında idame sağaltımına geçilmiştir.

Dar band UVB sağaltımının hem akut hem kronik yan etkileri olduğu bilinmektedir. Akut yan etkileri; eritem ve yanık, lezyonlar üzerinde bulla gelişimi, follikulit ve pruritusur. Eritem sağaltımdan 4-6 saat sonra ortaya çıkmakta 24-36. saatte en üst düzeye ulaşmaktadır. DB-UVB'deki yanık insidansı GB-UVB' ye göre daha düşükken sağaltım etkinlikleri eşittir (60). DB-UVB sağaltımı sırasında psoriyatik plaklar üzerinde bulla gelişimi bildirilmiştir ve bu durum genellikle sağaltıma devam edilmesine rağmen kendiliğinden geriler (60). PUVA sağaltımı sırasında herpes simpleks insidansında olan artış DB-UVB'de görülmezken follikulit gelişimine neden olabilmektedir. Bu durum sağaltımın kesilmesini gerektirmez ve eş zamanlı kullanılan vazelin ve nemlendiricilerin bir etkisi de olabilir. DB-UVB sırasında pruritus, PUVA'daki sıklığından daha az da olsa görülebilmektedir ve genellikle derinin kurumasına bağlıdır. Bu nedenle sağaltım sırasında ve sonrasındaki dört hafta boyunca düzenli olarak nemlendirici kullanılması önerilmektedir (60). Bizim çalışmamızda en sık görülen yan etki pruritus olmuştur ancak olguların hiçbirinde sağaltımın kesilmesini gerektirmemiştir ve fotosensitizan olmayan antihistaminikler ve nemlendiricilerle azaltılmıştır. Düşük oranlı doz artışı uygulanan gruptaki olguların hiçbirinde yanık görülmezken, yüksek oranlı doz artışı yapılan grupta sadece bir olguda, 19. seans sonrasında birinci derece yanık oluşmuş ve doz düşürülmeyi gerektirmiştir. Çalışmamızdaki olguların hiçbirinde bulla ve follikulit gelişimi izlenmemiştir.

DB-UVB'nin kronik yan etkileri ise fotoyaşlanma ve karsinogenezdır. Fotoyaşlanma UVB'ye bağlı epidermal ve UVA'ya bağlı dermal değişiklikler sonunda ortaya çıkan kümülatif DNA hasarına bağlıdır. Klinik belirtileri deride kırışma, kuruma, kabalaşma, çillenme, telengiektazi, alacalı sarımsı pigmantasyon, gevşeme ve komedonlardır. Histolojik olarak üst dermiste elastoz, kollagende azalma ve degenerasyon vardır. UVB iyi bilinen bir karsinogendir. Ancak UVB sağaltımının karsinogen etkisiyle ilgili yayınlar çelişkilidir. Pasker-de Jong ve arkadaşlarının 1999'da yayınladıkları sistematik derlemede 1980-1996 yılları arasındaki literatür taranmış ve sonuçta UVB sağaltımının melanom dışı deri kanserleri gelişme riskinde her yıl için %2 artışa neden olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak deri kanseri gelişimi ile UVB sağaltımının dozu ve süresi ile ilişkisi bilinmemektedir (60). Buna karşın Lee ve arkadaşları 2005 yılında yayınlanan sistematik derlemelerinde 1966-2002 yılları arasındaki literatürü taramışlar ve yayınların çoğunda, genital olmayan deri kanseri gelişimi riskinde artışa

işaret etmediklerini belirtmişlerdir (61). Yine bu derlemede DB- UVB'nin relatif karsinogenitesinin GB-UVB'ye göre daha az olduğu sonucuna varılmış ancak yine de DB-UVB'nin etkinlik ve güvenliğiyle ilgili olarak daha fazla sayıda kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğu da vurgulanmıştır (61). Fare kanser araştırmalarında ise DB-UVB karsinogenitesinin aynı miktarda eritem ödem yapan dozlardaki GB-UVB karsinogenitesinden iki katı kadar fazla olduğu sonucuna varılmıştır (62). Bununla birlikte psoriyazis lezyonlarını ortadan kaldıran kümülatif DB-UVB dozu GB-UVB dozunun üçte birinden daha azdır. Dolayısıyla günümüzde kullanılan DB-UVB rejimlerinin uzun dönemdeki kanser riski GB-UVB'den fazla değildir hatta belki de daha azdır. DB-UVB'nin kanser riski PUVA ile de karşılaştırılmış ve klinik veriler sınırlı olmakla birlikte bu iki sağıltımın psoriyazisteki etkinliklerinin benzer olduğu sonucuna varılmıştır. Hayvan çalışmaları ise GB-UVB, PUVA'dan daha az fotokarsinogenik bulunmuştur. Sınırlı sayıda klinik veri de bu bulguyu desteklemektedir (62).

DB-UVB'nin yukarıda bahsi geçen tüm akut ve kronik yan etkileri göz önüne alındığında en etkin ve en güvenli optimum dozda kullanılması gerekmektedir. Literatürde böyle bir sağıltım protokolünün oluşturulabilmesi amacıyla tasarlanmış çeşitli çalışmalar mevcuttur.

GREEN ve arkadaşları vücut yüzey alanının %20'sinden fazlasının tutulduğu, plak, guttat ve plak + guttat psoriyazisi olan 52 olguya uyguladıkları DB-UVB sağıltımında başlangıç dozunu MED'in %70'i olarak kabul etmişlerdir. Sağıltım beş olguya haftada iki kez diğer olgulara haftada üç kez uygulanmış ve doz artırımı eritem yoksa %40 hafif eritem varsa %20 olacak şekilde her seansta yapılmıştır. Belirgin eritem varsa doz artırılmamış, hafif yanıkta doz %50 oranında azaltılmış ve ciddi yanıkta doz atlanmıştır. Sonuç olarak ortalama sağıltım süresi 6.6, ortalama kümülatif doz 18.4 J/cm² olup her bir grup için benzerdir. Başarı oranları sadece plak tip psoriyaziste %92, sadece guttat veya guttat ve plak lezyonu olanlarda %100 olarak bildirilmiştir. Yanık insidansı %10'dur. Olgular sağıltım kesildikten sonraki bir yıl izlenmiş ve bu bir yıl sonunda remisyonda kalan olgu oranı %38 olarak belirlenmiştir. Relaps ortalama 12 hafta (2-52 hafta) sonunda görülmüştür (58).

HOFER ve arkadaşları, psoriyaziste farklı başlangıç dozlarını karşılaştırdıkları çalışmaları 13 psoriyazisli hastanın bir vücut yarısına MED'in %35'i dozda

(eritemogenik doza uzak), diğer vücut yarısına %70'i dozda (eritemogenik doza yakın) sağaltıma başlamışlardır. Doz artışı MED'in %70'inin uygulandığı yarıdaki eritem yanıtına bakılarak her seansta, eş zamanlı, aynı oranda (eritem yoksa %40, hafif eritem varsa %20) yapılmıştır. Olgular başlangıç ve haftalık PAŞİ hesaplanarak izlenmiştir. Fototerapinin sonunda her iki grup PAŞİ skorları arasında anlamlı fark bulmamışlardır. Ancak eritemogenik doza yakın tarafta PAŞİ 75'e daha erken ulaşılmıştır (12 haftaya karşılık 16 hafta). Ortalama kümülatif doz ise eritemogenik doza yakın tarafta 14 J/cm² iken diğer tarafta 9.1 J/cm²'dir. Sonuç olarak eritemogenik doza yakın grupta PAŞİ 75'e daha erken ulaşılsa da sağaltımın ilerleyen döneminde PAŞİ skorları açısından iki taraf arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Her iki tarafın kümülatif dozları da düşünüldüğünde UVB'nin başlangıç dozlarının MED'e daha uzak dozlarda belirlenebilmesi karsinogenez etkisini azaltabilir (55).

Psoriyazis sağaltımında DB-UVB sağaltımının ne kadar sıklıkta yapılması gerektiği sorusuna yönelik çalışmalar da mevcuttur. DB-UVB, kullanıma girdiği ilk yıllarda, farklı merkezlerde haftada 2-5 hatta bazen 7 seans kullanılabiliyordu. DAWE ve arkadaşları, DB-UVB'nin kümülatif dozunu optimize etmeyi ve böylece hem akut hem kronik yan etkilerini azaltmayı amaçladıkları çalışmalarında haftada üç ve haftada beş seanslı sağaltımları karşılaştırmışlardır. Olguların vücudu sagittal ekseninde ikiye bölünmüş, randomize olarak belirlenen bir yarıya haftada üç seans diğer yarıya haftada beş seans DB-UVB sağaltımı verilmiştir. Tüm olgularda başlangıç dozu MED' in %70'i kabul edilmiş, doz artımları eritem yoksa %20, silik sınırlı eritem varsa %10 oranında (düşük oranlı doz artışı) yapılmış, keskin sınırlı-asimptomatik eritem varsa sağaltım bir kereliğine atlanmış ve bir sonraki vizite bir önceki dozdan yapılmıştır. Ciddi (simptomatik, 24 saatten uzun süren) sağaltımın doktorun uygun gördüğü zamana kadar ertelenmesi planlanmış ancak çalışmada ciddi eritemi olan hasta olmamıştır. Çalışma 16 hasta ile tamamlanmış ve sonuçta haftada beş seans uygulanan sağaltım daha hızlı iyileşme sağlamadığı gibi daha fazla DB-UVB kümülatif doza maruziyete neden olmuştur. Ayrıca akut yan etkiler haftada beş seans uygulanan grupta daha çok görülmüştür (16 olgunun 15'inde beş seans uygulanan tarafta en azından bir kez keskin sınırlı asimptomatik eritem). Ayrıca olgular sağaltımın bitiminden sonraki bir yıl boyunca da takip edilmiş iki sağaltım biçimi arasında remisyon süreleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tüm bu

bulguların doğrultusunda yazarlar bizim de uyguladığımız şekilde haftada üç seanslı DB-UVB sağıaltımını önermişlerdir (57).

LEENUTAPHONG ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise haftada iki seanslı sağıaltım ile haftada dört seanslı sağıaltım karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 69 psoriyazisli olgu alınmış 44'üne haftada iki seans 25'ine haftada dört seans DB-UVB sağıaltımı verilmiştir. Başlangıç dozu MED'in %50'si olarak belirlenmiş, doz artımları alterne bir şemaya göre (ilk iki seans başlangıç dozunda daha sonra her iki seansta bir sırasıyla %40, %30, %25, %20, %15, %10, %5 oranında artış) yapılmış, 16. seanstan sonra artış yapılmaksızın aynı dozda ve en fazla 40 seansa kadar sürdürülmüştür. Çalışmanın sonunda psoriyazis iyileşme oranı, haftada iki seans uygulanan grupta hafif yüksek gibi görünse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Psoriyazisin iyileştiği süreler bakıldığında da fark belirlenmemiştir (ortalama sekiz hafta). Ancak buna karşılık haftada dört seans sağıaltım alan grupta kümülatif doz daha fazladır. Yazarlar tüm bu bulgular ışığında haftada iki seanslı DB-UVB sağıaltımının, kümülatif doz artışına bağlı muhtemel kronik yan etkilerin azaltılması ve fototerapi ünitelerinin daha işlevsel ve yararlı çalışabilirlikleri açısından tercih edilmesi gerektiği yorumunu yapmışlardır (59).

CAMERON ve arkadaşları 2002 yılında yayınladıkları çalışmalarında ise DB-UVB sağıaltımında, haftada iki seans ve haftada üç seanslık uygulamaları karşılaştırmışlardır. Çalışma tamamlayan 88 olgu çalışmanın başında randomize olarak iki gruba ayrılmış, gruplardan birine haftada iki seans (40 olgu) diğerine haftada üç seans (44 olgu) DB-UVB sağıaltımı uygulanmıştır. Başlangıç dozu MED'in %70'i olarak belirlenmiş ve düşük oranlı doz artımı (her olgunun eritem yanıtına göre %10-20) şeklinde yapılmıştır. Çalışmanın sonunda haftada üç seans DB-UVB alan gruptaki olgularda sağıaltıma yanıtın, haftada iki seans alanlara göre hem klinik hem istatistiksel olarak anlamlı oranda daha hızlı (1.5 kez) olduğu belirlenmiştir. Sağıaltım sayıları ve kümülatif doz bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sonuç olarak özellikle deri tipi 1-3 olan popülasyonda optimum DB-UVB sağıaltımı sıklığının haftada üç olduğu saptaması yapılmış aynı zamanda haftada iki seanslı uygulamanın da sağıaltıma daha az gelip gitmek isteyen seçilmiş olgular için kullanılabileceği belirtilmiştir (54). Bizim çalışmamızda da haftada üç seans uygulaması tercih edilmiştir.

Fototerapi rejimlerinin değişkenlerinden biri de doz artımlarıdır. DB-UVB sağaltımında doz artışı yüksek oranlı (%20-40) veya düşük oranlı (%10-20) yapılabilir. WAINWRIGHT ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada bu iki artış oranını karşılaştırmışlardır. Çalışmaya alınan orta veya ciddi derecede kronik plak tipi psoriyazisi olan 20 olgunun vücudunun bir yarısına düşük oranlı artış diğer yarısına yüksek oranlı artış uygulanmıştır. Her iki vücut yarısı, birbirinden bağımsız olarak (düşük oranlı artış yapılan taraf UVB geçirmez bir örtü ile kapatılarak) ışınlanmıştır. Başlangıç dozu MED'in %70'i, sağaltım sıklığı haftada üç seans olarak belirlenmiştir. Yüksek doz artış rejiminde 48. saatte eritem yoksa %40, hafif eritem (silik sınırlı) varsa doz artışı yapılmayıp sonraki seansta %20, daha sonrakinde %10 artış yapılmış, orta dereceli (keskin sınırlı ve asimptomatik) eritem varlığında sağaltım verilmeyip sonraki seansta aynı doz, bir sonrakinde %20 artış ve takip eden seansta %10 artış yapılmıştır. Simptomatik eritem ve/veya bulla gelişen olgularda sağaltıma iyileşme görülene kadar ara verilip daha sonra en son seansın %10'u oranında artış yapılarak sağaltıma devam edilmiştir. Düşük doz artış rejiminde ise 48. saatte eritem yoksa %20, hafif eritem (silik sınırlı) varsa doz artışı yapılmayıp sonraki seansta %10, orta dereceli (keskin sınırlı ve asimptomatik) eritem varlığında sağaltım verilmeyip sonraki seansta aynı doz, bir sonrakinde %10 artış yapılmıştır. Her iki rejimde de maksimum doz sınırlaması 2066 mJ/cm² ile yapılmıştır. Bir veya iki kere fototerapiye gelememiş hastalarda önceki doz tekrarlanmış, üç kere sağaltım alamamış hastalarda öncekinden bir önceki doz uygulanmıştır. Çalışmayı 18 olgu tamamlamış ve sonuçta ortalama kümülatif doz düşük artış rejiminde yüksek doz artış rejimine göre daha düşük bulunmuştur (16,401'e karşılık 18,246, p<0,005). Buna karşılık düşük doz grubunda ortalama seans sayısı daha fazla bulunmuştur. Yazarlar psoriyaziste düşük doz artış rejiminin etkili olduğu ve aynı zamanda ortalama kümülatif dozda %10 oranında azalma sağladığı dolayısıyla DB-UVB sağaltımının uzun dönemli risklerini azaltabileceği yorumunu yapmışlardır (53). Bizim çalışmamızda da yüksek oranlı ve düşük oranlı artış protokolleri karşılaştırılmış ancak Wainwright'ın çalışmasındaki olguların vücudu sagittal ekseninde ikiye bölünüp bu iki vücut yarısının birine düşük oranlı diğerine yüksek oranlı artış yapılmışken bizim çalışmamızda 22 olgu randomize olarak ikiye bölünmüş ve bu gruplardan birindeki olguların tüm vücuduna düşük oranlı artış diğer gruptaki olgulara ise yüksek oranlı artış yapılmıştır. Wainwright'ın çalışmasında doz artışı her seansta yapılırken bizim çalışmamızda haftalık (üç seansta bir) artış rejimi tercih edilmiştir.

ALTINER ve arkadaşları yine en etkili ve optimum DB-UVB rejiminin belirlenmesi amacıyla yaptıkları çalışmalarında doz artışı sıklığını karşılaştırmışlardır. 20 olgu randomize olarak iki gruba bölünmüş, gruplardan birine doz artışı her seansta diğer grupta üç seansta bir yapılmıştır. Her iki grupta artış oranları eritem yoksa %40, hafif eritem varsa %20 şeklinde yapılmıştır. Belirgin eritem (keskin sınırlı ve simptomatik) varlığında ise doz atlanmıştır. Doz artışları kör bir gözlemci tarafından yapılmıştır. Sonuç olarak sekiz haftalık sağıltım süresince iyileşen olgu sayısı açısından iki grup karşılaştırıldığında, haftalık (üç seansta bir) doz artışı uygulanan grupta daha fazla olguda iyileşme görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ortalama kümülatif doz açısından iki grup değerlendirildiğinde, günlük doz artışı uygulanan grupta ortalama kümülatif doz daha yüksek hesaplanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Psoriyaziste, DB-UVB sağıltımında her seansta yapılan doz artışı uygulamasının haftalık yapılan doz artışı uygulamasına göre üstünlüğü bulunmadığı, daha az kümülatif doz ile aynı etkinliği gösteren haftalık doz artışı uygulamasının, DB-UVB'nin uzun dönemde ortaya çıkabilecek karsinogenik potansiyeli de göz önüne alındığında, psoriyazis sağıltımında tercih edilebileceği yorumunda bulunulmuştur (56). Bizim çalışmamızda da Altiner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan yola çıkılarak haftalık doz artışı rejimi tercih edilmiş olup olgulara üç seansta bir doz artışı yapılmıştır.

Dar band UVB fototerapisi psoriyazisin sağıltımında 1980'li yıllardan beri kullanılmaktadır ve yapılan çalışmalarda etkin olduğu kadar UVB'nin akut ve kronik yan etkileri açısından daha güvenli olduğunun belirlenmesiyle de son yıllarda daha sık kullanılır hale gelmiştir. Literatürde, psoriyaziste en etkin ve en güvenli sağıltımı sağlayacak uygulama protokolünün belirlenmesi amacıyla yapılmış birçok çalışma olsa da henüz standart bir doz rejimi geliştirememiştir. Bu çalışmada, psoriyazis sağıltımında farklı iki dar band UVB rejimi karşılaştırılmıştır. Gruplardan birine haftada bir düşük oranlı (%10-20) artış yapılırken diğerine yine haftada bir ancak yüksek oranlı artış (%20-40) yapılmış ve sağıltıma yanıt haftalık PAŞİ skoru kullanılarak değerlendirilmiştir. Her iki grup, 12 haftalık sağıltım sonunda, haftalık PAŞİ skorları, PAŞİ 50 ve PAŞİ 75'e ulaşma süreleri, PAŞİ 50 ve PAŞİ 75 yanıtı alınan olgu sayısı ve iyileşen olgu sayısı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buna karşılık iki grup, ortalama kümülatif doz açısından karşılaştırıldığında, düşük oranlı doz artışı yapılan grupta ortalama

kümülatif doz istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Sonuç olarak psoriyaziste yüksek oranlı artış rejiminin düşük oranlı artış rejimine göre etkinlik açısından bir üstünlüğü bulunmamaktadır ve bunun yanında daha az kümülatif dozda dar band UVB'ye maruziyete neden olmakta ve dolayısıyla akut ve kronik yan etki riskini azaltmaktadır. Ancak olgu sayısı çalışmamızın gücünü azaltmakta ve daha doğru ve sağlıklı veriler için daha fazla olgunun karşılaştırılması gerekmektedir.

SONUÇ

Bu çalışmada, haftada üç kez dar band UVB sağıaltımı verilmiş 22 psoriyazisli olgu randomize olarak seçilerek 2 gruba ayrılmış, gruplardan birine (11 olgu) haftalık, yüksek oranlı artış, diğerine (11 olgu) haftalık, düşük oranlı doz artışı yapılmıştır. Her iki grupta yer alan olguların klinik izleminde “Psoriyazis Alan Şiddet İndeksi” (PAŞİ) indeksi kullanılarak her iki protokolün sağıaltım etkinliği karşılaştırılmıştır.

Her iki grup, yaş, cinsiyet, hastalık süresi, psoriyazis tipi ve başlangıç PAŞİ skorları açısından istatistiksel olarak benzerdir.

Düşük oranlı ve yüksek oranlı doz artışı uygulanan olguların sağıaltım öncesi ortalama PAŞİ skorları ve haftalık PAŞİ skorları tek tek karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. 12 haftalık sağıaltım sonunda iyileşen olgu sayısı, PAŞİ 50 ve PAŞİ 75 yanıtı alınan olgu sayısı, PAŞİ 50 ve PAŞİ 75’e ulaşma süreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P > 0.05$).

12 hafta sonunda düşük oranlı artış yapılan grupta ortalama kümülatif doz 18,12 J/cm² iken yüksek oranlı artış yapılan grupta 12. hafta sonundaki kümülatif doz ortalama 30,15 J/cm²’dir. İki grup, ortalama kümülatif doz açısından değerlendirildiğinde fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P = 0.016$).

Her ne kadar küçük olgu kümesi içerse de elde ettiğimiz sonuçlar şunu göstermektedir ki düşük oranlı artış protokolü yüksek oranlı artış protokolü kadar etkilidir ve bunun yanında daha az kümülatif dozda dar band UVB’ye maruziyete neden olmaktadır. Psoriyaziste, düşük oranlı artış protokolü, hem etkili hem de UVB’nin akut ve kronik yan etki riskini azaltabileceği için daha güvenli bir sağıaltım yöntemi olarak tercih edilebileceği sonucuna varılmıştır.

ÖZET

Psoriyaziste sıklıkla tercih edilen dar band UVB sağaltımında farklı protokoller kullanılmaktadır ve günümüzde daha etkili ve güvenli protokollere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, psoriyazisli olgularda dar band UVB sağaltımında, haftalık düşük oranlı artış ve haftalık yüksek oranlı artış protokollerini karşılaştırmaktır.

Çalışmada, haftada üç kez dar band UVB sağaltımı verilen 22 psoriyazisli olgu randomize olarak seçilerek iki gruba ayrılmış, gruplardan birine (11 olgu) haftalık, yüksek oranlı artış, diğerine (11 olgu) haftalık, düşük oranlı doz artışı yapılmıştır. Olgular 12 hafta boyunca haftada bir değerlendirilmiş ve “Psoriyazis Alan Şiddet İndeksi” (PAŞİ) indeksi hesaplanmıştır.

Düşük oranlı ve yüksek oranlı doz artışı uygulanan olguların sağaltım öncesi ortalama PAŞİ skorları ve haftalık PAŞİ skorları tek tek karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ($P > 0.05$). 12 haftalık sağaltım sonunda iyileşen olgu sayısı, PAŞİ 50 ve PAŞİ 75 yanıtı alınan olgu sayısı, PAŞİ 50 ve PAŞİ 75’e ulaşma süreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Gruplar ortalama kümülatif doz açısından da karşılaştırılmıştır. Ortalama kümülatif doz yüksek oranlı artış yapılan grupta daha yüksektir ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($P = 0.016$).

Sonuç olarak psoriyaziste düşük oranlı artış rejimi yüksek oranlı artış rejimi kadar etkilidir ve bunun yanında daha az kümülatif dozda dar band UVB’ye maruziyete neden olmaktadır. Psoriyaziste, düşük oranlı artış rejimi, hem etkili hem de UVB’nin akut ve kronik yan etki riskini azaltabileceği için daha güvenli bir sağaltım yöntemi olarak tercih edilebilir gibi görünmektedir ancak sonuçlarımızın daha geniş olgu serili çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

SUMMARY

Narrow band UVB therapy has been widely used in psoriasis recent years. Although there are various protocols for the treatment, there is no agreement on a certain protocol.

The aim of this study is to compare low dose weekly increment with high dose weekly increment of narrow band UVB treatment in psoriasis patients.

In the study, 22 psoriasis patients, taking narrow band UVB therapy 3 times weekly were randomly selected in 2 groups. Low dose weekly increment was applied to one group (11 patients) and high dose weekly increment was applied to the second group (11 patients). Assessments were made weekly by using PASI scores (psoriasis area severity index) for 12 weeks.

The mean PASI scores of the groups were compared before the treatment and at the end of each week through the treatment protocol. There was not a statistically significant difference in the number of the patients who recovered, in the number of the patients that reached PASI 50 and PASI 75, and also in the time necessary to reach the PASI 50 and PASI 75 between the two groups at the end of the 12 weeks' therapy ($p>0.05$). The two groups were also compared for mean cumulative doses. The mean cumulative dose was greater in the high dose increment group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P = 0.016$).

As a conclusion, low dose weekly increment protocol was as efficacious as high dose weekly increment protocol in the psoriasis treatment with narrow band UVB. However, there was less cumulative dose UVB. The lower increment doses can diminish acute and chronic side effects; thus, it could be a reason for preference in the psoriasis therapy. But our results should be confirmed by studies including large number of cases.

KAYNAKLAR

1. GRIFFITHS C.E.M, CAMP R.D.R, BARKER J.N.W.N. Psoriasis. In: BURNS T, BREATHNACH S, COX N, GRIFFITHS C (Eds): Rook's Textbook of Dermatology. 7th Edition. Oxford: Blackwell Publishing Company 2004; 35.1-35.51.
2. BRAUN-FALCO O, PLEWIG G, WOLFF HH, BURGDORF WHC. Erythematopapulo-squamous diseases. 2th revised edition. Berlin: Springer-Verlag, 2000; 585-607.
3. GÜNEŞ A.T, ALTINER D. Psoriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1:1-4.
4. HENSELER T, CHRISTOPHERS E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol 1985; 13: 450-6.
5. GUDJONSSON JE, KARASON A, ANTONSDOTTIR AA ET AL. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with psoriasis vulgaris have distinct clinical features. J Invest Dermatol 2002; 118: 362-5.
6. HENSELER T. The genetics of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 1-11.
7. GUDJONSSON JE, JOHNSTON A, SIMUNSDOTTIR H, VALDIMARSSON H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. Clin Exp Immunol 2004; 135: 1-8.
8. GALADARI I, SHARIF MO, GALADARI H. Psoriasis: a fresh look. Clin Dermatol 2005; 23: 491-502.
9. DETMAR M. Evidence for vascular growth factor (VEGF) as a modifier gene in psoriasis. J Invest Dermatol 2004; 122: 209-10.
10. GASPARI AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. 2006;54:67-80.
11. GRIFFITHS CEM. The immunological basis of psoriasis. JEADV 2003;17:1-5.
12. KRUEGER JG, BOWCOCK A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. Ann Rheum Dis 2005;64:30-6.
13. VEALE DJ, RITCHLIN C, FITZGERALD O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. ANN Rheum Dis 2005;64:26-9.
14. BOS JD, RIE MA, TEUNISSEN MBM, PIKSIN G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. Br Journal Dermatol 2005;152:1098-1107.

15. TELFER N.R, CHALMERS R.J.G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol*. 1992; 128: 39-42.
16. LEUNG DY, TRAVERS JB, GIORNO R. et al. Evidence for a streptococcal superantigen- driven process in acut guttate psoriasis. *J Clin Invest* 1995; 96: 2106-12.
17. YOKOTE R, TOKURA Y, FURUKAWA F, TAKIGAWA M. Susceptible responsiveness to bacterial superantigens in peripheral blood mononuclear cells from patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 443-7.
18. BOWCOCK AM, BARKER JN. Genetics of psoriasis: The potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:51-6.
19. RASMUSSEN JE. The relationship between infection with group A beta hemolytic streptococci and the development of psoriasis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 151-4.
20. GÜNDÜZ K. Süperanijenler. *T Klin Dermatoloji* 2000; 10: 146-51.
21. KORMEILI T, LOWE NJ, YAMAUCHI PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *Br J Dermatol* 2004;151:3-15.
22. GUPTA AK, BATRA R, BLUHM R, BOEKHOUT T, DAWSON TL. Skin disease associated with *Malassezia* species. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 785-98.
23. FETİL E, İLKNUR T, BİRGİN B, ÖZKAN Ş, GÜNEŞ AT, ÖZTÜRK B, ÜNSAY E, AĞDANLI D. İlaçla uyarılan psoriyazis. *TURKDERM*. 2002; 36: 105-109.
24. LEVER WF, LEVER GS, eds. *Histopathology of the skin*, 8th edn. Philadelphia: Lippincot, 1997.
25. STUART P, MALICK F, NAIR RP ET AL. Analysis of phenotypic variation in psoriasis as an function of age at onset and family history. *Arch dermatol res* 2002;294:207-13.
26. GANOR S. Diseases sometimes associated with psoriasis. *Dermatologica* 1977; 154:268-72.
27. CHRISTOPHERS E, MROWIETZ U. Psoriasis. In: FITZPATRICK T.B. et al. (Eds): *Dermatology in general medicine*. 5th New york: McGraw-Hill 1999: 407-425.
28. GOTTLIEB A, KORMAN NJ, GORDON KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis section 2. Psoriatic arthritis:

- overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. J Am Acad Dermatol 2008; 58: 851-864.
29. MOLL JM, WRIGHT V. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 1973;3:55-78.
30. KAYA T.İ. Psoriyazisin topikal tedavisi. TÜRKİYE KLİNİKLERİ J Int Med Sci 2005; 13: 68-73.
31. ASHCROFT DM, LI WAN PO A, GRIFFITHS CEM. Therapeutic strategies for psoriasis. J Clin Pharm Therap 2000;25:1-10.
32. FLUHR J. W, CAVALLOTTI C, BERARDESCA E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. Clin in Dermatol 2008;26:380–386.
33. ALTINER D.D. Dar band UVB sağaltımında günlük ve haftalık doz artış protokol etkinliklerinin psoriyazis alan şiddet indeksi ile değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir, 2004.
34. ARNOLD W.P. Tar. Clin in Dermatol.
35. ÇALIKOĞLU E, KUNDAKÇI N. Psoriasis Tedavisinde Kullanılan Tedavi Ajanlarının Patogenetik Etki Mekanizmaları. T Klin J Dermatol 2000;10:30-36.
36. LEBWOHL M, MENTER A, KOOJ, FELDMAN SR. Combination Therapy to treat moderate to severe psoriasis. J Am Acad Dermatol 2004;50:416-30.
37. LEBWOHL M, SUAD A. Treatment of psoriasis. Part 1. Topikal therapy and phototherapy. J Am Acad Dermatol 2001;45:487-98.
38. SARASWAT A, AGARWAL R, KATARE OP, KAUR I, KUMAR B. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study of a novel liposomal dithranol formulation in psoriasis. J Dermatolog Treat 2007;18:40-5.
39. BARKER JN, ASHTON RE, MARKS R, HARRIS RI, BERTH-JONES J. Topical maxacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a placebo-controlled, double-blind, dose-finding study with active comparator. Br J Dermatol 1999 ;141:274-8.
40. VAN DE KERKHOF PC, WERFEL T, HAUSTEIN UF, LUGER T, CZARNETZKI BM, NIEMANN R, PLÄNITZ-STENZEL V. Tacalcitol ointment in the treatment of psoriasis vulgaris: a multicentre, placebo-controlled, double-blind study on efficacy and safety. Br J Dermatol 1996 ;135:758-65.
41. DE JONG EM, MARK NJ, SEIJGER MM, DE LA BRASSINE M, LAUHARANTA J, JANSEN CT, GUILHOU JJ, GUILLOT B, OSTROJIC A, SOUTEYRAND P, VAILLANT L, BARNES L, ROGERS S, KLABER MR, VAN DE KERKHOF PC. The combination of calcipotriol and methotrexate compared with methotrexate

- and vehicle in psoriasis: results of a multicentre placebo-controlled randomized trial. *Br J Dermatol*. 2003;148:318-25.
42. BIANCHI L, SODA R, DILUVIO L, CHIMENTI S. Tazarotene 0.1% gel for psoriasis of the fingernails and toenails: an open, prospective study. *Br J Dermatol*. 2003 ;149:207-9.
 43. CARROL CL, CLARKE J, CAMACHO F, BALKRISHNAN R, LEFFEL DJ. Topical tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol*. 2005;141:43-6.
 44. RUZICKA T, ASMAN T, LEBWOHL M. Potential future dermatological indications for tacrolimus ointment. *Eur J Dermatol* 2003;13:331-42.
 45. JACOBI A, BRAEUTIGAM M, MAHLER V, SCHULTZ E, HERTL M. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of facial psoriasis: a 16-week open-label study. *Dermatology* 2008;216(2):133-6.
 46. KREUTER A, SOMMER A, HYUN J, BRÄUTIGAM M, BROCKMEYER NH, ALTMAYER P, GAMBICHLER T. 1% pimecrolimus, 0.005% calcipotriol, and 0.1% betamethasone in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized controlled study. *Arch Dermatol*. 2006 Sep;142(9):1138-43.
 47. MENTER A, GRIFFITHS CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 272–84.
 48. NICKOLOFF B, STEVENS S. What have we learned in dermatology from the biologic therapies? *J Am Acad Dermatol* 2006;54:143-51.
 49. MENTER A, GOTTLIEB A, FELDMAN SR, VAN VOORHEES AS, LEONARDI CL et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008 May;58(5):826-50.
 50. VAN DUIJNHOFEN MW, DE JONG EM, GERRITSEN WJ, PASCH MC, VAN DE KERKHOF PC. Alefacept modifies long-term disease severity and improves the response to other treatments. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 336-373.
 51. CANTÜRK T, AYDIN F. Psoriyazis tedavisinde fototerapi. *TURKIYE KLINIKLERI J Int Med Sci* 2005; 13: 80-83.
 52. ZANOLLI M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 78-86.

53. WAINWRIGHT NJ, DAWE RS, FERGUSON J. Narrowband ultraviolet B (TL-01) phototherapy for psoriasis: which incremental regimen? Br J Dermatol 1998; 139: 410-414.
54. CAMERON H, DAWE R.S, YULE S. et al. A randomized, observer-blinded trial of twice vs. three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol 2002; 147: 973-978.
55. HOFER A, FINK-PUCHES R, KERL H, WOLF P. Comparison of phototherapy with near vs. far erythemogenic doses of narrow-band ultraviolet B in patients with psoriasis. Br J Dermatol 1998; 138: 96-100.
56. ALTINER D.D, ILKNUR T, FETİL E, GÜNEŞ AT, ÖZKAN S. Comparison of weekly and daily incremental protocols of narrowband ultraviolet B phototherapy for psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20: 1076-1080.
57. DAWE R.S, WAINWRIGHT N.J. et al. Narrow-band (TL01) ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis: three times or five times weekly treatment? Br J Dermatol. 1998; 138: 833-837.
58. GREEN C, FERGUSON J, LAKSHMIPATHY T, JOHNSON B.E. 311 nm UVB phototherapy – an effective treatment for psoriasis. Br J Dermatol. 1988; 119: 691-696.
59. LEENUTAPHONG V, NIMKULRAT P, SUDTIM S. Comparison of phototherapy two times and four times a week with low doses of narrow-band ultraviolet B in Asian patients with psoriasis. Photodermatol photoimmunol photomed 2000; 16: 202-206.
60. LAUBE S, GEORGE SA. Adverse effects with PUVA and UVB phototherapy. J dermatol Treat 2001; 12: 101-105.
61. LEE E, KOO J, BERGER T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. Int J Dermatol 2005; 44: 355-360.
62. YOUNG AR. Carcinogenicity of UVB phototherapy assessed. Lancet 1995; 345: 1431-2.