

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVÎ HASTALIKLAR
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Süleyman PİŞKİN

**PSORİASİS VULGARİS HASTALARINDA
25-HİDROKSİVİTAMİN D3 DÜZEYİ:
OLGU-KONTROL ÇALIŞMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Nejlâ DİNÇER

EDİRNE-2015

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVÎ HASTALIKLAR
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Süleyman PİŞKİN

**PSORİASİS VULGARİS HASTALARINDA
25-HİDROKSİVİTAMİN D3 DÜZEYİ:
OLGU-KONTROL ÇALIŞMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Nejlâ DİNÇER

EDİRNE-2015

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nce desteklenmiştir (Proje No: 2014/12).

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesinde büyük katkıları bulunan ve tezimi yöneten değerli hocam Sayın Prof. Dr. Süleyman PİŞKİN'e, tecrübe ve bilgileri ile yetişmemde emeği geçen hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Selma KORKMAZ'a ve Sayın Öğr. Gör. Uzm. Dr. Sezin FIÇICIOĞLU'na, Anabilim Dalımızın emekli Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Özer ARICAN'a ve Sayın Prof. Dr. Adnan GÖRGÜLÜ'ye teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca, tezimin istatistiksel analizlerini yapan Sayın Prof. Dr. Necdet SÜT'e ve beraber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, manevî destekleriyle beni bu zorlu yolda yalnız bırakmayan sevgili aileme ve eşim Dr. Rüştü DİNÇER'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
PSORİASİS	3
VİTAMİN D.....	10
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	18
BULGULAR	21
TARTIŞMA	33
SONUÇLAR	36
ÖZET	37
SUMMARY.....	39
KAYNAKLAR.....	41
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BMI	: Body Mass Index (Vücut kitle indeksi)
BUVB	: Broad Band Ultraviolet B (Geniş band ultraviyole B)
CD	: Cell surface associated glycoproteins of D (Hücre yüzeyine bağlı D glikoproteinleri)
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
HLA	: Human Leukocyte Antigen (İnsan lökosit antijen)
ICAM	: Intercellular Adhesion Mollecule (İnterselüler adezyon molekülü)
IL	: İnterlökin
INF	: İnterferon
IOM	: United States Institute of Medicine (Birleşik Devletler Tıp Enstitüsü)
MHC-II	: Major Histocompatibility Complex Class II (Majör doku uygunluk kompleksi, sınıf II)
NBUVB	: Narrow Band Ultraviolet B (Dar band ultraviyole B)
PASI	: Psoriasis Area Severity Index (Psoriasis alan şiddet indeksi)
PSORS	: Psoriasis Susceptibility Gene (Psoriasis yatkınlık geni)
PUVA	: Psoralen+Ultraviyole A
Th	: T-helper lenfosit
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
UV	: Ultraviyole
UVA	: Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B
VDR	: Vitamin D Reseptörü
25(OH)D	: 25-hidroksivitamin D3
1,25(OH) ₂ D	: 1,25-hidroksivitamin D (kalsitriol)

GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis; keratinositlerde proliferasyon, dermal kapillerlerde dilatasyon ve T hücrelerinden baskın lenfosit infiltrasyonu ile karakterize, alevlenme ve remisyonlarla seyreden, kronik otoimmün bir hastalıktır (1). Etiyolojisinde çeşitli faktörler bir arada rol oynar; genetik yatkınlığı olan kişilerde travma, stres, enfeksiyonlar, hipokalsemi, gebelik, alkolizm ve ilaç kullanımı gibi tetikleyici faktörlerin, psoriasisın ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (2).

Psoriasisın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. T lenfositlerin inflamatuvar yanıtının başlatıcı rol oynadığı düşünülmektedir. Antijenik uyarılara karşı immün sistemin harekete geçmesi sonucu endotel, keratinosit ve nötrofil aktivasyonunun ortaya çıktığı bildirilmiştir (2).

Deride vitamin D'nin immünomodülatuar rolünden yola çıkılarak yapılan bazı çalışmalar, vitamin D ile psoriasis arasındaki ilişkiye odaklanmakta ve vitamin D'nin psoriasis etyopatogenezindeki rolünü işaret eden yayınların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Vitamin D'nin keratinosit proliferasyonunu baskıladığı; böylelikle bariyer geçirgenliğini etkilediği; hem humoral, hem de hücrel immün sistemi modüle ettiği gösterilmiştir (3-7).

Bir çalışmada, psoriasis hastalarında kontrol grubundan anlamlı derecede düşük 25-hidroksivitamin D3 [25(OH)D] değerleri saptanmıştır (8). Başka bir çalışmada, 20 µg/gün (800 IU) oral kolekalsiferol verilerek serum 25(OH)D düzeyleri yükseltileen psoriasis

hastalarına, dar band ultraviyole B (NBUVB) tedavisi uygulanmış ve 18 seans sonrasında serum 25(OH)D düzeylerinin daha da yükseldiği saptanmıştır. Bu çalışmada NBUVB tedavisinin, psoriasis hastalarında negatif feed-back kontrol mekanizmaları ile vitamin D sentezini düzenlediği ve serum 25(OH)D düzeyini regüle ettiği sonucuna varılmış; hastalık belirtilerinin gerilemesi bu sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir (9).

Bir diğer çalışmada, serum 25(OH)D düzeyleri, artriti olan ve olmayan psoriasis hastaları arasında karşılaştırılmış; artriti olmayan psoriasis hastalarında, lipid ve glukoz metabolizması parametreleri ile ters orantıda olduğu saptanmış; artriti olanlarda ise bu tür bir ilişki bulunmamıştır (10).

Çalışmamızda, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'na başvuran psoriasisli hastaların ve sağlıklı kontrollerin 25(OH)D düzeylerini belirlemek, karşılaştırmak ve psoriasis etyopatogenezinde vitamin D'nin yerini araştırmak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

PSORİASİS

Psoriasis, keskin sınırlı eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş, sedefi-beyaz skuamalarla karakterize, epidermal proliferasyon artışı ile seyreden, tırnakları ve eklemleri de tutabilen, kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Lezyonlar sıklıkla saçlı deri, diz, dirsek, sakral bölge ve eklemlerin ekstansör yüzlerinde simetrik olarak yerleşmektedir (11-17).

Her iki cinsi eşit sıklıkta etkileyen ve doğumdan itibaren her yaşta görülebilen hastalık, genellikle genç erişkin dönemde başlar, alevlenme ve remisyonlarla kronik bir seyir izler (16,17).

Tarihçe

Psoriasis ilk defa Hippocrates (M.Ö. 416-377) ve Celsus (M.Ö. 25-M.S. 45) tarafından bildirilmiş; Robert Willan, 1798’de psoriasisin klasik klinik tanımlamasını yapmıştır. Ferdinand von Hebra, 1841’de hastalığın ayrıntılarını ortaya koyarak “psoriasis” adını kullanan ilk kişi olmuştur (11,18).

Epidemiyoloji

Psoriasis, tüm dünyada yaygın bir dermatoz olmasına rağmen, epidemiyolojisi ile ilgili veriler sınırlıdır. Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların %6-8’ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır. Psoriasis prevalansı, çeşitli ülkeler ve ırklar arasında farklılık göstererek

%0.5-4.6 arasında değişmektedir. Bu prevalans soğuk kuzey ülkelerinde, tropikal bölgelere göre daha sıktır. Hastalık beyaz ırkta, Eskimolar, Kızılderililer, siyah ve sarı ırktan daha sık görülmektedir (19-20).

Kundakçı ve ark. (14) tarafından yapılan bir çalışmada psoriasis prevalansı %1.3 olarak saptanmıştır. Trakya bölgesinde yapılan bir çalışmada psoriasis prevalansı %1, Edirne’de yapılan bir başka araştırmada ise %3.2 olarak bildirilmiştir (15,16).

Psoriasis her iki cinsi eşit oranda etkiler, ancak kadınlarda genellikle daha erken yaşta başlar (19-21). Çoğu hastada başlangıç lezyonları üçüncü dekatta ortaya çıkmaktadır (20). Edirne’de yapılan iki çalışmada psoriasis başlama yaşı sırasıyla, kadınlarda 24.61 ve 21.19, erkeklerde 28.52 ve 25.12 olarak bulunmuştur (11,12).

Psoriasis aile anamnezinin pozitifliği çeşitli çalışmalarda %10-33 arasında bulunmuştur (10,11). Her yaşta görülebilen hastalık, aile öyküsü olanlarda daha erken yaşlarda başlamaya eğilimlidir. Bir çalışmada hastalığın kadınlarda 1.5 kat daha sık ve erken başlangıçlı; kadınlarda %25, erkeklerde ise %37 pozitif aile öyküsü olduğu belirlenmiştir (18).

Psoriasisın çocuklarda görülme sıklığı ise %1 ve başlangıç yaşı ortalama 8 olarak bildirilmiştir (13).

Etyoloji

Etyolojisi tam olarak aydınlatılamamasına karşın, genetik yatkınlığı olan kişilerde çeşitli endojen ve ekzojen tetikleyici faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir (13,19,21,22).

Çalışmalarda %33’e varan aile öyküsü pozitifliği saptanması, monozigot ikizlerde %60-70 gibi yüksek bir oranda görülmesi kalıtımın rolünü göstermektedir (13,19,21). Psoriasisin genetik temelini inceleyen çalışmalar, hastalığın oluşumunda tek bir genin değil, birden çok sayıda genin rolü olduğunu işaret etmektedir. Farklı kromozomlarda yer alan dokuz adet psoriasis duyarlılık geni [psoriasis susceptibility gene (PSORS 1-9)] tanımlanmıştır (19,22). Yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan ve ailesel olan psoriasis tipi, özellikle HLA-Cw6 başta olmak üzere HLA-B13, HLA-B17, HLA-B37, HLA-B57, HLA-DR7 gibi birçok majör doku uygunluk antijeni ile birliktelik göstermektedir. Ailesel olmayan sporadik tip ise yaşamın ileri dönemlerinde ortaya çıkmakta ve prognozu daha iyi seyretmektedir (17,19,21).

Psoriasisin ortaya çıkışında veya alevlenmesinde fiziksel, kimyasal ve ruhsal travmalar, infeksiyonlar (beta hemolitik streptokok, stafilokok, kandida, insan immün yetmezlik virüsü, human papilloma virüsü, hepatit C virüsü infeksiyonları, vb), stres, ilaçlar (beta blokerler, lityum, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, antimalaryaller, nonsteroid

antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler, vb), iklim, sigara, alkol ve diyet gibi birçok faktör tetikleyici olarak rol oynamaktadır. Son yıllarda bunlara, obezite, diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipoproteinemi ve koroner kalp hastalığı gibi komorbiditeler de eklenmiştir (17,19,21,23).

Patogenezi

Psoriasisın T lenfosit aracılı bir hastalık olduğu görüşü ağırlık kazanmışsa da, güncel görüş, psoriasisın tek bir hücre grubu tarafından oluşturulmadığı; T lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositler arasındaki karmaşık ilişkiler sonucu ortaya çıktığı şeklindedir (22,24).

Psoriasiste, hem T helper hücreleri (CD4+) hem de T sitotoksik/süpresör hücreler (CD8+) önemli rol oynar. CD4+ T hücreler, gerekli sitokinleri [interlökin (IL)-12, interferon (INF)- γ ve tümör nekrozis faktör (TNF)- α] sağlayarak, CD8+ T hücrelerin aktivasyonuna yol açarlar. INF- γ , TNF- α ve diğer sitokinler keratinositlerin aşırı proliferasyonuna neden olur. Prolifere olan keratinositlerin, proliferasyon olmayanlara oranı, normal deride yaklaşık %60 iken, psoriasiste hemen hemen %100'dür ve ortalama epidermal turnover zamanı normal deride 28 gün iken, psoriatik deride 3-4 güne düşmüştür (21,25-27).

Klinik

Psoriasisın karakteristik lezyonları sedefî-beyaz, parlak skuamalarla karakterize, keskin sınırlı, eritemli makül/papül/makülopapül olarak kendilerini gösterir (19,21,28-30). Genellikle 2-3 mm çapında eritemli, skuamlı makülopapüller şeklinde başlar. Merkezden çevreye doğru genişleyerek büyüyen lezyonlar, eskidikçe geniş, üzeri kalın ve yapışık skuamla kaplı plaklar halini alır. Çocuklarda başlangıç genellikle gövde, saçlı deri ve ekstremitelerde nokta veya damla şeklinde lezyonlarla olup, uzun süre bu şekilde kalır. Yetişkinlerde ise plak yapma eğilimi fazla olup, genellikle diz, dirsek, sakrum ve saçlı deriden başlar (19,28-30,31). Hastaların yaklaşık %80'inde kaşıntı, yanma anamnezi vardır ve genellikle şiddetli psoriasis olgularında kaşıntı daha belirgindir. Ayrıca psoriasis lezyonlarında terleme de kaybolmuştur (31).

Klinik Tipler

Psoriasis vulgaris: Klasik psoriasis formu olup, gövde, diz, dirsek, saçlı deri ve intergluteal bölgede keskin sınırlı, üzeri sedefî-beyaz renkli skuamalarla kaplı, eritemli makül,

papül ve plaklarla karakterizedir. Tüm psoriasis hastalarının %80-90'ı psoriasis vulgaristir. Mukozalar kural olarak tutulmaz (19,28-30,31).

Lezyon çapları 1-3 mm olanlara punktat psoriasis, 1 cm'ye kadar olanlara guttat psoriasis, 2-3 cm olanlara nummuler psoriasis, daha büyük olanlara plak psoriasis denir. Ortadan iyileşip halka şekilleri oluşursa anüler psoriasis, düzensiz kenarlı olanlar serpijinöz psoriasis, harita şekilleri ortaya çıkarsa jeografik psoriasis ismini alır (19,29). Guttat psoriasis özellikle çocuklarda, faringeal streptokok infeksiyonun tetiklediği, ani başlangıçlı, üzerleri skuamlı, çok sayıda küçük, yağmur damlası benzeri, kırmızı-pembe renkli papüller olarak ortaya çıkar (28-30,31).

Saçlı deri psoriasis: Genellikle saçlı deri çizgisinde sonlanan keskin sınırlı plaklar ile seyrederek, bazen komşu deriye de yayılabilir. Eritemli zeminde ince skuamlardan, altındaki dokuya sıkıca yapışık kalın skuamlara kadar değişen şiddette olabilir. Olguların yaklaşık %50-80'inde tek başınadır. Guttat psoriasisde saçlı deri tutulumu çok ender iken, jeneralize plak tip, eritrodermik ve püstüler psoriasisde ise oldukça sıktır (19,32).

Palmoplantar psoriasis: El içi ve ayak tabanında simetrik yerleşimli, keskin sınırlı, eritemli, üzerleri yapışık sarı renkli skuamlarla kaplı lezyonlarla karakterizedir. Sıklıkla ağrılı fissürler eşlik eder (19,29).

İnvers psoriasis: Aksilla, inguinal bölge, popliteal ve antekubital fossa, submammer bölge gibi vücut kıvrımlarında iyi sınırlı, hafif nemli, üzeri az skuamlı veya skuamsız kırmızı plaklar şeklindedir (19,28-30).

Tırnak psoriasis: Tırnak tutulumu, psoriasisli hastalarda %10-55 arasında değişen sıklıkta görülmektedir (19,31). Artropatik psoriasisli olgularda tırnak tutulum sıklığı %80'in üzerine çıkmakta, hatta bazı çalışmalarda %100 olarak bildirilmektedir (32). El tırnakları, ayak tırnaklarından daha sık tutulmaktadır. Tırnak psoriasisinde sıklık sırasına göre pitting (yüksük tırnak), kırmızımsı-yağlı lekeler (Salmon lekeleri), onikoliz, subungual hiperkeratoz ve splinter hemorajiler görülebilir (19,28,29,33,34).

Püstüler psoriasis: Psoriasisin steril püstüllerle seyreden bir formudur; psoriasisli olguların %3'ünü oluşturur. Jeneralize (von Zumbusch tipi) ve lokalize (Barber tipi) olmak üzere iki klinik tipi vardır. Gebelik, diyabet, stres, hipokalsemi, infeksiyonlar, kontakt

dermatit, yerel iritan tedaviler, güneş, progesteron, iyodürler, salisilatlar, lityum, fenilbutazon, penisilin, nistatin, terbinafin, hidroksiklorokin, minosiklin gibi ilaçlar ve kortikosteroid tedavisinin aniden kesilmesi, psoriasisın püstüler forma dönmesine veya doğrudan püstüler psoriasis başlamasına neden olabilir (19,28,30,35).

Eritrodermik psoriasis: Bütün vücut eritem ve skuamla kaplıdır. Arada sağlam deri alanları gözlenir (19). Yerel tedavilerin iritan etkisi, uygulanmakta olan kortikosteroid tedavisinin aniden kesilmesi, antimalaryal ilaçlar, ekzematizasyon, araya giren bakteriyel ve viral infeksiyonlar, aşırı ultraviyole ve hipokalsemi sonucu psoriasis vulgaris üzerinden ortaya çıkar ya da doğrudan eritrodermi olarak başlayabilir (13,18,29). Hastanın genel durumu kötüdür; ateş, lenfadenopati, derideki aşırı vazodilatasyon nedeniyle artmış kalp yükü, protein kaybı, sıvı-elektrolit dengesi bozukluğu eşlik edebilir (19,28,29). Akut dönem atlatıldığında genellikle psoriasis vulgarise döner veya nadiren tamamen iyileşir, ancak nöksler sıktır (19,28).

Artropatik psoriasis: Psoriasis seyrinde ortaya çıkan seronegatif inflamatuvar artrittir (1-3). Psoriasisli hastalarda %5-8 oranında artrit geliştiği kabul edilmektedir (29). Artrit %10 olguda ilk belirtidir, %15 olguda deri tutulumu ile birlikte başlar, %75 olguda deri tutulumundan sonra görülür (19). Asimetrik oligoartrit (%70), asimetrik distal interfalangial artrit, simetrik poliartrit, spinal tutulum ve artrit mütillans olmak üzere beş farklı klinik tabloda görülebilir. Kadınlarda biraz daha sıktır (19,28,29).

Histopatoloji

Psoriasis histopatolojisi klinik tipe, lokalizasyona, lezyonun erken veya tam gelişmiş olmasına göre farklı özellikler gösterir (36). Tipik psoriasis lezyonlarının histopatolojik bulguları parakeratoz, akantoz, granüler tabakanın incilmesi veya kaybı, dermal papillalarda uzama ve ödem, elonge reteler, kıvrımlı ve dilate kapillerler, Kogoj'un spongiform mikropüstülleri, Munro mikroabseleri, polimorfonükleer hücrelerin fokal ekzositozu olarak özetlenebilir (13,19,28-30,36).

Laboratuvar

Psoriasis tanısında özel bir laboratuvar yöntemi olmayıp, çok geniş lezyonlu hastalarda, hızlanmış epitel proliferasyonun sonucu nükleik asit parçalanmasının artmasına bağlı olarak hiperürisemi ve hafif derecede anemi saptanabilir. Yaygın psoriasis vulgaris, jeneralize

püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasiste serum albumininin azalmasına bağlı olarak negatif nitrojen dengesi gözlenebilir. Hastalığın aktivitesi ve yaygınlığına paralel olarak, artmış sedimantasyon hızı ve C reaktif protein düzeyleri tespit edilebilir (28).

Tanı

Tipik bir psoriasis olgusunda tanı kolaydır. Ancak atipik olgular ve bazı özel lokalizasyonlar tanıda karışıklık yaratabilir. Psoriasis tanısında klinik bulgular, hastalığa ait çeşitli fenomenler ve histopatolojik incelemeden yararlanılır (37).

Muayene sırasında, travma yerlerinde tipik psoriasis lezyonlarının görülmesi (Koebner fenomeni), parakeratotik hiperkeratozun bulgusu olan ve psoriatik lezyonun künt bir cisimle kazınmasıyla skuamların kuru beyaz lameller halinde dökülmesi (mum lekesi fenomeni), kazıma işlemine devam edildiğinde skuamların altında önce eritemli bir zemin, sonra da papillomatozis ve kapiller dilatasyonun neden olduğu noktavî kanama odaklarının saptanması (Auspitz belirtisi) ve iyileşen psoriasis lezyonlarının çevresindeki milimetrelerle ölçülebilen hipopigmente zonun (Woronof halkası) tespiti, tanı açısından ipucu olabilir (19,28-30,37).

Ayırıcı tanı

Kronik plak tip psoriasis; numuler ekzema, mikozis fungoides, tinea korporis, pitiriyazis rubra pilaris, subakut kutane lupus eritematozus, liken simpleks kronikus ve hipertrofik liken planusla ayırıcı tanıya girer. Guttat psoriasis; pitiriyazis rozea, pitiriyazis likenoides et varioliformis akuta, liken planus ve sekonder sifiliz ile karışabilir (19,28,29,37). İnvers psoriasis ise kandidiyazis, intertrigo ve Hailey-Hailey hastalığından ayırt edilmelidir. Saçlı deri, yüz ve göğüs tutulumu seboreik dermatitle benzerlik gösterir (29). Tırnak tutulumu, en sık onikomikoz ile ayırıcı tanıya girer (19,29). Palmoplantar psoriasis lezyonları; kronik ekzema, dermatofit infeksiyonları, liken simpleks kronikus, keratodermalar ve sekonder sifiliz ile karışabilir (19,37). Genital bölge lokalizasyonunda ise Reiter hastalığı, liken planus, seboreik dermatit, intertrigo ve tinea inguinalis ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (37). Eritrodermik psoriasis, diğer nedenlere bağlı gelişen eritrodermiler, pitiriyazis rubra pilaris ve Sézary sendromundan ayırt etmek zor olabilmektedir (28,37).

Klinik seyir ve prognoz

Psoriasis, alevlenme ve remisyon dönemleri ile yıllarca seyreder. Erken başlangıç ve aile öyküsü olan olgular tedaviye daha dirençlidir. Eritrodermik, püstüler ve artropatik formlar mortalite riski taşırlar (19,28).

Tedavi

Psoriasisde hiçbir tedavi ajanı ile kür elde edilemediği için tedavinin hedefi, remisyon sağlayabilmek ve hastalığın, hastanın yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerini ortadan kaldırmaktır (38-40). Uygulanan tedavilerde, DNA sentezini inhibe ederek mitozu baskılamak, epidermal hiperproliferasyonu normale döndürmek ve antiinflamatuvar etki sağlamak amaçlanır. Hastalığın immünopatogenezinin son yıllarda giderek daha iyi anlaşılmasına paralel olarak, tedaviler T hücrelerine ve T hücre kaynaklı sitokinlere odaklanmaya başlamıştır (19).

Tedavi yöntemleri; yerel tedaviler, foto(kemo)terapi ve sistemik tedaviler olarak üç başlıkta incelenebilir.

Yerel Tedavi:

Vücut yüzeyinin %10'undan daha azının tutulduğu hafif ve orta şiddetli psoriasis tedavisinin temelini yerel tedaviler oluşturmaktadır. Şiddetli psoriasis hastalarında ise yerel ilaçlar, sistemik tedavilerle kombine olarak kullanılabilir ve bu tedavilerin etkinliğini artırabilmektedir. Psoriasisin yerel tedavisinde, antiproliferatif ve keratolitik etki sağlamak amacıyla kortikosteroidler, vitamin D analogları, retinoidler, kalsinörin inhibitörleri, antralin, katran, salisilik asit ve çeşitli nemlendiriciler kullanılmaktadır (19,28,40,41).

Foto(kemo)terapi:

Günümüzde yerel tedavilerle kontrol altına alınamayan, vücut yüzey alanının %5'inden fazlasının tutulduğu psoriasis olgularında, sistemik tedavilerden önce, keratinosit farklılaşmasını düzenleyici etkisi nedeniyle fototerapinin kullanılması kabul görmektedir. Psoriasis tedavisinde kullanılan ultraviyole (UV) fraksiyonları arasında ultraviyole B (UVB, 290-320 nm), dar bant UVB (311 nm) ve ultraviyole A (UVA, 320-400 nm) bulunur. Psoralen ve UVA'nın bir arada kullanıldığı Psoralen+UVA (PUVA) tedavisi de diğer bir seçenektir (19,28,41,42).

Sistemik Tedavi:

Orta ya da şiddetli psoriasis vulgarisde, artropatik, eritrodermik ve püstüler psoriasisli olgularda sistemik tedavi tercih edilmektedir. Psoriasisde kullanılan sistemik tedavi ajanları arasında retinoidler, metotreksat, siklosporin A, mikofenolat mofetil, hidroksiüre sayılabilir. Şiddetli artropatik psoriasis ve eritrodermik psoriasisde kortikosteroidler; bunlara dirençli

olgularda ise etanersept, infliksimab ve adalimumab gibi biyolojik ajanlar tercih edilir (19,28,29,41,43-46).

VİTAMİN D

Tarihçe

Vitamin D, kalsiyum homeostazını regüle eden ve iskelet sistemini koruyan bir hormondur; eksikliğinin, çocukluk çağındaki raşitizm ve erişkinlerdeki osteomalazi ile ilişkisi uzun süredir bilinmektedir. Son yıllarda vitamin D eksikliğinin, multiple skleroz, tip 1 diyabet, psoriasis, vitiligo, kronik otoimmün ürtiker ve atopik dermatit gibi otoimmün bozukluklar, bazı kanserler, infeksiyöz, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıkların etyopatogenezinde rol oynadığı da saptanmıştır (3,47-50,51).

Vitamin D sentezi

Vitamin D'nin bilinen iki formu vardır; bunlar ergokalsiferol (vitamin D2) ve kolekalsiferol (vitamin D3) olarak isimlendirilir. Vitamin D2, bitkilerde doğal olarak bulunur ve bitkilerin UV ışığına maruziyeti ile oluşur; sentetik olarak da bira mayası, sterol ve ergosterolden elde edilir. Vitamin D3 ise insan derisinde ultraviyole (UV) ışığı maruziyeti sonrası sentezlenir; somon, ton balığı ve uskumru gibi yağdan zengin balıklarda; az miktarda sığır karaciğeri, peynir ve yumurta sarısında da vardır (3,52,53).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, 1920-1930 yıllarında, raşitizm ve diğer vitamin D eksikliği ile meydana gelen hastalıkları önlemede, vitamin D ile zenginleştirilmiş gıdaların tüketilmesinin artırılması şeklinde bir çalışma yürütülmüştür. Portakal suyu, yoğurt, margarin ve hazır kahvaltılık gevrekler gibi vitamin D ilave edilmiş bazı gıdaların; yapımlarında kullanılan sütün kaynaklanan vitamin D içeren peynir, yoğurt ve dondurma gibi diğer süt ürünlerinin tüketilmesi teşvik edilmiştir (3,52,53).

Önceleri, vitamin D'nin iki şekli, vitamin D2 ve vitamin D3 birbirine eşdeğer ve birbirinin yerine kullanılabilir kabul edilmişlerdi. Çalışmalar, D3 formunun daha potent ve fonksiyonel olarak kullanılabilir olduğunu göstermiştir (52). Deri, vücut için en büyük vitamin D kaynağını oluşturur (3,5,50,54). Epidermisdeki keratinositler, sadece primer vitamin D sentezi kaynağı olarak değil, aynı zamanda, vitamin D'nin aktif metaboliti olan 1,25-dihidroksivitamin D3 [1,25(OH)₂D (kalsitriol)] için gerekli olan enzimatik mekanizmaya da sahiptirler (5,6). UVB, deride 7-dehidrokolesterolü previtamin D3'e çeviren fotokimyasal reaksiyona yol açar (3,5,49,54,55). Epidermisteki melanin, UV ışınlarını absorbe ederek

deride güneş ışığının vitamin D sentezindeki etkisini azaltabilir (5). Previtamin D3'ün deride sentezlenmesinin ardından, ısı-bağımlı termal izomerizasyon sonucunda vitamin D3 oluşur (49,54,55). Sonrasında vitamin D3, vitamin D-bağlayan proteine bağlanır ve hidroksile olup 25(OH)D'e dönüşmek için karaciğere taşınır (3,49,50,55). Karaciğerde 25(OH)D oluştuktan sonra vitamin D-bağlayan protein ile böbreğe gider ve hormonal aktif formu olan 1,25(OH)₂D'ye katalize olur (3,49,50,55). Fazla miktarda oluşan previtamin D3 ya da aktif D3 vitamini, güneş ışığı tarafından tahrip edilir; bu nedenle güneş ışığına fazla maruziyet vitamin D3 intoksikasyonuna sebep olmaz (3,5,50).

Vitamin D eksikliği

Vitamin D eksikliği, dünya çapında sıklıkla karşılaşılan bir sorundur (3). Yapılan bir çalışmada sağlıklı erişkinlerden oluşan bir popülasyonda, yaşlıların yaklaşık %40-90'ında ve adolesanların %45-60'ında vitamin D eksikliği saptanmıştır (3,48,56-58).

Fonksiyonel olarak kullanılabilir vitamin D'nin %80-100'ü solar radyasyondan sağlanmakta ve sadece küçük bir kısmı diyet ile alınmaktadır (3,49,50,59,60). Bu yüzden, birçok otöre göre son zamanlardaki vitamin D yetersizliği/eksikliği, büyük ölçüde güneşten sıkı korunma ve kaçınma stratejilerine bağlanabilir (3,49,59,60). Daha önce açıklandığı gibi, epidermisteki melanin UV ışınlarını emer ve dolayısıyla deride vitamin D3 üreten güneşin etkinliğini azaltabilir (5). Bunun, ılıman iklimlerde yaşayan koyu tenli kişilerde görülen düşük vitamin D seviyelerinin nedeni olduğu düşünülmektedir (61). Ekvatora yakın yaşayan koyu tenli kişilerin oluşturduğu popülasyonlarda vitamin D eksikliğinin nedeni, pek çok araştırmacıya göre, derideki bol melanin tarafından UV ışığının Emilimi sonucu vitamin D sentezinin azalmasıdır. Ancak vitamin D düzeyleri düşük olmasına rağmen, vitamin D-taşıyıcı protein ve vitamin D3 düzeylerinin normal sınırlarda olduğunun saptanması ile hiçbir gerçek eksiklik olmadığı kanısına varılmıştır (3,49,61).

Kamuoyunda ve bilim dünyasında, UV ışınlarına maruziyetinin faydaları ve riskleri hakkında devam eden bir tartışma mevcuttur. UV ışınları, nonmelanoma deri kanseri gelişimi için en önemli çevresel risk faktörü olarak kabul edilmektedir (49,59,60). Ancak, diğer taraftan, insan vücudu tarafından ihtiyaç duyulan tüm vitamin D'nin %80-100'ü, UV radyasyonunun etkisi yoluyla deride meydana getirilmektedir (3,50,59,60). Bu ikilem, vitamin D eksikliği prevalansı ve onunla ilişkili kronik hastalıklar göz önüne alındığında, ciddi bir toplumsal sorun teşkil etmektedir. Güneş maruziyetinden yoğun olarak kaçınmanın, vitamin D eksikliğine yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda güneş koruyucusuna ek olarak, şapka, UV Emilimi bloke eden kıyafetler giymek, günün belirli

saatlerinde dışarı çıkmamak gibi UV maruziyetini önleme çabalarının tamamı araştırılmıştır (3,48,50,59,60). Çalışmaların sonucunda, tek başına güneş koruyucusunun veya tek başına UV'den kaçınmanın, vitamin D düzeylerinin düşüklüğünün tek sebebi olmadığı; sıkı güneşten kaçınma stratejilerinin toplu şekilde, vitamin D sentezini engelleyerek, vitamin D eksikliğine sebep oldukları gösterilmiştir.

Vitamin D düzeyinin daha sık kontrol edilmesi gereken kişiler arasında yatağa bağımlı kişiler; bakımevi ve huzur evlerinde kalanlar; vitamin D eksikliği veya yetersizliğine sebep olabilecek bir hastalığı olanlar; osteoporozu, fraktür öyküsü, hipokalsemisi veya hipofosfatemisi olanlar; fenobarbital ve fenitoin gibi vitamin D metabolizmasını etkileyen ilaçlar kullananlar ve uzun süreli sistemik kortikosteroid alanlar sayılabilir (62).

ABD Endokrinoloji Derneği Kılavuzları'na göre 21-29 ng/ml vitamin D seviyesi yetersiz ve 20 ng/ml'den az seviye ise eksiklik olarak tanımlanmıştır; ABD Tıp Enstitüsü (IOM), 20 ng/ml serum vitamin D seviyesinin, popülasyonun %97'sinin günlük vitamin D ihtiyacını karşıladığını bildirmiştir (53). IOM 2011 raporuna göre, diyet ile günlük alınması önerilen vitamin D miktarı, bir yaş altındaki bebekler için 400 IU, bir yaş üzeri çocuklar için 600 IU ve 70 yaşına kadar yetişkinler için 800 IU'dir. IOM, dokuz yaş üstü alınan vitamin D üst limitini 2.000 IU/gün'den 4.000 IU/güne yükseltmiş ve 19 yaş üstü erişkinler için vitamin D eksikliğini düzeltmek için gerekli vitamin D ihtiyacının 10.000 IU/gün olarak belirlemiştir (53).

Vitamin D eksikliğinin tedavisi: Vitamin D eksikliğinin tedavisi, vitamin D preparatları ile yapılır. Türkiye'de preparatlar sadece vitamin D3 veya vitamin D3 ile kombine kalsiyum veya multivitamin formülasyonları şeklindedir. Alınması gereken doz, vitamin D eksikliğinin nedeni ve şiddetine göre değişebilir. Vitamin D, günlük 10.000 IU'den fazla alınırsa renal, gastrointestinal, nörolojik ve kardiyak bulgulara yol açan, akut hiperkalsemi tablosu gelişir. Vitamin D eksikliğinin tedavisinde, 31-50 yaş arası erişkinler için 1.000 mg; 50 yaş üstü erişkinler için ise 1.200 mg günlük kalsiyum alımı da gerekir (62).

Vitamin D eksikliğinin önlenmesi: Vitamin D eksikliğinin ortaya çıkmaması için gereken günlük ihtiyaç; deri rengi, güneş maruziyeti, diyet alışkanlıkları ve altta yatan diğer tıbbi sorunların olup olmamasına göre değişir. Deride yeterli vitamin D oluşması için, haftada en az iki kez yüz, kollar, bacaklar ve sırt, güneş koruyucu sürülmeden, 20-30 dakika gün ışığına maruz bırakılmalıdır. Sisli bölgeler, fabrika dumanları veya araba egzozları ile aşırı

kirlenen havanın solunduğu alanlar, kapalı giyim tarzı tercihleri, yeterli vitamin D oluşumunu engeller (62).

Deride vitamin D'nin etki mekanizması

Deride, vitamin D'nin keratinosit proliferasyonunu regüle ettiğini, farklılaşmayı ve selektif olarak apoptozu indüklediğini, bariyer geçirgenliğinin oluşumunda rol aldığını, hem hümorale hem de hücresel immün sistemi modüle ettiğini, ayrıca kıl folikülü siklusunu da stimüle ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (3,5-7,49,50,63,64). Vitamin D, tüm etkilerini vitamin D reseptörü (VDR) olarak adlandırılan spesifik reseptörü sayesinde gerçekleştirir (3,5-7,49,50,63,64). Bazı çalışmalar keratinositlerin, aktif vitamin D formunu üretmek için gerekli enzimatik mekanizmayı içermelerinin yanı sıra, VDR'yi de eksprese ettikleri ve böylece sentezledikleri vitamin D'ye otokrin şekilde cevap verebildiklerini ortaya koymuştur (5,6,49,50).

Epidermal farklılaşma; komplike, sıralı devam eden ve sıkı kontrol altında olan bir süreçtir. Vitamin D, bazal tabakadan stratum korneuma kadar tüm epidermal gelişimde rol oynar. Vitamin D'nin aktif formu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ve reseptörü VDR, epidermal gelişimin ve keratinosit farklılaşmasının neredeyse tüm adımlarına katılırlar. Vitamin D, stratum bazalede hücre proliferasyonunu düzenler ve stratum spinosumda K1 ve K10 keratinlerinin, involucrinin ve transglutaminazların sentezini kontrol eder (5,6,49,50). Buna ek olarak vitamin D, stratum granulosumda lorikrin ve filagrin sentezini modüle eder ve stratum korneumda bariyer geçirgenliği için gerekli lipidlerin sentezinin regülasyonunda rol oynar. Bu mekanizmalar, vitamin D'nin, intraselüler kalsiyum düzeylerini, kalsiyumun keratinosit farklılaşmasını uyarabilmesi için gerekli fosfolipazlar ve kalsiyum reseptörlerinin indüksiyonu aracılığı ile kısmen açıklanabilir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin düşüşünün, yoksunluğunun veya VDR işlev kaybının, epidermin farklılaşmasını bozduğu ve bazal katmanın aşırı çoğalmasına sebep olduğu bildirilmiştir (5,6).

Ortalama epidermal turnover zamanı normal deride 28 gün iken, psoriatik deride 3-4 güne düşmüştür (16,30-32). Psoriatik derideki anormal farklılaşma, normal deride görülen keratin K1 ve K10'nun gecikmiş ekspresyonu, reaktif ve iyileşen deride görülen K6 ve K16'nın aşırı ekspresyonu ile gösterilmiştir (47). Fizyolojik konsantrasyonlarda vitamin D, keratinositlerin büyüme ve gelişmesini teşvik eder ve onları erken apoptozdan korur; ancak, daha yüksek konsantrasyonlarda, keratinosit proliferasyonunu inhibe eder ve selektif proapoptotik etki gösterir (49,50,65). Vitamin D'nin keratinositlerin büyüme ve gelişmesindeki etkileri, psoriasis tedavisindeki rolünde esastır. Üstelik, daha önce de bahsedildiği üzere, vitamin D,

stratum spinosumda psoriatik derideki ekspresyonları gecikmiş olan iki önemli keratin olarak bilinen K1 ve K10'nu eksprese eder (5,6). Bu tür etkilerin, vitamin D tedavisinin psoriasis iyileştirmedeki mekanizmaları kısmen açıklayabileceği düşünülmektedir (65,66). *In vivo* immünohistokimyasal ve biyokimyasal çalışmalar, 1,25(OH)₂D₃ veya analogları ile tedavinin epidermal keratinositler üzerindeki antiproliferatif ve diferansiyasyon üzerindeki etkilerini ortaya çıkarmıştır (65). Ayrıca vitamin D'nin, keratinositlerin gelişme ve farklılaşması üzerindeki etkilerinin yanı sıra psoriatik deride bozulmuş dermo-epidermal bileşke boyunca yerleşmiş CD26, ICAM-1 ve HLA-DR integrinlerinin dağılımını düzenlediği gösterilmiştir (66). Bu integrinlerin patolojik lokalizasyonunun, yapışma yeteneklerinin kaybı ve psoriasis keratinositlerin aşırı proliferasyonunun sonucu olduğu varsayılmaktadır. Lezyonel, non-lezyonel psoriasis ve normal deride topikal vitamin D tedavisinin, integrin yerleşimi düzenlemesi üzerindeki etkisi karşılaştırılmış; lezyonel psoriasis integrin alt biriminin boyama paterninin tedaviden sonra normaleştiği, ancak non-lezyonel psoriatik deride hiçbir fark olmadığını saptanmıştır (66,67).

1,25(OH)₂D, VDR'ye bağlanarak etkilerini gösterdiğinden, vitamin D tedavisine cevabın, keratinositlerin VDR ekspresyon düzeyine bağlı olduğu öne sürülmüştür (49,50,68). Epidermal VDR eksikliği olan farelerin vitamin D'ye cevap vermedikleri ve vitamin D tedavisi ile düzelmenin, direkt olarak lezyonlu derideki VDR düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (49,68). Ayrıca, VDR ekspresyonu hücre siklusu ile ilişkilidir; duraklama fazı süresince VDR düzeyleri azalır ve hücre, siklusa tekrar girdiğinde artar (68). Bu yüzden, vitamin D'nin tercihen çoğalan hücrelerde etkili olduğu sonucuna varılabilir (49,50,68). Vitamin D analoglarının, antiproliferatif etkilerine ek olarak, epidermal keratinositlerde VDR ekspresyonunu artırdıkları; bu etki sonucunda hücre farklılaşması ve çoğalması üzerinde düzenleyici rol oynadıkları tespit edilmiştir (49,50,67,68).

Deride vitamin D'nin immünomodülatuar rolünü aydınlatmak amaçlı birçok çalışma yapılmıştır. Vitamin D; dendritik hücrelerin matürasyonunu ve migrasyonunu regüle eder, T-hücre proliferasyonunu baskılar, regülatuar T-hücrelerini indükleyerek, sitokin üretimi ve aktivasyonunu düzenler. Böylelikle vitamin D'nin hem hücre hem de humoral immünitede kritik rol oynadığı gösterilmiştir (50,63,64,69,70). Ayrıca vitamin D'nin, aktif B hücrelerinin apoptozunu aktive ederek ve proliferasyonlarını baskılayarak, gelişimlerinde rol aldığı da saptanmıştır (71).

Psoriatik deride T lenfositler, inflamatuvar sitokinlerin sentez ve aktivasyonunda kilit rol oynar (47,72-76). Bazı immünolojik çalışmalarda, psoriasis, T-hücre fonksiyon bozukluğuna dayalı bir süreç olduğu belirtilmiştir (47,73,74). Buna ek olarak, psoriasis

patogenezinde sitokin ve kemokinlerin merkezî rol oynadığı açık şekilde gösterilmiştir (49). Sitokin düzensizliği, psoriatik deride görülebilen kompleks doku değişikliğini kısmen açıklayabilir. Proinflamatuvar kemotaktik sitokinler, özellikle TNF- α , INF-C, IL-2 ve 8, T-hücre aracılı inflamatuvar süreçte merkezi rol oynayarak, psoriasis patogenezinde yoğun olarak yer alırlar (47,72-76). Kutanöz immün sistemde vitamin D'nin rolünü araştıran çalışmalara göre vitamin D, Th1 ve Th17 farklılaşması için gerekli sitokinlerin sentezini baskılar, T hücrelerinde IL-10 gibi anti-inflamatuvar Th2 sitokinlerinin sentezini uyarır. Böylece dendritik hücrelerde MHC-II moleküllerinin yoğunluğunu azalttığı; ayrıca IL-2, IL-8, INF-C ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (7,49,50,63,69,70,76,77). Vitamin D'nin T-hücre gelişimi ve sitokin üretimi üzerindeki etkileri ile psoriasis tedavisindeki rolü kısmen açıklanabilir.

Vitamin D analoglarının, psoriasiste inflamasyonu artıran iki antimikrobiyal kemoatraktan peptid olan psoriasin ile koebnerisini ve Th17'nin sitokin-aracılı sentezini inhibe ettikleri de bildirilmiştir (78). Vitamin D'nin keratinositlerde, makrofajların aktivasyonunu baskılayan ve yara iyileşmesinde artan antimikrobiyal bir peptid olan, katelisidini (LL-37) indüklediği belirtilmiştir (70,79). Topikal kalsitriol ve kalsipotriolün, psoriasiste, Th2 farklılaşmasını indükleyen ve IL12 ile IL13 sentezini süprese eden bir sitokin olarak bilinen timik stromal lenfopoetin ile katelisidini artırdıkları gösterilmiştir (70).

Psoriasis topikal tedavisinde vitamin D

Çalışmalarda, psoriatik fibroblastların, 1,25(OH) $_2$ D'nin antiproliferatif etkisine kısmen duyarlı oldukları gösterilmiştir (65,80). Bir çalışmada, osteoporoz için oral 1-hidroksivitamin D3 alan hastalarda aynı zamanda psoriatik lezyonların da remisyona girdiği bildirilmiştir (81).

Birçok araştırmada kalsitriol, kalsipotriol, takalsitol, heksafluoro-1,25(OH) $_2$ D ve maksikalsitol gibi vitamin D analoglarının, psoriasisin topikal tedavisinde etkili ve güvenli oldukları bulunmuştur (65,82-89).

Kalsipotriol:

Kalsipotriolün, psoriasisin topikal tedavisinde güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (65,85). Geniş kapsamlı, randomize, çift kör bir çalışmada kalsipotriolün, topikal %0,1 betamethasone 17-valerate ile karşılaştırıldığında, eritemi, endürasyonu, skuamları ve total psoriasis alan şiddet indeksi [Psoriasis Area Severity Index (PASI)] skorunu azaltmada daha etkili bulunduğu; en sık yan etkinin hafif irritasyon olduğu ve her iki grupta da yan etkilerin benzer oranda gözlemlendiği belirtilmiştir (85).

Maksikalsitol:

Bazı çalışmalarda, psoriasisli hastaların tedavisinde topikal maksikalsitolün eritemi ve skuamları azaltmada kalsipotriolden veya plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir (65,90). Psoriasis ve plasebo grubunda en sık gözlenen yan etki olarak irritasyon bildirilmiş ve bu yan etki, sadece üç hastada tedavinin kesilmesini gerektirmiştir (90).

Takalsitol:

Çoğu çalışmada, topikal takalsitol ile tedavinin etkili ve güvenli olduğu, bu tedavinin iyi tolere edildiği, hiçbir şiddetli yan etki yaşanmadığı gözlenmiştir (65,86,91). Bir çalışmada ise, yan etki olarak irritasyon gelişmiş; bu yan etki, tedavinin devamı ile belirgin olarak azalmış ve hastaların ancak %6'sında tedavinin kesilmesini gerektirmiştir. (88).

Saçlı deri psoriasis tedavisinde vitamin D:

Kalsipotriol solüsyon, saçlı deri psoriasisinin topikal tedavisinde etkili bir seçenek olarak kullanılmaktadır (65,92). Çift kör, randomize çok merkezli bir çalışmada, kalsipotriol kullanan 49 hastanın %60'ında, plasebo grubunda ise %17'lik kısımda belirgin düzelme görülmüş ve majör yan etki gözlenmemiştir (65). Başka bir çalışmada kalsipotriol; eritemi, infiltrasyonu, skuamları ve kaşıntıyı azaltmada, plasebodan daha etkili bulunmuştur (92).

Tırnak psoriasis tedavisinde vitamin D:

Tırnak psoriasisinin tedavisinde kalsipotriol merhem etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (65,93-96). Özellikle el tırnaklarında daha başarılı olduğu vurgulanmaktadır. Tırnak yatağının etkilendiği olgularda, kortikosteroidlerle birlikte kullanımları önerilmektedir. (97).

Hem immün aracılı inflamasyonu, hem de epidermal değişiklikleri hedef alan kombine tedaviler, monoterapilerden daha fazla etki sağlamaktadırlar. Topikal vitamin D analogları ile UV fototerapisi kombinasyonu, psoriasis hastalarında başarılı sonuçlar alınan bir tedavi rejimidir (47,98,99). Bir çalışmada 30 psoriasis hastası, sadece NBUVB, NBUVB+topikal 8-metoksipsoralen jel ve NBUVB+kalsipotriol merhem ile kombine tedavi alan 10'ar kişilik üç grupta incelenmiştir. PASI skorunda, NBUVB+kalsipotriol uygulanan grupta belirgin bir düşüş saptanmış, tek başına NBUVB alan grupta ve NBUVB+psoralen jel grubunda önemli bir değişiklik görülmemiştir. Ayrıca bu çalışmada, UVB'nin topikal vitamin D analoglarını inaktive edebileceği, kombine tedavilerde topikal ilacın UV sonrasında sürülmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (98).

Psoriasisli hastalar bütün hayatları boyunca aralıklı tedaviye ihtiyaç duyabilirler. Vitamin D analoglarının, psoriasisin topikal tedavisinde, steroid kaynaklı atrofiye duyarlı, tedavisi zor olan yüz ve inguinal bölge gibi alanlarda, özellikle endike oldukları kabul edilmektedir (65,84-88). Vitamin D analogları, kortikosteroidler ile görülen taşiflaksiye yol açmaz; ayrıca topikal tedavide, şiddetli yan etkiler oluşturmada uzun süre kullanılabilir (65). Kalsitriol, kalsipotriol ve takalsitolün irritasyon, fototoksikite ve fotoalerjik kontakt duyarlılık gibi yan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, kalsipotriolün orta derecede irritasyona yol açtığı, kalsitriolün kalsipotriolden daha az irrite edici olduğu, takalsitolün ise en hafif düzeyde irritasyon oluşturduğu gösterilmiştir. Kalsitriolün fototoksik potansiyelinin değerlendirilmesinde, uygulandığı alanlarda, topikal tedavi uygulanmamış veya vazelin uygulanmış bölgelerden daha az irritasyon gözlemlendiği bildirilmiş, fotoalerjik deri reaksiyonlarına yol açmadıkları saptanmıştır. Kalsipotriol ve betametazonun birlikte kullanımının deride daha az irritasyona neden olduğu ve tek başına kalsipotriolden daha etkili olduğu gösterilmiştir (65,67,100).

Psoriasis sistemik tedavisinde vitamin D ve analogları

Psoriasiste oral kalsipotriol, etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olarak gösterilmiştir (65,83,86). Bir çalışmada, psoriasis tedavisi için 36 ay süreyle oral kalsitriol alan 85 hastanın %88'inde anlamlı oranda iyileşme izlenmiştir (87).

Vitamin D, bağırsaktaki kalsiyum emilimini artırır; aşırı kullanımında hiperkalsemi ortaya çıkar. Vitamin türevi olarak, oral alımlarda kalsitriolün, diyet ile alınan kalsiyum emilimini etkilememesi için, aç karnına alınması önerilmektedir (65,87).

Vitamin D analogları psoriasis dışında, vitiligo, atopik dermatit, morfea, seboreik keratoz, alopesiler ve daha nadir görülen eritema anulare sentrifugum, ekstraparaneal liken sklerozus, prurigo nodularis, liken amiloidozis, pitiriazis rubra pilaris, epidermolitik palmoplantar keratoderma, bullöz iktiyoziform eritroderma, Netherton sendromu, Sjögren-Larsson sendromu, dissemine süperfisyel aktinik porokeratozis, Darier hastalığı, epidermal nevus, akantozis nigrikans, konfluent ve retiküler papillomatozis, oral lökoplaki, akrodermatitis continua gibi diğer dermatolojik hastalıklarda da denenmektedir (101).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, Şubat 2014-Şubat 2015 arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevî Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, 19 yaşından gün almış, klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis vulgaris tanısı konulan ve çalışmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunan 46 hasta alındı. Etki büyüklüğü 0,593, $\alpha=0,05$ hata payı ve %80 güçle her bir grup için $n=46$ birimlik örneklem alınması gerektiği hesaplandı (8).

Son üç ay içinde kalsiyum, vitamin D; hipertansiyon, kolesterol yüksekliği veya diyabet sebebiyle ilaç kullanan; son altı ay içinde sistemik psoriasis tedavisi alan; son bir ay içinde ultraviyole tedavisi, solaryum ya da uzun süreli güneşlenme, sigara ve alkol kullanma anamnezi olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubu olarak, öğrenci, hasta yakını ve hastane personeli içinden, yaş ve cins özellikleri hasta grubu ile uygunluk gösteren ve çalışmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunan 46 sağlıklı birey seçildi.

Çalışmaya alınan hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık başlangıç yaşı ve süresi, ailesinde psoriasis hikâyesi olup olmadığı ve psoriasis yönünden uygulanan tedaviler kaydedildi.

Çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu onayı alındı (Karar No: 27/07, Tarih: 25.12.2013), (Ek I). Çalışma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu (TÜBAP) tarafından desteklendi (Proje No: 2014/12, Tarih: 27.01.2014), (Ek II). Çalışmaya alınan gönüllüler yazılı onay imzaladı (Ek III).

Serum 25(OH)D düzeyinin 30 ng/ml'den yüksek olması normal, 20-30 ng/ml arasında olması yetmezlik, 20 ng/ml'den düşük olması eksiklik, 10 ng/ml'den düşük olması ciddi eksiklik olarak kabul edildi (102).

Hastalığın şiddeti PASI'ye göre değerlendirildi. PASI, dört vücut bölgesindeki [baş (b), gövde (g), üst ekstremit (u), alt ekstremit (a)], eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) derecesinin belirlenmesi ile hesaplandı. PASI hesaplanırken şu formül kullanıldı:

$$\text{PASI} = [0.1 \times (\text{Eb} + \text{Ib} + \text{Db}) \times \text{Ab} + 0.2 \times (\text{Eu} + \text{Iu} + \text{Du}) \times \text{Au} + 0.3 \times (\text{Eg} + \text{Ig} + \text{Dg}) \times \text{Ag} + 0.4 \times (\text{Ea} + \text{Ia} + \text{Da}) \times \text{Aa}]$$

Formülde 'A' için verilecek değer psoriasis lezyonlarının toplam yüzeyi %10'un altında ise 1, %10-29 ise 2, %30-49 ise 3, %50-69 ise 4, %70-89 ise 5, %90-100 ise 6 olarak onaylandı. Eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) için verilecek değerler semptom yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, belirgin ise 3, şiddetli ise 4 olarak belirlendi (103). PASI değeri 10'dan büyük hastalar şiddetli psoriasis, 10'dan küçük ve eşit hastalar hafif-orta şiddetli psoriasis olarak değerlendirildi (13,92). Hastalık başlangıcı 40 yaşından önce olan hastalar erken başlangıçlı psoriasis, 40 yaşından sonra olanlar geç başlangıçlı psoriasis olarak kabul edildi (13,104).

Çalışma kapsamındaki gönüllülerin vücut ağırlığı ve boy ölçümleri standart ölçüm aletleri ile aynı kişi tarafından yapıldı. Vücut kitle indeksi (BMI), hastanın kilogram cinsinden ağırlığının metre cinsinden boyunun karesine bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplandı. Tüm gönüllülerden 25(OH)D düzeyi ölçümü için antekübital venden 5 cc kan alınarak, antikoagülsüz tüplere boşaltıldı. Alınan kan örneklerinin pıhtılaşması beklendi, sonra Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Nükleer Tıp Laboratuvarı'nda 2500 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar, ölçüm yapılınca kadar derin dondurucuda -80°C 'de saklandı. Tüm örnekler tamamlandığında, çalışmanın yapılacağı gün, serumlar çıkarılarak oda ısısına gelmeleri sağlandı. Serum 25(OH)D düzeyleri, Gamby CR Gamma Counter cihazında (Diagnostic Products Corporation), radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile 25(OH)D-RIA-CT (DIAsource ImmunoAssay S.A.-Rue du Bousquet, 2-B-1348 Louvain-la-Neuve-Belgium) kiti kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel değeriendirilmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'nda SPSS 20.0 (Lisans No: 10240642) paket programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar Ortalama±Standart sapma (Ort±SD) olarak gösterildi. Normal dağılım gösteren nicel parametrelerin karşılaştırılmasında Student t testi; normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi; niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi; parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's Rho testi (Spearman korelasyon testi) kullanıldı ve sıralama korelasyon katsayısı (r) belirlendi. Sonuçlar %95 güven aralığında, $p<0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi.

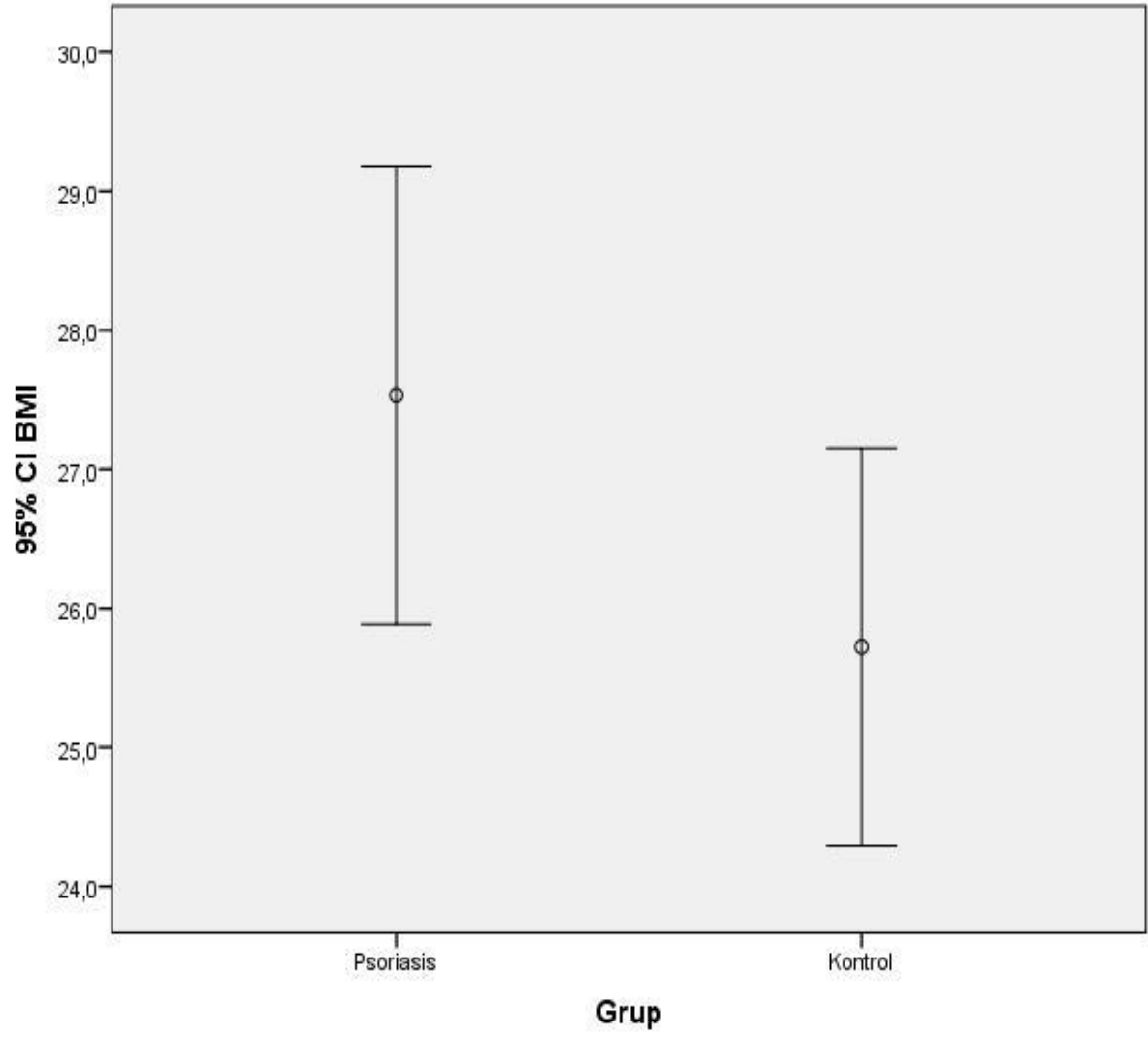
BULGULAR

Çalışmadaki olgular “psoriasis” (n=46) ve “kontrol” (n=46) olmak üzere iki grup altında incelendi. Psoriasis grubundaki olguların 23 (%50)’ü kadın, 23 (%50)’ü erkek; kontrol grubunun 28 (%60,9)’i kadın, 18 (%39,1)’i erkek idi (Şekil 1,2). Psoriasis grubunun yaşları 20-58, kontrol grubunun yaşları 20-81 arasında değişiyordu ve ortalama yaş, psoriasis grubunda 37,1±11,2, kontrol grubunda 38,1±13,9 olarak bulundu. Ortalama PASI skorları 3,9±3,05 idi. Ortalama BMI, psoriasis grubunda 27,5±5,5 kg/m², kontrol grubunda 25,7±4,8 kg/m² olarak saptandı. İki grup arasındaki yaş ortalaması, cinsiyet ve yaş gruplarının dağılımında ve BMI ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 1, Şekil 1,2,3).

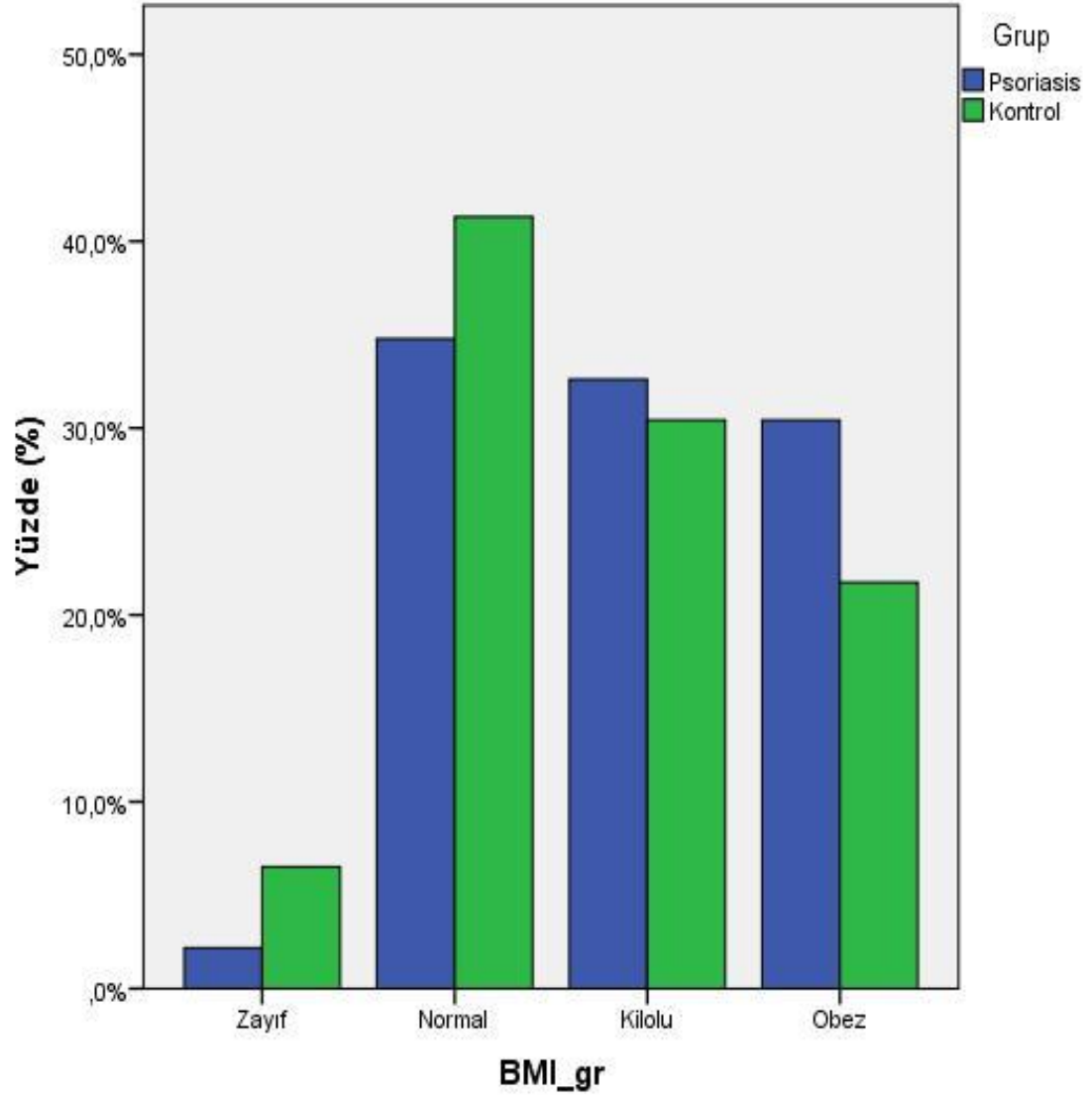
Tablo 1. Gruplara göre yaş, BMI ve cinsiyet değerlendirilmesi

	Psoriasis (n=46) Ort±SD	Kontrol (n=46) Ort±SD	p
Yaş	37,1±11,2	38,1±13,9	0,706
BMI	27,5±5,5	25,7±4,8	0,098
**Cinsiyet			
Kadın [n (%)]	23 (%50)	28 (%60,9)	0,401**
Erkek [n (%)]	23 (%50)	18 (%39,1)	

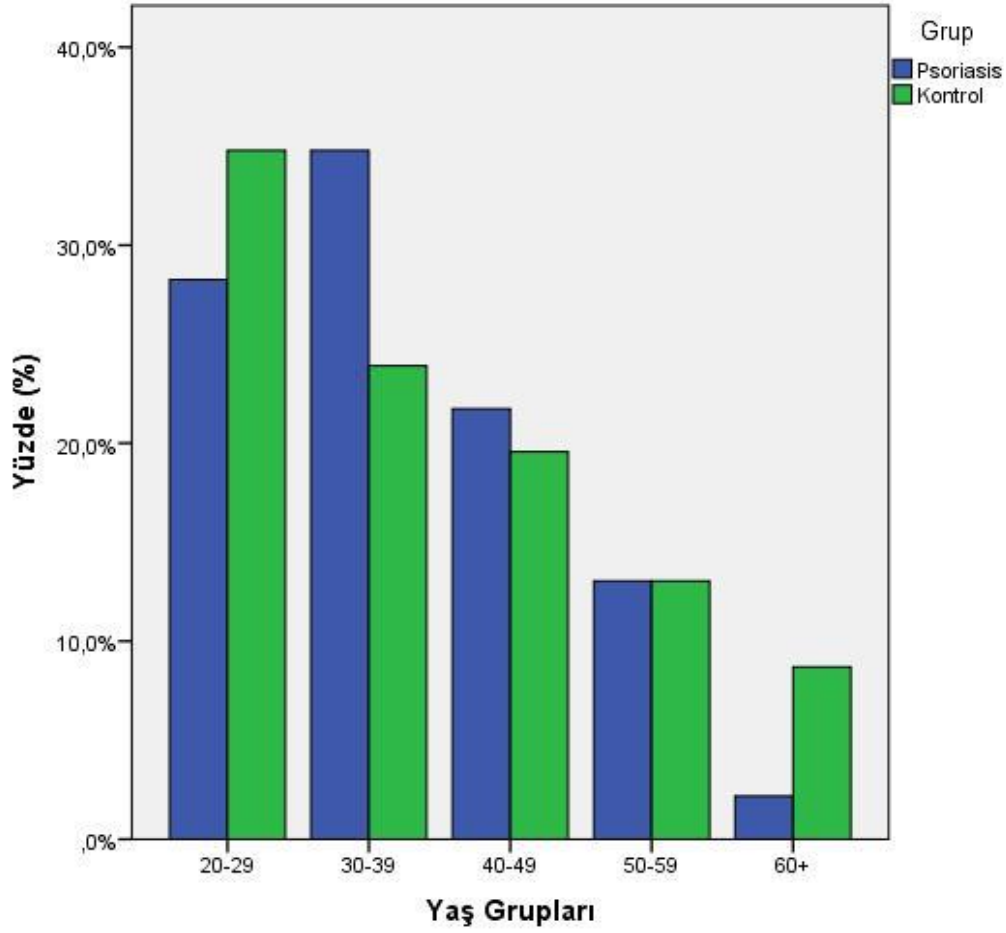
BMI: Body mass index (Vücut kitle indeksi); Ort±SD; n(%); *Student t testi; ** Ki-kare testi.



Şekil 1. Psoriasis ve kontrol grubunda BMI ortalamaları



Şekil 2. Psoriasis ve kontrol grubunda BMI değerleri



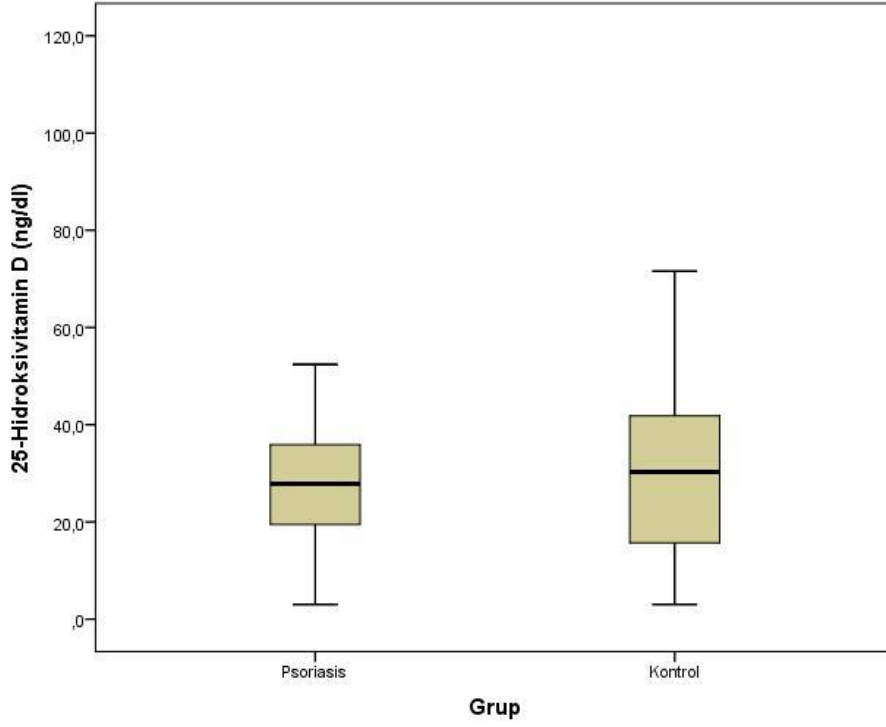
Şekil 3. Psoriasis ve kontrol grubunda yaş gruplarının dağılımı

Psoriasis grubunda, olguların 16 (%34,8)'sında, kontrol grubunda %17,4'ünde 25(OH)D yetmezliği saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 2, Şekil 4). Her iki grubun 25(OH)D durumları Tablo 3'de yansıtıldı.

Tablo 2. Gruplara göre 25(OH)D düzeyleri

	25(OH)D (ng/dl)		<i>p</i> *
	Ort±SD	Medyan	
Psoriasis	33,0±20,9	47,0	0,848
Kontrol	30,5±16,4	45,9	

Mann-Whitney U Testi; * $p>0,05$.



Şekil 4. Psoriasis ve kontrol grubunda 25(OH)D düzeyleri

Tablo 3. Psoriasis ve kontrol grubunda, gönüllülerin 25(OH)D durumuna göre dağılımı

25(OH)D düzeylerine göre vitamin D durumu (ng/dL)	Psoriasis grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)
Normal	18 (%39,1)	24 (%52,2)
Yetmezlik	16 (%34,8)	8 (%17,4)
Eksiklik	10 (%21,7)	12 (%26)
Ciddi eksiklik	2 (%4,3)	2 (%4,3)

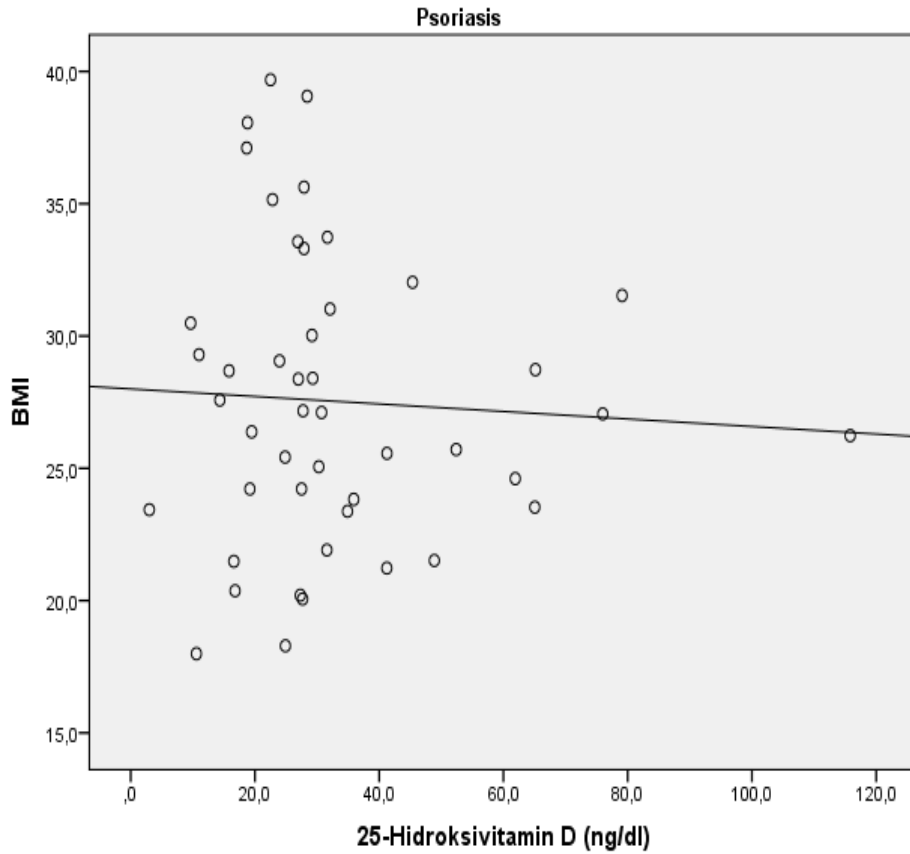
Ki-kare testi; n (%).

Serum 25(OH)D düzeyleri ve BMI arasında hem psoriasis [$r=(-0,041)$, $p>0,05$] hem de kontrol grubunda [$r=(-0,223)$, $p>0,05$] pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Negatif ilişki ise zayıftı ($-0,5 \leq r < 0$). (Tablo 4, Şekil 5).

Tablo 4. BMI ve 25(OH)D korelasyonu (r)

		BMI-25(OH)D	
		r *	p **
Psoriasis	Kadın	-0,068	0,757
	Erkek	-0,155	0,480
	Toplam	-0,041	0,786
Kontrol	Kadın	-0,230	0,240
	Erkek	-0,213	0,397
	Toplam	-0,223	0,136

Spearman korelasyon analizi (r*); **p>0,05.



Şekil 5. Psoriasis grubunda BMI ile 25(OH)D korelasyon grafiği

Psoriasis grubunda, kadın ve erkeklerde PASI değerleri ile serum 25(OH)D düzeyleri arasındaki korelasyon analizinde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Psoriasis grubunda PASI ile 25(OH)D korelasyonu (r)

		PASI-25(OH)D	
		r*	p**
Psoriasis	Kadın	0,242	0,266
	Erkek	0,199	0,363
	Toplam	0,180	0,231

Spearman korelasyon analizi (r*); **p>0,05.

Psoriasisli olgular hastalık şiddetine göre sınıflandırıldığında, kadın olguların 21 (%91,3)'i hafif-orta, 2 (%8,7)'si şiddetli psoriasis; erkek olguların ise 21 (%91,3)'i hafif-orta, 2'si (%8,7) şiddetli psoriasis idi. Hastalık şiddetleri ile serum 25(OH)D düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hastalık şiddeti ile serum 25(OH)D düzeyleri arasındaki ilişki

	PASI	25(OH)D		p
		Ort±SD	Medyan	
Kadın	Hafif-Orta (PASI<10)	33,7±21,6	27,9	0,663
	Şiddetli (PASI≥10)	23,7±1,6	23,7	
Erkek	Hafif-Orta (PASI<10)	33,6±22,5	27,9	1
	Şiddetli (PASI≥10)	28,4±5,1	28,4	

Mann-Whitney U testi; $p>0,05$.

Hastalık başlangıç yaşı, olguların 39 (%84,8)'unda erken (≤ 40 yaş), 7 (%15,2)'sinde geç (≥ 40 yaş) olarak saptandı. Erken başlangıç yaşı saptananların 27 (%69,2)'si, geç başlangıç yaşı saptananların 3 (%42,9)'ü erkekti; erken başlangıç yaşı saptananların 12 (%30,8)'si, geç başlangıç yaşı saptananların 4 (%57,1)'ü kadındı (Tablo 7). Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 7. Hastalık başlangıç yaşına göre cinsiyet dağılımı

	Erken başlangıç yaşı n (%)	Geç başlangıç yaşı n (%)
Kadın	19 (%48,7)	4 (%57,1)
Erkek	27 (%51,3)	3 (%42,9)
Toplam	39 (%84,8)	7 (%15,2)

Ki-kare testi; n (%);*p>0,05.

Aile öyküsü, olguların 18 (%39,1)'inde pozitif. Bunların 10 (%55,5)'u kadındı. Aile öyküsü pozitifliği cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 8).

Tablo 8. Aile öyküsü pozitifliğine göre cinsiyet dağılımı

	Aile öyküsü pozitif olgular n (%)	Aile öyküsü negatif olgular n (%)
Kadın	10 (%55,6)	14 (%50)
Erkek	8 (%44,4)	14 (%50)
Toplam	18 (%39,1)	28 (%60,9)

Ki-kare testi; n (%).

Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 9 ve 10'da verilmiştir.

Tablo 9. Psoriasis grubunun demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları

No	Ad Soyad	Yaş	Cinsiyet	BMI	PASI	25(OH)D düzeyi (ng/dl)	Hastalık başlangıç yaşı	Hastalık süresi (yıl)	Ailede psoriasis öyküsü
1	HS	25	K	24,61	2,1	61,9	15	10	Yok
2	SY	39	K	21,51	5,4	48,87	33	6	Yok
3	SH	29	K	21,48	1,5	16,60	26	3	Yok
4	MG	42	K	24,22	3	19,19	40	2	Var
5	İK	41	E	38,06	5,7	18,80	38	3	Yok
6	TT	24	E	20,37	1	16,80	4	20	Var
7	FY	49	K	35,16	3,4	22,83	18	31	Var
8	RY	36	E	30,02	4	29,18	33	3	Yok
9	ZU	27	K	37,11	2	18,67	26	1	Yok
10	PÇ	37	K	28,69	0,6	15,84	27	10	Var
11	EP	32	K	18,29	10,9	24,90	31	1	Yok
12	BÖ	23	K	17,99	4	10,58	3	20	Var
13	ST	40	E	28,37	1,2	26,98	20	20	Yok
14	EMS	23	K	23,83	0,2	35,90	13	10	Yok
15	GAB	28	K	21,23	1,8	41,23	17	11	Var
16	EU	28	E	23,37	3,1	34,90	26	2	Yok
17	AÇ	52	E	33,56	1,8	26,91	32	20	Var
18	CE	48	E	33,31	2,1	27,90	47	1	Yok
19	SÖ	32	E	25,06	3,8	30,28	19	13	Yok
20	MT	62	K	29,30	5	11,00	61	1	Yok
21	ŞK	47	K	30,49	0,9	9,65	37	10	Var
22	NY	31	K	33,73	4,2	31,67	28	3	Yok
23	EA	23	K	23,44	0,7	3,00	13	10	Var
24	MT	31	E	29,06	4	23,95	29	2	Yok
25	ATT	57	E	28,41	3	29,30	51	6	Yok
26	SH	48	K	32,03	2	45,37	27	21	Var
27	ED	53	K	26,38	2,6	19,47	50	3	Yok
28	HY	43	K	39,06	6,5	28,40	33	10	Var

Tablo 9. “Devamı”Psoriasis grubu hastalarının demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları

No	Ad Soyad	Yaş	Cinsiyet	BMI	PASI	25(OH)D düzeyi (ng/dl)	Hastalık başlangıç yaşı	Hastalık süresi (yıl)	Ailede psoriasis hikâyesi
29	MA	26	K	27,58	1,8	14,34	20	6	Yok
30	SK	31	K	35,63	1,2	27,90	18	13	Yok
31	MÇ	21	E	21,91	6	31,58	18	3	Yok
32	İA	58	E	31,02	14,8	32,09	38	20	Var
33	ST	31	E	25,71	4,8	52,39	25	6	Yok
34	GS	39	K	27,06	3,5	75,98	25	14	Yok
35	SP	33	E	26,23	6,5	115,81	20	13	Yok
36	BD	55	K	39,68	10,1	22,51	54	1	Yok
37	HA	39	K	31,53	3,5	79,10	28	11	Var
38	AZS	58	K	23,53	5	65,05	49	9	Yok
39	ZŞ	39	E	27,17	4	27,74	33	6	Yok
40	EÇ	41	E	28,73	2	65,15	39	2	Var
41	EK	25	E	20,20	5	27,30	2	23	Var
42	GÇ	20	K	27,11	4,5	30,72	5	15	Var
43	ÖE	31	E	20,06	2,5	27,67	29	2	Yok
44	SÇ	44	K	24,22	4	27,50	19	25	Var
45	İE	30	E	25,56	1,4	41,25	29	1	Yok
46	KÖ	37	E	25,42	12,3	24,85	2	35	Var

Tablo 10. Kontrol grubunun demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları

No	Ad-Soyad	Yaş	Cinsiyet	BMI	25(OH)D düzeyi (ng/dl)
1	NA	81	E	25,78	40,30
2	AGI	34	K	23,53	11,90
3	AÜ	29	K	22,58	41,80
4	YB	47	K	36,89	32,36
5	SB	35	K	31,63	16,90
6	ACY	28	E	28,23	31,20
7	MO	25	K	17,72	15,29
8	CK	41	E	26,12	48,90
9	MM	44	E	26,73	30,29
10	GK	52	K	35,38	10,91
11	ŞK	48	K	23,71	40,17
12	HAE	24	E	23,66	20,31
13	AE	23	E	24,69	40,30
14	NK	23	K	17,31	30,25
15	HS	23	E	29,86	11,80
16	ED	23	K	20,32	71,60
17	MDK	23	K	22,86	33,30
18	SU	23	K	18,75	15,69
19	AG	30	K	26,11	22,56
20	SK	45	K	26,44	36,90
21	CÇ	30	K	17,72	44,60
22	MT	26	E	32,11	17,80
23	SY	42	K	24,46	61,80
24	GD	29	K	26,95	45,60
25	FYY	32	E	27,61	30,69

Tablo 10. “Devamı” Kontrol grubunun demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları

No	Ad-Soyad	Yaş	Cinsiyet	BMI	25(OH)D düzeyi (ng/dl)
26	AT	38	E	24,09	48,90
27	TY	36	E	25,31	26,40
28	BE	22	K	13,36	23,31
29	FYK	32	K	19,05	23,81
30	ŞM	27	K	24,22	61,63
31	RS	40	K	27,10	30,28
32	AK	30	E	23,96	60,23
33	MS	35	E	19,13	38,70
34	NP	48	K	22,72	54,20
35	MB	50	K	32,39	19,20
36	NÜ	41	K	29,73	26,85
37	BB	59	K	29,14	3,00
38	EZ	28	E	22,86	5,57
39	AS	63	E	32,14	12,90
40	Zİ	20	K	23,73	13,32
41	BO	52	K	29,69	31,25
42	HA	62	E	20,62	20,75
43	RÖ	56	K	33,98	29,94
44	SE	60	K	31,59	13,32
45	LA	56	K	29,05	45,37
46	KD	39	E	24,22	13,23

TARTIŞMA

Psoriasis; keratinositlerde proliferasyon, dermal kapillerlerde dilatasyon ve T hücrelerinden baskın lenfosit infiltrasyonu ile karakterize, alevlenme ve remisyonlarla seyreden, kronik otoimmün bir hastalıktır (1). Literatürde psoriasisın her iki cinsi eşit oranda etkilediği bildirilmektedir (11,15,20). Bizim çalışmamızda psoriasis hastalarının 23 (%50)'ü kadın, 23 (%50)'ü erkekti. Hastalığın en sık üçüncü dekatta başladığı bilinmektedir (15). Bizim çalışmamızda psoriasis hastalarının 14 (%30,4)'ünde başlangıç yaşı 20-30 arasındaydı. Aile anamnezi, çeşitli çalışmalarda %10-33 arasında saptanmıştır (20,21). Bizim olgularımızın 18 (%39,1)'inde aile öyküsü pozitif.

Deride vitamin D'nin immünomodülatuar rolünden yola çıkılarak yapılan bazı çalışmalar, vitamin D ve psoriasis arasındaki ilişkiye odaklanmakta ve vitamin D'nin psoriasis etyopatogenezindeki rolünü işaret eden yayınların sayısı gün geçtikçe artmaktadır.

Romatoid artriti veya başka otoimmün bir hastalığı olanlarda vitamin D'nin otoimmünitedeki rolü, T lenfositlerinin aktivasyonu aracılığı ile gösterilmiş olup, benzer etkinin psoriasis hastalarında da geçerli olabileceği düşünülmüştür (105-112). Vitamin D'nin otoimmünite ile ilgisini göstermek amacı ile yapılan bir çalışmada psoriasis hastalarının, pozitif kontrol olarak kabul edilen romatoid artrit hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun 25(OH)D vitamini düzeyleri karşılaştırılmış ve psoriasis hastalarının 25(OH)D vitamini düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu, fakat psoriasis ve romatoid artrit arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (51). Bir çalışmada, vitamin D'nin aktif metaboliti olan dihidroksivitamin D3'ün, Th17 hücrelerinin

antiinflamatuvar aktivitelere pozitif etkisi sayesinde immünolojik homeostazı koruduğu gösterilmiştir (110). Bu, vitamin D'nin sadece psoriasis patogenezinde etkili olmadığını, ayrıca immün sistem üzerine de etkisinin olduğu fikrini de desteklemektedir.

Yapılan çalışmaların sonucunda, vücutta vitamin D'nin kalıtsal olarak eksikliğinin psoriasisin şiddetini ve ilerlemesini negatif yönde etkileyebileceği ve vitamin D analoglarının psoriasis tedavisinde iyi bir seçenek oldukları gösterilmiştir (7,9,48-50,55).

25(OH)D, PASI skoru, BMI, C-reaktif protein, inflamasyon ve metabolik bozuklukların değerlendirildiği bir çalışmada, serum 25(OH)D düzeyleri, psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulunmuş; bu düşüklüğün inflamasyon belirteci olan C-reaktif proteini ve BMI ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca, BMI ≥ 27 kg/m² olan psoriasis hastalarında 25(OH)D yetmezliği prevalansı daha yüksek bulunmuştur (8). Başka bir çalışmaya göre, vitamin D prekürsörlerinin yağ dokusunda birikimi nedeniyle vitamin D eksikliğinin prevalansı obezitede daha yüksektir (113).

Başka bir çalışmada 68 kronik plak psoriasis hastası, 60 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış, vitamin D düzeyleri ve PASI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki saptanmıştır (114).

Bizim  alışmamızda, psoriasis hastalarında 25(OH)D düzeyleri ile PASI değerlerinde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). 25(OH)D düzeyleri ve BMI arasında, hem psoriasis [$r = (-0,041)$, $p > 0,05$] hem de kontrol grubunda [$r = (-0,223)$, $p > 0,05$] pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Negatif ilişki ise zayıftı ($-0,5 \leq r < 0$) ve istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Psoriasislilerde hastalığın şiddetindeki mevsimsel değişimin, vitamin D düzeylerinin eç zamanlı mevsimsel değişikliklerine de bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (51,115-117). Bu konuda yapılan bir çalışmada, vitamin D eksikliği prevalansının kiş aylarında daha yüksek olduğu gösterilmiştir (51). Vitamin D düzeyini etkileyebilecek mevsimsel değişiklikler, psoriasisin fototerapisinde vitamin D'nin rolünü aydınlatmada yanılıtcı bir rol oynarlar (56,118-120). Bir çalışmada, bir hasta grubunda yaz mevsiminde, bir hasta grubunda kiş mevsiminde NBUVB sonrası 25(OH)D düzeylerindeki değişikliklere bakılmıştır (120). Kiş grubundaki 25(OH)D değerinin, yaz grubundakilere göre daha düşük olduğu ve NBUVB tedavisi sonrasında daha belirgin 25(OH)D düzeyi artışı ile hastaların tedaviye daha etkili yanıt verdikleri belirlenmiştir (120). Mevsimsel farklılıkların hastalık şiddetine ve 25(OH)D düzeyleri üzerine etkisini dışlamak için hasta ve kontrol grubunu kiş aylarında oluşturduk.

Vitamin D ve psoriasis riski arasındaki ilişki hakkında prospektif çalışmalar yetersizdir (121,122). Bir kesitsel çalışmada, VDR polimorfizminin, deri hastalıkları da dahil bazı otoimmün hastalıklar ve vitamin D düzeyi veya alımı ile ilişkili olması ve vitamin D'nin antiinflamatuar rolü olabileceği düşüncesinden yola çıkarak 14 yıl süresince, 70.437 kadında, vitamin D düzeyleri ve psoriasis gelişim riski incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda vitamin D alımı ile psoriasis gelişim riski arasında negatif bir ilişki saptanmamış; psoriasis gelişiminde diyetle veya takviye şeklinde vitamin D alımının belirgin koruyucu rolü olmadığını öne sürülmüştür (122). Bizim çalışmamıza vitamin D takviyesi alan hastalar dahil edilmediğinden bu takviyenin koruyucu rolü değerlendirilemedi.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı vaka sayımızın az olmasıdır. Ayrıca, vitamin D yetmezliği ve psoriasis arasında zamansal veya nedensel ilişki kurulması yönünde tasarlamamış ve gıdalarla alınan günlük vitamin D'yi değerlendirmemiş olmamız çalışmamızın önemli eksik yönlerindendir.

Literatürde, vitamin D'nin psoriasis etyopatogenezindeki rolünü araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Psoriasis etyopatogenezinde vitamin D'nin rolü olduğunu bildiren, diğer yandan ise bir etkisinin olmadığını savunan çok sayıda çalışma vardır. Çalışmamızda 25(OH)D düzeylerinin, olgu-kontrol karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, vitamin D'nin bu rolünü desteklememektedir. Psoriasis etyopatogenezinde vitamin D'nin rolünün daha iyi anlaşılması için yapılacak geniş ve kapsamlı çalışmaların literatüre yeni bilgiler katabileceği kanısındayız.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevî Hastalıklar Anabilim Dalı'na başvuran 46 psoriasisli hastanın ve 46 sağlıklı kontrolün 25(OH)D düzeylerinin değerlendirilmesinde:

1. Her iki grupta cinsiyet, yaş ve BMI ortalamalarının benzer olduğu,
2. Hasta grubunda hastalık şiddetini gösteren PASI değerlerinin, cinsiyetten bağımsız olduğu ve 25(OH)D düzeylerinden etkilenmediği,
3. Her iki grupta 25(OH)D düzeyleri ile BMI arasında pozitif korelasyon olmadığı, negatif ilişkinin ise zayıf ($-0,5 \leq r < 0$) ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı,
4. Her iki grupta, 25(OH)D düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı,
5. Psoriasis grubunda, cinsiyetler arasında, ailede psoriasis öyküsü pozitifliği ve hastalık başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı.

ÖZET

Psoriasisin etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Deride vitamin D'nin immünomodülatuvar rolünden yola çıkılarak yapılan bazı çalışmalar, vitamin D ve psoriasis arasındaki ilişkiye odaklanmakta ve vitamin D'nin psoriasis etyopatogenezindeki rolünü işaret eden yayınların sayısı gün geçtikçe artmaktadır.

Çalışmamızda, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'na başvuran psoriasisli hastaların ve sağlıklı kontrollerin 25-hidroksivitamin D3 düzeylerini belirlemek, karşılaştırmak ve psoriasis etyopatogenezinde vitamin D'nin yerini araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmaya 23 (%50)'ü kadın, 23 (%50)'ü erkek toplam 46 psoriasisli olgu alındı; ortalama yaşları $37,1 \pm 11,2$ (20-58) idi. Kontrol grubu olarak 28 (%60,9)'i kadın ve 18 (%39,1)'i erkek toplam 46 kişi alındı; ortalama yaşları $38,1 \pm 13,9$ (20-81) idi.

Serum 25-hidroksivitamin D3 düzeylerinin değerlendirilmesinde, psoriasisli hastalarının 16 (%34,8)'sında vitamin D yetmezliği, 10 (%21,7)'unda vitamin D eksikliği saptandı. Kontrol grubunda gönüllülerin 8 (%17,39)'inde vitamin D yetmezliği, 12 (%26)'sinde vitamin D eksikliği bulundu. Bununla birlikte, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).

Psoriasis etyopatogenezinde vitamin D'nin rolü olduğunu bildiren, diğer yandan ise bir etkisinin olmadığını savunan çok sayıda çalışma vardır. Çalışmamızda 25-hidroksivitamin D3 düzeylerinin, olgu-kontrol karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Psoriasis etyopatogenezinde vitamin D'nin rolünün daha iyi anlaşılması için daha geniş ve kapsamlı çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Psoriasis; vitamin D; etyoloji; patogenez

25-HIDROKSIVITAMIN D3 LEVELS IN PATIENTS WITH PSORIASIS VULGARIS: A CASE-CONTROL STUDY

SUMMARY

Etiology of psoriasis is not known exactly. Some studies based on the immunomodulatory role of vitamin D in the skin, focus on the relationship between vitamin D and psoriasis and the number of publications, which indicates its role in psoriasis etiopathogenesis, is increasing day by day.

In our study we aimed to determine and compare the levels of 25-hidroiksivita D3 in psoriasis patients admitted to Trakya University Medical Faculty, Department of Skin and Venereal Diseases and healthy controls, and to explore the role of vitamin D in psoriasis etiopathogenesis.

The study included a total of 46 patients with psoriasis among which 23 (50%) were female and 23 (50%) were males; their mean age was 37.1 ± 11.2 (20-58). As control group, a total of 46 people were included, among which 28 (60.9%) were female and 18 (39.1%) were male; their mean age was $38,1 \pm 13,9$ (20-81).

In the evaluation of serum levels of 25-hydroxyvitamin D3, 16 (34.8%) of psoriasis patients had vitamin D insufficiency; 10 (21.7%) of them had vitamin D deficiency. 8 volunteers in the control group (17.39%) had vitamin D insufficiency, 12 (26%) patients had vitamin D deficiency. However, among them there was not statistically significant difference ($p > 0.05$).

There are many studies reporting the role of vitamin D in the pathogenesis of psoriasis, on the other hand studies, defending that it has no influence. In our study, the case-control comparison of 25-hydroxyvitamin D3 levels, did not show statistically significant difference. We believe that more extensive and comprehensive study results are needed, to better understanding of the role of vitamin D in the psoriasis pathogenesis.

Kew words: Psoriasis; vitamin D; etiology; pathogenesis

KAYNAKLAR

1. Krueger G, Charles NE. Psoriasis-recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(1):94-100.
2. Baykal C. Dermatoloji atlası. 1. baskı. İstanbul: ARGOS İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret A.Ş, 2004:134-46.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
4. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: A D-lightful story. *J Bone Miner Res* 2007;22(Suppl 2):V28-V33.
5. Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347(1-2):80-9.
6. Bikle DD. Vitamin D regulated keratinocyte differentiation. *J Cell Biochem* 2004;92(3):436-44.
7. El-Domyati M, Barakat M, Abdel-Razek R, El-Din Anbar T. Apoptosis, P53 and Bcl-2 expression in response to topical calcipotriol therapy for psoriasis. *Int J Dermatol* 2007;46(5):468-74.
8. Orgaz-Molina J, Buendia-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(5):931-8.

9. Ala-Houhala MJ, Karppinen T, Vahavihu K, Kautiainen H, Dombrowski Y, Snellman E, et al. Narrow-band ultraviolet B treatment boosts serum 25-hydroxyvitamin D in patients with psoriasis on oral vitamin D supplementation. *Acta Derm Venereol* 2014;94(2):146-51.
10. Orgaz-Molina J, Margo-Checa C, Rosales-Alexander JL, Arrabal-Polo MA, Buendía-Eisman A, Raya-Alvarez E, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D serum levels and metabolic parameters in psoriatic patients with and without arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2012;69(6):938-46.
11. Görgülü A, Akgün N. Psoriasiste familyal yansımalar. *T Klin Dermatol* 1998;8:81-3.
12. Görgülü A. Psoriasis başlama yaşı. *Lepr Mec* 1997:80-3.
13. Temelli BA. Tırnak tutulumu olan ve olmayan psoriasis olgularında alt ekstremitte venöz sisteminin doppler ultrasonografik incelenmesi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2007.
14. Kundakcı N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002;41(4):220-4.
15. Görgülü A. Trakya’da deri hastalıkları. *Deri Hast ve Frengi Arş* 1982;16:113-6.
16. Pişkin S, Görgülü A, Akgün N, Öztürk A, Şen Ö, Gürkök F. Edirne’de deri hastalıklarının durumu. *Trakya Üniv Tıp Fak Derg* 1991-1993 (Bileşik sayı);8.9.10:81-4.
17. Türsen Ü. Psoriasis etyolojisi. *Dermatose* 2007;6(4):195-214.
18. Güneş AT, Altın D. Psoriasisın tarihçesi ve epidemiyolojisi. *T Klin Dermatol* 2005;13:1-4.
19. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (Editörler). *Dermatoloji’de*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:745-64.
20. Gürer MA, Adışen E. Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji. *Türkderm* 2008;42(2):15-7.
21. Erkek E. Psoriasis etyopatogenezi. *T Klin Dermatol Özel Sayı* 2008;1(3):1-14.
22. Ergun T. Psoriasisın etyopatogenezi. *Türkderm* 2008;42(2):8-22.
23. Pişkin S, Gürkök F, Ekuklu G, Senol M. Serum lipid levels in psoriasis. *Yonsei Med J* 2003;44(1):24-6.
24. Pişkin G. Psoriasisın patogenezi. *T Klin Dermatol* 2005;1(13):5-12.
25. Ertuğrul E, Turgay M. Psoriasisın immünopatogenezi. *T Klin Dermatol* 2005;13:13-5.

26. Arıcan Ö, Aral M, Şasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005;2005(5):273-9.
27. Tüzün Y, Güreler MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji cilt 1, 3. Baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:21-2.
28. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ (Eds.). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 2008:169-93.
29. Psoriasis. In: Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC (Eds). *Dermatology*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2000:585-613.
30. Seborrheic Dermatitis, Psoriasis, Recalcitrant Palmoplantar Eruption, Pustular Dermatitis, and Erythroderma. In: James WD, Berger TG, Elston DM (Eds). *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology*. 10th ed. Canada: Elsevier Inc; 2006:191-205.
31. Bilen N. Non-püstüler psoriyazis. *T Klin Dermatol* 2005;13:22-6.
32. Şentürk N. Saçlı deri psoriyazisi. *T Klin Dermatol Özel Sayı* 2008;1(3):24-30.
33. Yazıcı AC. Tırnak psoriyazisi ve tedavisi. *T Klin Dermatol Özel Sayı* 2008;1(3):31-7.
34. Soy M, Karaca N, Umit EU, Bes C, Piskin S. Joint and nail involvement in Turkish patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2008;29(2):223-5.
35. Aktaş A. Püstüler psoriyazis ve tedavisi. *T Klin Dermatol* 2005;1(13):27-31.
36. Anadolu Brasie FR. Psoriyaziste dermatopatolojik özellikler. *T Klin Dermatol* 2005;1(13):16-21.
37. Akkaya VB, Ceyhan AM. Psoriyaziste tanı ve ayırıcı tanı. *T Klin Dermatol* 2005;1(13):62-7.
38. Kaçar N, Ergin Ş, Erdoğan BŞ. Psoriasisli hastalarda yaşam kalitesi. *Türkderm* 2007;41(4):117-20.
39. İnandır I, Aydemir Ö, Gündüz K, Danacı AE, Ermertcan AT. Psoriasisli hastalarda yaşam kalite ölçeği geliştirilmesi. *Türkderm* 2003;37:189-95.
40. Duman D. Psoriyaziste yerel tedaviler. *T Klin Dermatol Özel Sayı* 2008;1(3):55-62.
41. Onsun N. Psoriasis tedavi yöntemleri ve algoritmik yaklaşım. *Türkderm* 2008;42(2):31-41.
42. Boztepe G. Fototerapi. *T Klin Dermatol Özel Sayı* 2008;1(3):63-7.
43. Aytekin S. Psoriyazis tedavisinde sistemik ilaçlar ve tedavi rejimleri. *T Klin Dermatol* 2005;1(13):74-9.

44. Özarmağan G, Babuna G. Psoriaziste klasik sistemik tedaviler ve hasta seçimi. *T Klin J Dermatol-Special Topics* 2008;42(2):68-76.
45. Atakan N. Psoriaziste biyolojik tedaviler. *T Klin Dermatol Özel Sayı* 2008;1(3):77-81.
46. Bülbülbaşkan E. Psoriasiste biyolojik ajanlar. *Türkderm* 2008;42(2):42-50.
47. Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005;352(18): 1899-1912.
48. Holick MF. High prevalence of vitamin D in adequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353-73.
49. Lehmann B, Querings K, Reichrath J. Vitamin D and skin: new aspects for dermatology. *Exp Dermatol* 2004;13(Suppl 4):11-5.
50. Reichrath J. Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. *Exp Dermatol* 2007;16(7):618-25.
51. Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, Idolazzi L, Farina S, Beltrami G, et al. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2012;166:505-10.
52. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006;84(4):694-7.
53. Pramyothin P, Holick MF. Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28(2):139-50.
54. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JT Jr, Anderson RR, et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science* 1980;210(4466):203-5.
55. Cicarma E, Mork C, Porojnicu AC, Juzeniene A, Tam TT, Dahlback A, et al. Influence of narrowband UVB phototherapy on vitamin D and folate status. *Exp Dermatol* 2010;19(8):e67-e72.
56. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(6):531-7.
57. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351(9105):805-806.
58. Sullivan SS, Rosen CJ, Haltzman WA, Chen TC, Holick MF. Adolescent girls in Maine at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc* 2005;105(6):971-4.
59. Reichrath J, Nurnberg B. Cutaneous vitamin D synthesis versus skin cancer development. *Dermatoendocrinol* 2009;1(5):253-61.
60. Wulf HC. The relation between skin disorders and vitamin D. *Br J Dermatol* 2012;166(3):471-2.

61. Bell NH, Greene A, Epstein S, Oexmann MJ, Shaw S, Shary J. Evidence for the alteration of the vitamin D-endocrine system in blacks. *J Clin Invest* 1985;76(2):470-3.
62. D vitamini eksikliği, 2015 [İnternet]. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu (Erişim tarihi 24.08.2015).
- http://www.turkendokrin.org/icerik_hastalar.php?id=10
63. Ryan C, Moran B, McKenna MJ, Murray BF, Brady J, Collins P, et al. The effect of narrowband UV-B treatment for psoriasis on vitamin D status during wintertime in Ireland. *Arch Dermatol* 2010;146(8):836-42.
64. Werner de Castro GR, Neves FS, Pereira IA, Fialho SC, Ribeiro G, Zimmermann AF. Resolution of adalimumab-induced psoriasis after vitamin D deficiency treatment. *Rheumatol Int* 2012;32(5):1313-6.
65. Tremezaygues L, Reichrath J. Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: where are we standing and wherewill we be going? *Dermatoendocrinol* 2011;3(3):180-6.
66. Savoia P, Novelli M, De Matteis A, Verrone A, Bernengo MG. Effects of topical calcipotriol on the expression of adhesion molecules in psoriasis. *J Cutan Pathol* 1998;25(2):89-94.
67. Reichrath J, Muller SM, Kerber A, Baum HP, Bahmer FA. Biologic effects of topical calcipotriol (MC 903) treatment in psoriatic skin. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(1):19-28.
68. Gurlek A, Pittelkow MR, Kumar R. Modulation of growth factor/cytokine synthesis and signaling by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3: implications in cell growth and differentiation. *Endocr Rev* 2002;23(6):763-86.
69. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc* 2012;71:50-61.
70. Sato-Deguchi E, Imafuku S, Chou B, Ishii K, Hiromatsu K, Nakayama J. Topical vitamin D3 analogues induce thymic stromal lymphopoietin and cathelicidin in psoriatic skin lesions. *Br J Dermatol* 2012;167(1):77-84.
71. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007;179(3):1634-47.

72. Boehncke WH, Dressel D, Zollner TM, Kaufmann R. Pulling the trigger on psoriasis. *Nature* 1996;379(6568):777.
73. Schon MP, Detmar M, Parker CM. Murine psoriasis-like disorder induced by naive CD4⁺ T-cells. *Nat Med* 1997;3(2):183-8.
74. Wrone-Smith T, Nickoloff BJ. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J Clin Invest* 1996;98(8):1878-87.
75. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26(4):314-20.
76. Christophers E. The immunopathology of psoriasis. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;110(3):199-206.
77. Kang S, Yi S, Griffiths CE, Fancher L, Hamilton TA, Choi JH. Calcipotriene-induced improvement in psoriasis is associated with reduced interleukin-8 and increased interleukin-10 levels within lesions. *Br J Dermatol* 1998;138(1):77-83.
78. Hegyi Z, Zwicker S, Bureik D, Peric M, Koglin S, Batycka-Baran A, et al. Vitamin D analog calcipotriol suppresses the Th17 cytokine-induced proinflammatory S100 alarmins psoriasin (S100A7) and koebnerisin (S100A15) in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2012;132(5):1416-24.
79. Heilborn JD, Weber G, Greenberg A, Dieterich C, Stahle M. Topical treatment with the vitamin D analogue calcipotriol enhances the upregulation of the antimicrobial protein hCAP18/LL-37 during wounding in human skin *in vivo*. *Exp Dermatol* 2010;19(4):332-8.
80. MacLaughlin JA, Gange W, Taylor D, Smith E, Holick MF. Cultured psoriatic fibroblasts from involved and uninvolved sites have partial but not absolute resistance to the proliferation-inhibition activity of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82(16):5409-12.
81. Morimoto S, Kumahara Y. A patient with psoriasis cured by 1 alpha-hydroxyvitamin D3. *Med J Osaka Univ* 1985;35(3-4):3-4.
82. Morimoto S, Yoshikawa K, Kozuka T, Kitano Y, Imanaka S, Fukuo K, et al. An open study of vitamin D3 treatment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 1986;115(4):421-9.
83. Holick MF, Pochi P, Bhawan J. Topically applied and orally administered 1,25-dihydroxy-vitamin D3 is a novel, safe, effective therapy for the treatment of psoriasis: a three year experience with histologic analysis. *J Invest Dermatol* 1989;92:446.
84. Kragballe K, Beck HI, Sogaard H. Improvement of psoriasis by topical Vitamin D3 analogue (MC 903) in a double-blind study. *Br J Dermatol* 1988;119(2):223-30.

85. Kragballe K, Gjertsen BT, De Hoop D, Karlsmark T, van de Kerkhof PC, Larkö O, et al. Double-blind, right/left comparison of calcipotriol and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris. *Lancet* 1991;337(8735):193-6.
86. Miyachi Y, Ohkawara A, Ohkido M, Harada S, Tamaki K, Nakagawa H, et al. Long-term safety and efficacy of high-concentration (20 lg/g) tacalcitol ointment in psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* 2002;12(5):463-8.
87. Perez A, Raab R, Chen TC, Turner A, Holick MF. Safety and efficacy of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D₃) for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1996;134(6):1070-8.
88. Van de Kerkhof PC, Berth-Jones J, Griffiths CE, Harrison PV, Hönigsmann H, Marks R, et al. Long-term efficacy and safety of tacalcitol ointment in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2002;146(3):414-22.
89. Van de Kerkhof PC, Van Bokhoven M, Zultak M, Czarnecki BM. A double-blind study of topical 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ in psoriasis. *Br J Dermatol* 1989;120(5):661-4.
90. 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(2):274-8.
91. Katayama I, Ohkawara A, Ohkido M, Harada S, Tamaki K, Nakagawa H, et al. High-concentration (20 mug/g) tacalcitol ointment therapy on refractory psoriasis vulgaris with low response to topical corticosteroids. *Eur J Dermatol* 2002;12(6):553-7.
92. Green C, Ganpule M, Harris D, Kavanagh G, Kennedy C, Mallett R, et al. Comparative effects of calcipotriol (MC 903) solution and placebo (vehicle of MC 903) in the treatment of psoriasis of the scalp. *Br J Dermatol* 1994;130(4):483-7.
93. Petrow W. Treatment of nail psoriasis with topical calcipotriol. *Aktuel Dermatol* 1995;21:396-400.
94. Kokelj F, Lavaroni G, Piraccini BM. Nail psoriasis treated with calcipotriol (MC903): an open study. *J Dermatol Treat* 1994;5(3):149-50.
95. Tosti A, Piraccini BM, Camelli N. Calcipotriol ointment in nail psoriasis: a controlled double-blind comparison with betamethasone dipropionate and salicylic acid. *British J Dermatol* 1998;139(4):655-9.
96. Zakari M, Valikhani M, Mortazavi H, Barzegari M. Topical calcipotriol therapy in nail psoriasis: a study of 24 cases. *Dermatol Online J* 2005;11(3):5.

97. Aktaş A, Özyiğit H. Vitamin D: Deri Dokusu ve Dermatolojik Hastalıklar. T Klin J Pediatr Sci 2012;8(2):138-42.
98. Ozkan I, Lose O, Ozmen I, Arca E. Efficacy and safety of non-laser, targeted UVB phototherapy alone and in combination with psoralen gel or calcipotriol ointment in the treatment of localized, chronic, plaque-type psoriasis. Int J Dermatol 2012;51(5):609-13.
99. Rim JH, Choe YB, Youn JI. Positive effect of using calcipotriol ointment with narrow-band ultraviolet B phototherapy in psoriatic patients. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2002;18(3):131-4
100. Queille-Roussel C, Duteil L, Parneix-Spake A, Arsonnaud S, Rizova E. The safety of calcitriol 3 microg/g ointment. Evaluation of cutaneous contact sensitization, cumulative irritancy, photoallergic contact sensitization and phototoxicity. Eur J Dermatol 2001;11(3):219-24.
101. Shahzad A, Shahzad M, Khurshid K. Topical calcipotriol in dermatology. Journal of Pakistan Association of Dermatologists 2006;16(2):104-7.
102. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2015 [İnternet]. (Erişim tarihi 24.08.2015).

<http://www.turkendokrin.org/icerik.php?id=19=menu17>
103. Henseler T, Christofer E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol 1985;13(3):450-6.
104. Orgaz-Molina J, Magro-Checa C, Arrabal-Polo MA, Raya-Álvarez E, Naranjo R, Buendía-Eisman A, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D with metabolic csyndrome in patients with psoriasis: a case-control study. Acta Derm Venereol 2014;94(2):142-5.
105. Orgaz-Molina J, Magro-Checa C, Arrabal-Polo MA, Raya-Álvarez E, Naranjo R, Buendía-Eisman A, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D with metabolic csyndrome in patients with psoriasis: a case-control study. Acta Derm Venereol 2014;94(2):142-5.
106. Thomasset M. Vitamin D and the immune system. Pathol Biol (Paris) 1994;42(2):163-72.
107. Chirumbolo S. The role of vitamin D towards immune tolerance in white adipose tissue (WAT). Endocr Metab Disord Drug Targets 2015;15(4):1

108. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunol* 2011;134(2):123-39.
109. Manolagas SC, Provvedini DM, Tsoukas CD. Interactions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the immune system. *Mol Cell Endocrinol* 1985;43(2-3):113-22.
110. Zhang H, Shih DQ, Zhang X. Mechanisms underlying effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on the Th17 cells. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2013;3(4):237-40.
111. Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-Grand, France)* 2003;49(2):277-300.
112. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6):1717-20.
113. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690–693.
114. Ricceri F, Pescitelli L, Tripo L, Prignano F. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D correlates with severity of disease in chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:511-2.
115. Hartley M, Hoare S, Lithander FE, Neale RE, Hart PH, Gorman S, et al. Comparing the effects of sun exposure and vitamin D supplementation on vitamin D insufficiency, and immune and cardio-metabolic function: the Sun Exposure and Vitamin D Supplementation (SEDS) Study. *BMC Public Health* 2015;15:115.
116. Cherrie MP, Wheeler BW, White MP, Sarra CE, Osborne NJ. Coastal climate is associated with elevated solar irradiance and higher 25(OH)D level. *Environ Int* 2015;77:76-84.
117. Touma Z, Eder L, Zisman D, Feld J, Chandran V, Rosen CF, et al. Seasonal variation in vitamin D levels in psoriatic arthritis patients from different latitudes and its association with clinical outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(10):1440-7.
118. Mudigonda T, Dabade TS, Feldman SR. A review of targeted ultraviolet B phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:664-72.
119. Ala-Houhala MJ, Vahavihu K, Hasan T, Kautiainen H, Ylianttila L, Viljakainen HT, et al. Comparison of narrowband ultraviolet B exposure and oral vitamin D substitution on serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Br J Dermatol* 2012;167(1):160-4.

120. Lesiak A, Narbutt J, Pawlaczyk M, Sysa-Jedzejowska A, Krzyscin J. Vitamin D serum level changes in psoriatic patients treated with narrowband ultraviolet B phototherapy are related to the season of the irradiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011;27(6):304-10.
121. Kriegel MA, Manson JE, Costenbader KH. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease?: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40(6):512–31.
122. Merola JF, Han J, Li T, Qureshi AA. No association between vitamin D intake and incident psoriasis among US women. *Arch Dermatol Res* 2014;306(3):305-7.

EKLER

EK-I

T.C. TRAKYAÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2013/194	
	PROTOKOL ADI	Psoriasis Vulgaris Hastalarında 25-hidroksivitamin D Düzeyi: Olgu-Kontrol Çalışması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Süleyman PIŞKIN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 27/ 07		Tarih: 25.12.2013
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Süleyman PIŞKIN'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Necla DİNÇER'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	☐ H ☒ H	☒ H ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	☐ H ☒ H	☒ H ☐ H	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D	E	☐ H ☒ H	☒ H ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	☐ H ☐ H	☐ H ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	☐ H ☒ H	☒ H ☐ H	
Doç. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	☐ H ☒ H	☒ H ☐ H	
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	☐ H ☒ H	☒ H ☐ H	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	☐ H ☒ H	☒ H ☐ H	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	☐ H ☐ H	☐ H ☐ H	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	☐ H ☒ H	☒ H ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	☐ H ☒ H	☒ H ☐ H	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	☐ H ☐ H	☐ H ☐ H	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	☐ H ☒ H	☒ H ☐ H	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	☐ H ☒ H	☒ H ☐ H	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	☐ H ☐ H	☐ H ☐ H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan a.
Dekan Yardımcısı

EK-II

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ SÖZLEŞMESİ

PROJE NO : 2014-12
PRJ NİTELİĞİ : Tıpta Uzmanlık

1- PROJE BAŞLIĞI

Psoriasis Vulgaris Hastalarında 25-Hidroksivitamin D Düzeyi: Olgu Kontrol Çalışması

2- PROJE PERSONELİ

	Adı ve Soyadı	Unvanı	Telefon (İş)
Proje Yöneticisi :	Süleyman PİŞKİN	Prof. Dr.	Tel: 554 638 22 07
Araştırmacılar :	Nejla DİNÇER	Arş. Gör. Dr.	

3- PROJE BÜTÇESİ

Teçhizatın Tanımı :	Detay listesi ektedir.	Fiyatı (TL)
Ekonomik Kod		
	03.2 Tüketime Yönelik Mal ve Malzeme Alımları	203,00 TL
	03.3 Yolluklar	
	03.5 Hizmet Alımları	13.005,00 TL
	03.7 Menkul Mal, Gayrimaddi Hak Alım,Bakım ve Onarım Giderleri	
	06.1 Mamul Mal Alımları	
TOPLAM ÖDENEK		13.208,00 TL

4- PROJENİN GELİŞİMİ :

1.Projenin Kabul Tarihi:21.01.2014	4. I. Rapor Tarihi :25.07.2014	Sonuç : (+ / -)
2. Projenin Başlama Tarihi :27.01.2014	5. II. Rapor Tarihi :	Sonuç : (+ / -)
3.Projenin Bitiş Tarihi:27.01.2015	6. III. Rapor Tarihi :	Sonuç : (+ / -)
4.Projenin Süresi:12 Ay	7. IV. Rapor Tarihi :	Sonuç : (+ / -)
	8.Sonuç Raporu Tarihi:27.01.2015	Sonuç : (+ / -)

5- İLGİLİ BÖLÜM VE FAKÜLTE :

Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

6- PROJENİN UYGULANMASI :

1. Bu proje 2547 sayılı YOK Kanununun 4684 sayılı Kanunla değişik 58.maddesi gereğince, Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma Projeleri Hakkında Yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uygulama Yönergesi çerçevesinde yürütülür.
2. Proje süresinde ve harcama fasıllarında Rektörlük onayı alınmadan değişiklik yapılamaz.
3. Proje Yöneticisi her 6 ayın sonunda gelişme raporunu, Bölüm Başkanlığı ve ilgili Dekanlık veya Enstitü Müdürlüğü aracılığı ile Rektörlüğe iletmekle yükümlüdür.
4. Projelerden alınan teçhizat tüm öğretim üyelerinin kullanımına açıktır.
5. Bir ay geçtiği halde gelişme raporu verilmemiş veya süresi bitmiş olup süre uzatımı talebinde bulunulmamış projeler iptal edilir. Bakiye ödenek, BAP Komisyonu tarafından kabul edilecek yeni projelere tahsis edilir veya diğer projelere aktarılır.

	Adı ve Soyadı	İmza	Tarih
Proje Yöneticisi :	Prof. Dr. Süleyman PİŞKİN		27.01.2014

Komisyon Başkanı

Prof. Dr. Süleyman PİŞKİN
Rektör Yardımcısı

EK-III

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (ÖRNEK)

Versiyon No: 1 (Psoriasis Vulgaris):

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.12.2013 tarih ve 27/07 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri, TÜBAP) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırmaya katılmaya gönüllü oluktan sonra soracağınız sorular varsa 0554 638 22 07 numaralı cep telefonundan Araş. Gör. Dr. Nejlâ Dinçer'e başvurabilirsiniz.

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a. Araştırmanın bilimsel adı:

“Psoriasis Vulgaris Hastalarında 25-hidroksivitamin D Düzeyi: Olgu-kontrol Çalışması”

b. Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:

“Sedef Hastalarında vitamin D Düzeyinin Ölçümü”

c. Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:

Prof. Dr. Süleyman PİŞKİN

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevî Hastalıklar Anabilim Dalı,
EDİRNE

d. Araştırmanın içeriği:

Sedef hastalığının sebebi hala araştırılmaktadır. Bu konuda çok farklı teoriler vardır. Bazı sedef hastaları güneşten fayda görmektedir. Vücutta D vitamini güneşin etkisiyle oluşur ve bu da sedef ile vitamin arasında bir ilişki olduğunu düşündürüyor.

Polikliniğimize başvuran hastalar arasından, **sedef hastası olduğunuz** için seçildiniz ve sizlerden alınan kanlarda vitamin D ölçümü yapılacaktır. Eğer sağlıklı kontrollerle ile kıyasla büyük farklar saptanırsa bu bize belkide sedef ile vitamin D'nin bir ilişkisi olduğunu gösterecektir.

e. Araştırmanın amacı: .

İnsan vücudunda bulunan vitamin D'nin büyük bir kısmı güneş ışınlarının etkisi ile deride oluşturulur.

Sedef hastalarının güneşe çıkması ile şikayetlerinde azalma farkedilmiştir. Güneşlenemeyenlerde D vitamini oluşumu azalır. Sedef hastaları eğer güneşe çıkamazsa vücutlarında D vitamini oluşmaz. Bu nedenle dışardan alınması gerekir.

Bu çalışmanın amacı sedef hastalarında vitamin D'yi ölçmek ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktır. Sonuçlarda anlamlı farklılık tespit ettiğimiz takdirde vitamin D'nin sedef hastalığındaki rolüne dikkat çekmiş olacağız. Belkide ileride D vitamini takviyesi ile sedef hastalarına fayda sağlanabilir.

f. Araştırmanın niteliği (Klinik, Laboratuvar, Epidemiyolojik - Tez çalışması vb....):

Tez çalışması

g. Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:

Şubat 2014, 1 yıl

h. Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:

46 sedef hastası, 46 sağlıklı kontrol

2. Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:

Çalışmada D vitamini düzeyinin ölçümü için kan örneklerinize gereksinim duymaktayız. Bu nedenle, katılımcılardan bu çalışmada kullanılacak kan örneklerini bağışlamalarını talep etmekteyiz. Bu kan örneklerinden yapılacak araştırmalardan elde edilecek sonuçlar sedef hastalarının tedavisi açısından yeni alternatifler sağlayabilecektir.

Bazı kriterleri karşılıyor olmalısınız:

1. 19 yaşından gün almış olmalısınız.
2. Sedef hastası olmalı veya sağlıklı kontrol grubu kategorisinde olmalısınız.
3. Sigara ve alkol kullanmamalısınız.
4. Son 1 aydır ultraviyole tedavisi, solaryum ya da uzun süreli güneşlenme öykünüz bulunmamalı.
5. Son 3 aydır kalsiyum içerikli veya vitamin D türevi ilaçlar almamış olmalısınız.
6. Son 6 ay içinde sedef için uzun süreli kontrollü kullanım gerektiren hap halinde bir tedavi almamış olmalısınız.

7. Son 3 ay içinde hipertansiyon, kolesterol yüksekliği veya şeker hastalığı sebebiyle ilaç almamış olmalısınız.
8. Bilinen herhangi bir sistemik ve kronik rahatsızlığınız olmamalı.

3. Araştırmada uygulanacak yöntemler:

Sol ya da sağ kolunuzdaki toplar damardan 5 ml kan örneği alınacaktır ve Nükleer Tıp laboratuvarına nakledilecektir. Kan örneğiniz, serum ayrıştırma işleminden sonra, işaretli radyoizotoplar kullanılarak D vitamini düzeyi ölçülecektir. Elde edilen veriler istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılacaktır.

4. Uygulama Sırasında Karşılaşılabileceğiniz Riskler ve Rahatsızlıklar:

Kan alma sırasında nadir de olsa ağrı, kanama gibi yan etkiler oluşabilir. Bunun olmaması için kan alma işleminiz hastanemizin deneyimli personeli tarafınca gerçekleştirilecektir.

5. Gönüllü İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:

Bu çalışmada elde edilen verilerin size bir yarar sağlaması söz konusu değildir. Ancak elde edilecek sonuçların gelecekte sedef hastalarının tedavisine yararlı olabilmesi söz konusudur.

6. Araştırmaya Seçenek Olan Diğer Girişimler:

Çalışmamızda kan örneğinizde vitamin D düzeyi bakılacağından bu çalışmayı tam karşılayan alternatif bir yöntem yoktur.

7. Zararların Tazmini ve Araştırma Konusundaki Diğer Soruların Cevaplandırılması:

- a. Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile bir hasta olarak hakları konusunda bilgi almak için bağlantı kurulacak kişinin adı-soyadı, ünvanı, görev yeri ve telefon numarası:

Araş. Gör. Dr. Nejlâ Dinçer, Trakya Üniversitesi Tıp fakültesi Deri ve Zührevî Hastalıklar Anabilim Dalı

Tel: 0554 6382207

8. Araştırma Giderleri ve Bütçesi:

Araştırmanın bütçesi 13,208,00 TL'dir. Araştırmada gerekli bazı laboratuvar materyallerinin temini için kullanılacaktır.

9. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

Bu çalışmaya katılmak veya katılmamakta özgürsünüz. Çalışmaya katılmayı reddetseniz bile size uygulanacak tedavi ve göreceğiniz bakım hizmeti değişmeyecektir. Çalışmadan istediğiniz zaman, herhangi bir gerekçe göstermeden ayrılabilirsiniz. Çalışmadan ayrılmanız da size uygulanacak tedavi ve göreceğiniz bakım hizmetini değiştirmeyecektir. Sorumlu araştırmacı, gerekli gördüğü takdirde sizi çalışma dışında bırakabilir.

10. Kimlik bilgilerinin ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?

Kimliğiniz sadece araştırma ekibi tarafından bilinecek ve çalışma süresince ve sonrasında kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Çalışma süresince yapılan işlemler, size verilen bir kod numarası kullanılarak gizlilik sağlanacaktır. Kod numaralarının hangi gönüllüyü ifade ettiği bilgisi, sadece sorumlu araştırmacıda olacaktır. Kimliğiniz, bu çalışmadan ortaya çıkan hiçbir rapor, tez veya yayında açıklanmayacaktır.

11. Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?

Talep ettiğiniz takdirde çalışma sonunda sizden elde ettiğimiz sonuçlar konusunda bilgilendirilme hakkına sahipsiniz.

- Çalışma sonuçlarından haberdar edilmek istiyorum.
- Çalışma sonuçlarından haberdar edilmek istemiyorum.

12. Alınacak kanların saklanması ve imha edilmesi?

Sizden alacağımız kan örneği saklanmayacak, aynı gün içinde laboratuvarında çalışılacak ve çalışma sonunda biyolojik atık sistemine verilecektir. Kan örneğiniz, onay verdiğiniz bu çalışma dışında başka herhangi bir çalışmada kullanılmayacaktır.

GÖNÜLLÜNÜN ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün; (El yazısı ile)

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

İmzası:

Tarih:

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (ÖRNEK)

Versiyon No: 2 (Kontrol grubu):

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.12.2013 tarih ve 27/07 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri, TÜBAP) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırmaya katılmaya gönüllü oluktan sonra soracağınız sorular varsa 0554 638 22 07 numaralı cep telefonundan Araş. Gör. Dr. Nejlâ Dinçer'e başvurabilirsiniz.

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a. Araştırmanın bilimsel adı:

“Psoriasis Vulgaris Hastalarında 25-hidroksivitamin D Düzeyi: Olgu-kontrol Çalışması”

b. Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:

“Sedef Hastalarında vitamin D Düzeyinin Ölçümü”

c. Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:

Prof. Dr. Süleyman PİŞKİN

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevî Hastalıklar Anabilim Dalı,
EDİRNE

d. Araştırmanın içeriği:

Sedef hastalığının sebebi hala araştırılmaktadır. Bu konuda çok farklı teoriler vardır. Bazı sedef hastaları güneşten fayda görmektedir. Vücutta D vitamini güneşin etkisiyle oluşur ve bu da sedef ile vitamin D arasında bir ilişki olduğunu düşündürüyor.

Polikliniğimize başvuran hastalar arasından, sağlıklı olduğunuz için ve **sedef hastası olmadığınız** için seçildiniz ve sizlerden alınan kanlarda vitamin D ölçümü yapılacaktır. Eğer sedef hastaları ile kıyasla büyük farklar saptanırsa bu bize belkide sedef ile vitamin D'nin bir ilişkisi olduğunu gösterecektir.

e. Araştırmanın amacı: .

İnsan vücudunda bulunan vitamin D'nin büyük bir kısmı güneş ışınlarının etkisi ile deride oluşturulur.

Sedef hastalarının güneşe çıkması ile şikayetlerinde azalma farkedilmiştir. Güneşlenemeyenlerde vitamin D oluşumu azalır. Sedef hastaları eğer güneşe çıkamazsa vücutlarında vitamin D oluşmaz. Bu nedenle dışardan alınması gerekir.

Bu çalışmanın amacı sedef hastalarında vitamin D'yi ölçmek ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktır. Sonuçlarda anlamlı farklılık tespit ettiğimiz takdirde vitamin D'nin sedef hastalığındaki rolüne dikkat çekmiş olacağız. Belkide ileride vitamin D takviyesi ile sedef hastalarına fayda sağlanabilir.

d. Araştırmanın niteliği (Klinik, Laboratuvar, Epidemiyolojik - Tez çalışması vb...):

Tez çalışması

e. Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:

Şubat 2014, 1 yıl

f. Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:

46 sedef hastası, 46 sağlıklı kontrol

- 2. Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** Çalışmada D vitamini düzeyinin ölçümü için kan örneklerinize gereksinim duymaktayız. Bu nedenle, katılımcılardan bu çalışmada kullanılacak kan örneklerini bağışlamalarını talep etmekteyiz. Bu kan örneklerinden yapılacak araştırmalardan elde edilecek sonuçlar sedef hastalarının tedavisi açısından yeni alternatifler sağlayabilecektir.

Bazı kriterleri karşılıyor olmalısınız:

1. 19 yaşından gün almış olmalısınız.
2. Sedef hastası olmalı veya sağlıklı kontrol grubu kategorisinde olmalısınız.
3. Sigara ve alkol kullanmamalısınız.

4. Son 1 aydır ultraviyole tedavisi, solaryum ya da uzun süreli güneşlenme öykünüz bulunmamalı.
5. Son 3 aydır kalsiyum içerikli veya vitamin D türevi ilaçlar almamış olmalısınız.
6. Son 6 ay içinde sedef için uzun süreli kontrollü kullanım gerektiren hap halinde bir tedavi almamış olmalısınız.
7. Son 3 ay içinde hipertansiyon, kolesterol yüksekliği veya şeker hastalığı sebebiyle ilaç almamış olmalısınız.
8. Bilinen herhangi bir sistemik ve kronik rahatsızlığınız olmamalı.

3. Araştırmada uygulanacak yöntemler:

Sol ya da sağ kolunuzdaki toplar damardan 5 ml kan örneği alınacaktır ve Nükleer Tıp laboratuvarına nakledilecektir. Kan örneğiniz, serum ayırıştırma işleminden sonra, işaretli radyoizotoplar kullanılarak D vitamin düzeyi ölçülecektir. Elde edilen veriler istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılacaktır.

4. Uygulama Sırasında Karşılaşabileceğiniz Riskler ve Rahatsızlıklar:

Kan alma sırasında nadir de olsa ağrı, kanama gibi yan etkiler oluşabilir. Bunun olmaması için kan alma işleminiz hastanemizin deneyimli personeli tarafınca gerçekleştirilecektir.

5. Gönüllü İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:

Bu çalışmada elde edilen verilerin size bir yarar sağlaması söz konusu değildir. Ancak elde edilecek sonuçların gelecekte sedef hastalarının tedavisine yararlı olabilmesi söz konusudur.

6. Araştırmaya Seçenek Olan Diğer Girişimler:

Çalışmamızda kan örneğinizde vitamin D düzeyi bakılacağından bu çalışmayı tam karşılayan alternatif bir yöntem yoktur.

7. Zararların Tazmini ve Araştırma Konusundaki Diğer Soruların Cevaplandırılması:

- b. Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile bir hasta olarak hakları konusunda bilgi almak için bağlantı kurulacak kişinin adı-soyadı, ünvanı, görev yeri ve telefon numarası:

Araş. Gör. Dr. Nejlâ Dinçer, Trakya Üniversitesi Tıp fakültesi Deri ve Zührevî Hastalıklar Anabilim Dalı

Tel: 0554 6382207

8. Araştırma Giderleri ve Bütçesi:

Araştırmanın bütçesi 13,208,00 TL'dir. Araştırmada gerekli bazı laboratuvar materyallerinin temini için kullanılacaktır.

9. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

Bu çalışmaya katılmak veya katılmamakta özgürsünüz. Çalışmaya katılmayı reddetseniz bile size uygulanacak tedavi ve göreceğiniz bakım hizmeti değişmeyecektir. Çalışmadan

istediğiniz zaman, herhangi bir gerekçe göstermeden ayrılabilirsiniz. Çalışmadan ayrılmanız da size uygulanacak tedavi ve göreceğiniz bakım hizmetini değiştirmeyecektir. Sorumlu araştırmacı, gerekli gördüğü takdirde sizi çalışma dışında bırakabilir.

10. Kimlik bilgilerinin ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?

Kimliğiniz sadece araştırma ekibi tarafından bilinecek ve çalışma süresince ve sonrasında kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Çalışma süresince yapılan işlemler, size verilen bir kod numarası kullanılarak gizlilik sağlanacaktır. Kod numaralarının hangi gönüllüyü ifade ettiği bilgisi, sadece sorumlu araştırmacıda olacaktır. Kimliğiniz, bu çalışmadan ortaya çıkan hiçbir rapor, tez veya yayında açıklanmayacaktır.

11. Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?

Talep ettiğiniz takdirde çalışma sonunda sizden elde ettiğimiz sonuçlar konusunda bilgilendirilme hakkına sahipsiniz.

- Çalışma sonuçlarından haberdar edilmek istiyorum.
- Çalışma sonuçlarından haberdar edilmek istemiyorum.

12. Alınacak kanların saklanması ve imha edilmesi?

Sizden alacağımız kan örneği saklanmayacak, aynı gün içinde laboratuvarında çalışılacak ve çalışma sonunda biyolojik atık sistemine verilecektir. Kan örneğiniz, onay verdiğiniz bu çalışma dışında başka herhangi bir çalışmada kullanılmayacaktır.

GÖNÜLLÜNÜN ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün; (El yazısı ile)

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

İmzası:

Tarih: