

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PSORİAZİSTE DAR BANT UVB FOTOTERAPİSİNDE FARKLI
DOZ ŞEMALARI İLE ORTAYA ÇIKAN ETKİNLİĞİN, YAN ETKİ
PROFİLİNİN VE TAM KLİNİK CEVAP İÇİN MARUZ KALINAN
UVB DOZUNUN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Nehir PARLAK

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nihal KUNDAKÇI**

**ANKARA
2012**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PSORİAZİSDE DAR BANT UVB FOTOTERAPİSİNDE FARKLI
DOZ ŞEMALARI İLE ORTAYA ÇIKAN ETKİNLİĞİN, YAN ETKİ
PROFİLİNİN VE TAM KLİNİK CEVAP İÇİN MARUZ KALINAN
UVB DOZUNUN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Nehir PARLAK

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nihal KUNDAKÇI**

**ANKARA
2012**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
...Deri ve Zührevi Hastalıkları... Anabilim/Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan... **Psoriaziste Darband UVB fototerapisinde farklı Doz şemaları ile Ortaya Çıkan Etkinliğin, Yan Etki Profilinin ve Tam Klinik Cevap için Maruz Kalınan UVB Dozunun ve Tedavi Sürelerinin Karşılaştırılması....** başlıklı, **Dr. Nehir PARLAK**'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 08.01.2013

Unvanı, Adı, Soyadı

...**Prof.Dr. Aynur AKYOL** ...

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi
Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı.

Üye

Ünvanı, adı, soyadı

... **Prof.Dr. Nihal KUNDAKCI** ...

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve
Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim
Üyesi. (Tez Danışmanı)

Üye

Ünvanı, adı, soyadı

...**Prof.Dr. Ayşe BOYVAT** ...

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve
Zührevi Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı
Öğretim Üyesi

Üye

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince her türlü ilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen hoşgörüsü ve insani yönünü örnek aldığım değerli tez danışmanım Prof.Dr. Nihal Kundakçı'ya; asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. Aynur Akyol ve Doç. Dr. Bengü Nisa Akay olmak üzere tüm öğretim üyelerine; birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline, bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan annem ve babama, tezimin hazırlık aşamasında her türlü desteğini esirgemeyen, tezimin istatistiksel analizlerinin yapılmasında büyük katkıları olan eşime teşekkür ederim.

Dr. Nehir PARLAK

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER.....	vi
TABLolar	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tanım	4
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Etyoloji ve Patogenez.....	4
2.4. Klinik özellikler.....	5
2.5. Tedavi	6
2.5.1. Tedavi Amaçları ve Tedavi Yanıtı Değerlendirme Ölçütleri.....	6
2.5.2. Topikal Tedavi.....	7
2.5.3. Fototerapi.....	9
2.5.3.1. Fotokemoterapi (PUVA)	10
2.5.3.2. Geniş bant UVB	10
2.5.3.3. Dar bant UVB.....	10
2.5.3.4. Dar bant UVB fototerapisinde tedavi protokolleri	11
2.5.4. Sistemik Tedaviler.....	12
2.5.5. TNF- α İnhibitörleri	13
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	15
3.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri.....	15
3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	15
3.3. Çalışma Planı ve Tedavi	15
3.3.1. MED'e Göre Tedavi Planlanması.....	16
3.3.2. Deri Tipine Göre Uygulanan Fototerapi Dozları	17

3.3.3. Hasta Takibi	17
3.3.4. Etkinliğin Değerlendirilmesi	18
3.3.5. Yan Etkinin Değerlendirilmesi	18
3.3.6. Tedaviye %75 ve %90'lık Cevap Alınması İçin Gerekli Doz ve Süre	19
3.3.7. İstatistiksel Analiz	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ	42
ÖZET	44
SUMMARY	45
KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

VYA	: Vücut Yüzey Alanı
DB UVB	: Dar Bant Ultraviyole B
DYKİ	: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi
GB UVB	: Geniş Bant Ultraviyole B
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
ICAM	: İnterselüler Adezyon Molekülü
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
MED	: Minimal Eritem Dozu
MFD	: Minimal Fototoksik Doz
PAŞİ	: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi
PAŞİ 75	: PAŞİ skorunda %75 iyileşme
PUVA	: Psoralen+Ultraviyole A
Th	: T yardımcı
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
UCSF	: Kaliforniya Üniversitesi-San Fransisko
UVA₁	: Ultraviyole A ₁
UVB:	Ultraviyole B

ŞEKİLLER

Şekil 4.1.	Consort diyagramı	20
Şekil 4.2.a,b.	52 yaşında deri tipi 1 olan erkek hastada MED'in değerlendirilmesi.....	23
Şekil 4.3.a,b.	26 yaşında deri tipi 2 olan erkek hastada deri tipine göre DB UVB tedavisi öncesi ve 36. seans, 49 J/cm ² sonrası	24
Şekil 4.4.a,b.	25 yaşında deri tipi 4 MED:800mj/cm ² olan hastada MED'e göre DB UVB tedavisi öncesi ve 24 seans, 44 j/cm ² sonrası	25
Şekil 4.5.	MED grubundaki hastalarda deri tipleri ile uygulanan MED dozlarının karşılaştırılması	26
Şekil 4.6.	Tedavi protokollerinde PAŞİ 75 sağlandığındaki toplam seans sayılarının <i>boxplot</i> ile gösterimi	27
Şekil 4.7.	Başlangıç PAŞİ ile PAŞİ 90 sağlandığında maruz kalınan toplam DB UVB dozları arasındaki ilişki	28

TABLÖLAR

Tablo 1.1.	Avrupa PUVA çalışması ve Amerika 16 merkezli klinik çalışma protokolleri ve tedavi sonuçları	2
Tablo 2.1.	DB UVB fototerapisi başlangıç, artış ve maksimum dozları	11
Tablo 3.1.	Fitzpatrick deri tipi sınıflandırması.....	16
Tablo 3.2.	Deri tipine göre DB UVB başlangıç dozu, artışları ve maksimum doz.....	17
Tablo 3.3.	PAŞİ skoru hesaplanması.....	18
Tablo 4.1.	Çalışmaya katılan hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması	21
Tablo 4.2.	Her iki gruptaki hastaların deri tipleri açısından karşılaştırılması.....	22
Tablo 4.3.	Hasta gruplarında uygulanan DB UVB tedavi protokollerine göre etki, yan etki ve komplikasyon gelişiminin karşılaştırılması	27
Tablo 5.1.	Deri tipine göre başlangıç ve artış dozları (mj/cm^2).....	34

1. GİRİŞ

Psoriasis, hastanın yaşam kalitesini büyük oranda bozabilen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır.¹ Günümüzde psoriasisde kalıcı kür sağlayan bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır.² Tedavide amaç, lezyonları temizlemek, elde edilen remisyonu mümkün olabilecek en uzun sürelerde tutmaktır. Bunun için de hastalığın tipi, şiddeti, yaygınlığı, hastanın mevcut durumu, yaş, cinsiyet, eşlik eden diğer hastalıklar, hastanın sosyal durumu ve tedaviye uyumu birlikte değerlendirilerek tedaviye karar verilmelidir. Amaç; en etkili ve güvenli tedavi ajanı ile en uzun remisyonu sağlamaktır. Yapılacak tedavilerin etkili ve emniyetli olduğu kadar yaşam kalitesini bozmayan ve hızla düzelten ajanlar olmasına da özen gösterilmelidir.

Sınırlı hastalığı olan olgularda topikal tedaviler (topikal kortikosteroidler, kalsipotriol, katran, antralin, emolyent ve keratolitikler) ilk seçenektir. Bunlar tek başına veya kombine kullanılırlar. Topikal tedaviler için uygun olmayan veya bunlara cevap vermeyen hastalarda ise fototerapi/ fotokemoterapi (ultraviyole B (UVB), dar bant ultraviyole B (DB UVB), psoralen+ultraviyole A (PUVA)) yöntemleri seçilir. Ancak bu tedaviler için uygun olmayan, bunlara cevap vermeyen veya tolere edemeyen hastalarda, yaygın plak tip psoriasis, generalize püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis, atropatik psoriasis gibi baştan itibaren sistemik tedavi adayı olan şiddetli psoriasis olan hastalarda veya işgücü kaybına neden olan, yaşam kalitesini etkileyen hastalığı olan olgularda sistemik tedavi ajanlarının (metotreksat, siklosporin, asitretin, biyolojik tedavi ajanları) kullanımı düşünülmelidir. Bütün dünyada tüm psoriasis tedavi protokolleri ve yaklaşımlarında bu algoritma izlenmektedir. Böyle olunca da az sayıda sınırlı lezyonu olan ve topikal tedavilere uygun olan hastalar dışında kalanlarda sistemik tedavi uygulamasına geçilmeden önceki aşamada yer alan fototerapi şansı iyi değerlendirilmelidir.

Psoriasis tedavisinde kullanılan geniş bant ultraviyole B (GB UVB) DB UVB'den daha az etkilidir, PUVA'nın ise kullanımı sınırlı ve yan etkileri daha

fazladır. Bu nedenle DB UVB, psoriasis tedavisinde çok yaygın kullanılan ve en fazla deneyim kazanılmış fototerapi yöntemidir.³ Guttat ve plak tip psoriastte etkili olan DB UVB fototerapisi, topikal tedaviyle kontrol altına alınamayan ve çok şiddetli olmayan hastalıkta en rahat tolere edilebilen etkili bir tedavi yöntemidir. Yaklaşık 6-8 hafta süreyle haftada 3 kez hastaneye gelebilecek kronik plak veya guttat psoriastisi olan hastalarda seçilmelidir. Gebelikte kullanılabilecek en güvenli yöntem olması nedeniyle sistemik tedavi endikasyonu olan gebelerde kullanılabilir. Orta şiddette psoriastisi olup da topikal tedavilere cevap vermeyen ya da uygun olmayan çocuk hastalarda da iyi bir seçenektir.

Ülkemizde hemen tüm dermatoloji kliniklerinde değişik deri hastalıklarının tedavisinde kullanılmak üzere fototerapi üniteleri bulunmaktadır, DB UVB fototerapisi psoriastisli uygun endikasyonu olan hastalarda rutin olarak tedavi seçenekleri arasında uygulanmaktadır. Bazı kliniklerde minimal eritem dozu (MED) hesaplanarak tedavi planlanırken bazı kliniklerde deri tipine göre tedavi planlanmaktadır. Psoriasis tedavisinde minimal fototoksik doz (MFD) ve deri tipine göre PUVA fototerapisinin protokolleri Amerika ve Avrupa rejimleri olarak standardize edilmiştir⁴ (Tablo 1.1). Fakat DB UVB’de uygulanan standart bir protokol yerleşmemiştir.⁵

Tablo 1.1. Avrupa PUVA çalışması ve Amerika 16 merkezli klinik çalışma protokolleri ve tedavi sonuçları

	Avrupa PUVA çalışması	Amerika 16 merkezli klinik çalışma
Başlangıç dozu	1 MFD	Deri Tipine bağlı olarak
Tedavi seansı/hafta	4	2-3
UVA doz artışları	Bireysel	Sabit
Temizlenme oranı	%88.8	%88
Toplam tedavi seansı	20	25
Temizlenme süresi	5.7 hafta	12.7 hafta
Kümülatif UVA dozu	96 j/cm ²	245 j/cm ²

Fototerapi ile optimal etkinliğin elde edilebilmesi için de ideal tedavi şemalarının oluşturulması gerekmektedir. Bu şekilde etkinlik arttırılırken istenmeyen yan etkilerin en aza indirilmesi de mümkün olabilecektir.

Bu çalışmada psoriasis vulgaris tedavisinde sık olarak kullanılan DB UVB fototerapisinde farklı doz şemalarının klinik cevaba etkisi karşılaştırılarak ve yan etki profili ile de birlikte değerlendirilerek hangi tip tedavinin daha az UVB maruziyeti ile, daha kısa sürede ve emniyetle kullanılabileceğine dair sonuç çıkarmak amaçlanmaktadır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Psoriasis vulgaris, keskin sınırlı eritemli skuamlı plaklarla karakterize, yaygın, kronik, inflamatuvar, immün aracılı bir deri hastalığıdır. Skuamların parlak, sedefi renginden dolayı halk arasında sedef hastalığı olarak bilinmektedir.

2.2. Epidemiyoloji

Psoriasis; toplumun %1 ila 3'ünü etkiler, kadın erkek görülme sıklığı ise eşittir⁶. Türkiye'de ise prevalansı %1,3 olarak bildirilmiştir.⁷ Psoriasisın başlangıç yaşı bimodal dağılım gösterir, tip 1 psoriasis 40 yaş öncesi başlar, tip 2 psoriasis ise 40 yaş sonrası başlar⁸. Her yaşta görülebilmesine rağmen, hastaların %75'inde hastalık 40 yaş (tip 1 veya erken başlangıçlı psoriasis) öncesinde başlar.⁹ Erken başlangıçlı tip genellikle ailede psoriasis öyküsü ile ilişkili olup, daha şiddetli seyretmekte ve tedavilere daha dirençli olmaktadır¹⁰. Hastaların yaklaşık %80'i hastalıktan hafif-ılımlı olarak etkilenirken %20'si ise ılımlı-şiddetli olarak etkilenir.¹¹

2.3. Etyoloji ve Patogenez

Psoriasis multifaktöriyel bir hastalıktır, genetik ve çevresel faktörler psoriasisın oluşumunda etkilidir. Psoriasisli hastaların %30'unda aile öyküsü alınır.¹² Psoriasis T lenfositler ve dendritik hücrelerin patogenezde santral rol oynadığı immün aracılı kompleks bir hastalıktır, şiddetli inflamasyon, epidermal hiperproliferasyon ve anormal keratinosit diferansiasyonu görülür.¹³ Bazı hastalarda travma, ilaçlar, enfeksiyonlar, alkol, sigara, emosyonel ve fiziksel stres psoriasisı tetikleyen faktörler olarak tanımlanmıştır.¹⁴

Tipik klinik görünümü ile psoriasis tanısı deneyimli dermatologlar tarafından kolayca konur. Tanı histopatoloji ile doğrulandığında, düzenli

epidermal hiperplazi, parakeratoz, stratum korneum ve epidermisde nötrofiller (munro mikroapseleri, Kogoj'un mikropüstülleri), granüler tabakada incelme, yer yer kaybolma, suprapapiller dermal tabakada incelme, dermal papillalarda kapiller dilatasyon izlenir.^{15, 16}

2.4. Klinik özellikler

Psoriasis kronik tekrarlayıcı papüloskuamöz bir deri hastalığıdır. Eritemli zeminde, üzeri sedefi skuamlarla kaplı, keskin sınırlı plak ve papüller ile karakterlidir. Lezyonlar tipik olarak simetrik olarak diz, dirsek, saçlı deri, lumbosakral bölge ve vücut kıvrımlarına yerleşir. Skuamlar kaldırıldığında küçük noktasal kan damarları görülür, auspitz işareti olarak adlandırılır. Travma bölgelerinde görülen köbner fenomeni psoriasisli hastaların %20'sinde görülür.¹⁷

Psoriasisin klinik tipleri kronik plak psoriasis, püstüler psoriasis, guttat psoriasis, eritrodermik psoriasis, tırnak psoriazi, invers ve artropatik psoriasisdir.¹⁸ Psoriasisin klinik tipleri lokalize veya generalize olabilir.

Plak tip psoriasis: Kronik plak psoriasis en sık görülen klinik tiptir, olguların %80'den fazlasını oluşturur.¹⁹ Plak tip psoriasisde keskin, iyi sınırlı, sedefi-beyaz renkli skuamlı, eritemli plaklar görülür.

Guttat tip psoriasis: Guttat psoriasis, olguların %10'unu oluşturur.¹⁹ Bir-10 mm, somon-pembe, ince skuamlı papüller ile karakterlidir. Genellikle 30 yaşından genç bireylerde görülür. Özellikle gençlerde guttat psoriasis öncesinde A grubu beta hemolitik streptokok üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü bulunur.

Eritrodermik psoriasis: Eritrodermik ve püstüler psoriasis birlikte %3'den daha az görülür¹⁹. Eritrodermik psoriasis plak tip psoriasisden yavaş yavaş veya önceden var olan minimal psoriasisden akut olarak gelişebilir. Hipotermi, dehidratasyon ve elektrolit dengesizlikleri görülebilir.

Püstüler psoriasis: Psoriasisin tüm formlarında stratum korneumda nötrofil bulunabilir, fakat nötrofiller klinik olarak görülebilecek kadar bulunduğu püstüler psoriasis adını alır. Akut generalize formu nadir, şiddetlidir, ateş ve toksisite görülür, eritemli zeminde yaygın püstüller

bulunur. Akut püstüler psoriazis öncesi, sırasında ve sonrasında karakteristik psoriazis vulgaris lezyonları görülebilir. Lokalize püstüler psoriazis varyantı ise el içi ve ayak tabanında görülür.

İnvers tip psoriazis: Deri kıvrımlarında psoriazis lezyonları gelişir. Bu bölgelerin nemli özelliği nedeniyle eritemli plaklar çok az skuamlı olma eğilimindedir. İnvers tip psoriazis aksiller, genital, perineal, intergluteal ve meme altı bölgelerde görülür.

Tırnak psoriazisi: Tırnak psoriazisi tüm psoriazis tiplerinde görülebilir. Tüm psoriazisli hastaların %50'sinde el parmak tırnakları tutulurken %35'inde ayak parmak tırnakları tutulur.¹¹ Psoriatik artritli hastaların ise %90'ında tırnak değişiklikleri görülür.¹¹ Pitting, onikoliz, subungual hiperkeratoz ve yağ damlası işareti görülen tırnak değişiklikleridir.

Psoriatik artrit: Psoriatik artrit psoriazis ile ilişkili inflamatuvar seronegatif spondiloartropatidir. Psoriazisli hastalarda psoriatik artrit görülme oranı %6 ile %42 gibi değişen oranlarda bildirilmiştir.²⁰

Psoriazis birincil bir deri hastalığı olmasına rağmen komorbid durumlarla olan ilişkisi bilinmektedir. Kardiovasküler hastalıklar, maligniteler, diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom ve inflamatuvar barsak hastalıkları psoriazisli hastalarda yüksek sıklıkla görülmektedir.²¹⁻²⁴

2.5. Tedavi

2.5.1. Tedavi Amaçları ve Tedavi Yanıtı Değerlendirme Ölçütleri

Psoriaziste hiçbir tedavi kür sağlamaz, bu nedenle tedavi hastalığı en aza indirmek ve hastanın yaşam kalitesini etkilemeyecek seviyede tutmayı hedeflemelidir. Tedavi seçiminde ilaçlara bağlı toksisite ve yan etkiler göz önüne alınmalı, kar-zarar oranları değerlendirilmelidir. Ayrıca hastalık şiddeti, komorbiditeler, hastanın tercihi, seçilen tedavinin etkinliği, lezyon yerleşimi (el, ayak ve yüz tutulumu sosyal ve fonksiyonel nedenlerden dolayı daha şiddetli tedavi yaklaşımları gerektirebilir), psoriatik artrit ve bireysel tedavi yanıtı da tedavi seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır.

Psoriazisde hastalık şiddetini değerlendirmek için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Psoriazis alan şiddet indeksi (PAŞİ) kullanılan skorlama sistemlerindendir.²⁵

Deri hastalıklarında yaşam kalitesindeki azalmayı değerlendirmek için geliştirilen dermatoloji yaşam kalite indeksi (DYKİ), psoriazis için de kullanılabilir.²⁵ PAŞİ, vücut yüzey alanı, eritem, infiltrasyon ve skuam değerlendirilerek, psoriazisin şiddet ve dağılımını belirlemek için kullanılan ölçüdür.²⁶ Klinik pratikte çok kullanılmamasına rağmen, klinik çalışmalarda tedavi yanıtını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır. PAŞİ skorunda azalma tedavi etkinliğinin göstergesidir. Yaygın psoriazisde PAŞİ skorunda %75 iyileşme (PAŞİ 75) klinik çalışmalarda tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Vücut yüzey alan tutulumu %10'un altında olan hastalarda PAŞİ skorunun hassas olmadığı kabul edilir.

Tedavi planlanırken hastalar hafif-orta dereceli psoriazis (sınırlı psoriazis) ve orta-ileri dereceli psoriazis olarak iki gruba ayrılabilir. Hafif psoriazis $VYA \leq 10$, $PAŞİ \leq 10$ ve $DYKİ \leq 10$, orta-ileri dereceli psoriazis ise $VYA > 10$, $PAŞİ > 10$ ve $DYKİ > 10$ olarak tanımlanmıştır.² Hafif orta dereceli psoriazis genellikle topikal tedavi ile yönetilirken, orta-ileri dereceli psoriazis ise sistemik tedaviye ihtiyaç duyar. Ayrıca köbner fenomeni olan hastalarda tedavi planlanırken daha dikkatli olunmalıdır.

2.5.2. Topikal Tedavi

Nemlendiriciler: Nemlendiriciler skuam oluşumunu azaltır, ağrılı fissür oluşumunu sınırlar ve kaşıntı kontrolüne yardımcı olur. İritasyonu önleyerek, izleyen köbnerizasyonu önler.

Salisilik asit: Keratolitikler topikal tedavilerin etkinliğini önemli derece arttırmaktadır. Salisilik asit gövde lezyonlarında vazelin içinde %-3-5, el içi ve ayak tabanında %10-20 oranında kullanılabilir. Ayrıca salisilik asit ve topikal steroid kombinasyonları kullanılmaktadır, bu bileşim içerisindeki ajanların tek tek kullanımından daha etkilidir.²⁷

Topikal kortikosteroidler: Antiproliferatif, antiinflamatuvar, immünsupresif etkileri ile antipsoriatik etki gösterirler.²⁸ Epidermal-dermal

atrofi, telenjektazi, stria, purpura, hipertrikoz gibi lokal yan etkiler görülür. Topikal steroidlerin tekrarlayan uygulamaları ile taşifilaksi gelişebilir ²⁹. Potent kortikosteroid yan etkilerini önlemek amacıyla aralıklı pulse tedavi önerilmiştir.³⁰

Antralin: Keratinositler ve inflamatuvar hücreler üzerinde antiinflamatuvar ve antiproliferatif etkileri ile antipsoriatik etki gösterirler. Antralin lokal irritasyona neden olması, elbiseleri boyaması ve kötü kokusu nedeniyle günümüzde daha az kullanılmaktadır.³¹ Günlük %1 ve daha yüksek konsantrasyonlarda dakikalar ve saatler ile değişen sürelerde cilde uygulanır ve daha sonra ilaç yıkanır.³²

Kalsipotriol: Vitamin D3 analogudur. Keratinositler üzerinde hiperproliferasyonu inhibe ederek etkili olurlar.³³ Antralinden daha etkili, fakat potent steroidlerden daha az etkili oldukları ve potent steroidlerle beraber kullanımının kalsipotriol ile monoterapiye nazaran daha etkili oldukları gösterilmiştir.³⁴ Yapılan çalışmalarda PUVA ve kalsipotriolün birlikte kullanımının PUVA fotokemoterapisinin monoterapi olarak kullanımından daha etkili olduğu, ayrıca UVA kalsipotriolü inaktive ettiği için uygulamasının PUVA sonrasında yapılması gerektiği bildirilmektedir.³⁵ Kalsipotriol ile en sık görülen yan etki irritasyondur, bu nedenle yüz ve kıvrım bölgeleri gibi derinin ince olduğu alanlarda dikkatli kullanılması önerilmektedir.

Tazaroten: Üçüncü generasyon potent retinoiddir. Retinoik asit reseptörlerine bağlanarak inflamasyonu ve epidermal proliferasyonu inhibe eder. Psoriasis için kullanılan diğer topikal ilaçlar ile karşılaştırıldığında etkisi daha azdır. Ancak etkinliği UVB ve topikal steroidler ile beraber kullanıldığında artmaktadır, ayrıca kullanımını sınırlayan irritasyon yan etkisi topikal steroidler ile kullanıldığında azalır.^{36, 37}

Kalsinörin inhibitörleri: Topikal takrolimus ve pimekrolimus psoriasis tedavisinde etkilidir. Derinin ince ve hassas olduğu fasiyal bölge, genital bölge ve kıvrım bölgelerinde etkili olarak kronik topikal steroid kullanımını sınırlar ³⁸. Böylece hasta topikal steroid yan etkilerinden korunmuş olur.

2.5.3. Fototerapi

Fototerapi uygulamaları çok eskiye dayanır. İlk defa 1925 yılında psoriaziste uygulanmaya başlanmıştır. 1974'de modern anlamda PUVA fototerapisi ilk kez uygulanıp, 1982 de FDA onayı almıştır.³⁹ PUVA fotokemoterapisinin bazı dezavantajlarından (oral psoralen alımı, gastrointestinal yan etkiler, okuler yan etkiler, çocuk hastalar ve gebelerde kullanılmaması) sakınmak için geliştirilen ve PUVA fotokemoterapisine eşit bir etkinlik sağlayan DB UVB fototerapisi 1988 yılında kullanılmaya başlanmış olup o günden bu yana da fototerapi endikasyonu bulunan psoriazis hastalarında ilk seçenek fototerapi yöntemi olarak uygulanmaktadır. Günümüzde PUVA ve DB UVB daha etkin ve sağladıkları remisyon süreleri daha uzun olduğundan GB UVB eskiye nazaran daha az kullanılmaktadır. Fototerapiye bağlı oluşan immünolojik değişiklikler ve etki mekanizmaları sıralanmıştır.

Çözünür medyatörler üzerine olan etkiler: Fototerapi (UVA ve UVB); antiinflamatuvar mediyatörlerin salgısını artırırken, immünsupresif mediyatörlerin ve proinflamatuvar mediyatörlerin salgısını azaltır. UVB ve ultraviyole A1 (UVA1) keratinositlerden interlökin (IL) 10 salgısını artırır, bu mediyatör de T yardımcı (Th) 1 hücrelerden interferon (IFN) gama salgısını azaltır. Ultraviyole (UV) ışınları keratinositler ve langerhans hücreleri üzerinden prostaglandin E2 aracılığı ile Th1 aktivasyonunu azaltırken alfa-MSH aracılığı ile de IL-1, TNF-alfa'yı inhibe eder. Böylece Th1 hücre fenotipi, Th2 hücre fenotipine dönüşür.^{40, 41}

Hücre yüzey moleküllerinin ekspresyonunun düzenlenmesi üzerine etkileri: Psoriaziste hücre yüzeyinde interselüler adezyon molekülü (ICAM) 1 ekspresyonu artmıştır. ICAM1, LFA1 için reseptördür. UV ışınları geçici olarak ICAM1 ekspresyonunu inhibe ederler. Hücre içi sinyal iletimini engeller, klas 2 HLA ve IL 7'yi suprese eder, antijen sunan hücrelerde adezyon molekülü ekspresyonunu azaltır.

Apoptozun indüklenmesi: T lenfositler UV ile indüklenen apoptozise diğer hücrelerden daha hassastırlar. PUVA ve UVB'nin T lenfositlerde apoptozisi indüklediği gösterilmiştir.^{42, 43}

2.5.3.1. Fotokemoterapi (PUVA)

Psoriasis tedavisinde topikal PUVA ilk olarak 1962 yılında, sistemik PUVA ise 1974 yılında Parissh ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır.⁴⁴ Tedavi haftada 2 veya 3 seans uygulanır, 20-30 tedavi seansı sonrası hastaların %90'ında hastalıkta belirgin temizlenme olur.⁴⁵ PUVA ile idame tedavisi yapılmadan da uzun dönem remisyon sağlandığı gösterilmiştir.⁴⁶ PUVA fotokemoterapisinin en sık yan etkisi psoralen alımı sonrası gelişen bulantıdır. PUVA'nın diğer sık rastlanan yan etkileri fototoksisiteyle ilişkili eritem, yanık, kuruluk ve kaşıntıdır. Uzun dönemde PUVA seans sayısı ile ilişkili olarak PUVA'ya bağlı lentigo, skuamöz hücreli karsinom ve malin melanom gelişimi bildirilmiştir.^{47, 48}

2.5.3.2. Geniş bant UVB

GB UVB (290-320 nm) psoriasisde ilk olarak Goeckerman tarafından 1925 yılında kömür katranı ile kombine kullanılmıştır.⁵ DB UVB fototerapisinin GB UVB fototerapisinden den daha etkili olduğunun gösterilmesiyle GB UVB yerini DB UVB fototerapisine bırakmıştır.³⁹

2.5.3.3. Dar bant UVB

DB UVB kullanımı 311-312 nm dalga boyunda ışıma yapan lambaların bulunmasıyla 1980'lerde başlanmıştır.⁵ DB UVB vücut yüzey alanının %10'dan fazlasını kapsayan generalize psoriasisde endikedir.⁴⁹ Topikal tedaviyle kontrol altına alınamayan ve çok şiddetli olmayan hastalıkta en rahat tolere edilebilen, etkili bir yöntemdir. Bazı avantajları nedeniyle son yıllarda giderek yaygın kullanılmakta ve PUVA'ya tercih edilmektedir. PUVA, DB UVB 'den biraz daha etkili ve PUVA remisyonu biraz daha uzun olmakla beraber, DB UVB, GB UVB'den daha etkili, emniyetli olup karsinojenik etkisi ise tartışmalıdır.⁵⁰⁻⁵² İlave ilaç gerektirmemesi nedeniyle DB UVB psoriasteste monoterapi olarak tercih edilebilir. Etkinlik açısından olguların %63-80 inde temizlenme sağlanmaktadır.⁵² DB UVB'in akut yan etkileri eritem, lezyonel bül oluşumu, kaşıntı, herpes virüs reaktivasyonu, konjonktivit ve keratittir. Uzun dönem karsinojenik etkileri ise halen tartışmalıdır. Yüksek etkinlik ve

güvenilirlik, sistemik toksisitenin olmaması, göz korumasının ve psoralen alımının gerekmemesi, gebelerde ve çocuklarda kullanılabilir olması, etki-maliyet dengesi başlıca avantajlarıdır. Buna karşılık dezavantajları: kalın plaklarda, el içi ve ayak tabanında etkinliğin az olması, eritrodermik ve püstüler formda agrevasyon gelişebilmesi, PUVA ile kıyaslandığında etkinliğinin daha az olması ve remisyon süresinin daha kısa sürmesidir. Bu nedenlerle fototerapi endikasyonu olan şiddetli hastalarda PUVA'nın yeğlenmesi uygun olur. PUVA'nın uygulanamaması halinde DB UVB'nin sistemik retinoik asitle birlikte kullanımı uygundur.

2.5.3.4. Dar bant UVB fototerapisinde tedavi protokolleri

Henüz kesinleşmiş optimal doz şeması bulunmamasına rağmen DB UVB protokolü belirlenirken şu sorular sorularak, protokol belirlenir.⁵

Hangi dozda başlanmalı: Tedaviye başlangıç DB UVB dozu MED veya deri tipine göre belirlenir. Başlangıç dozu MED'e göre belirlenecekse, her hasta için MED dozu hesaplanır. Her hasta için MED'in %35, %50 veya %70 değeri ile tedaviye başlanır.^{53, 54} Deri tipine göre tedaviye başlanması ise çok yaygın hastalığı olup MED testi için yeterli normal derisi olmayan hastalarda önerilmektedir. Deri tipine göre önerilen başlangıç DB UVB dozları tabloda gösterilmiştir (Tablo 2.1). MED dozu hesaplanması her hasta için uygulanabilir olmadığından ve yoğunluk nedeniyle fototerapi merkezleri çoğunlukla deri tipi protokolünü kullanmayı tercih etmektedir.

Tablo 2.1. DB UVB fototerapisi başlangıç, artış ve maksimum dozları

Fitzpatrick deri tipi	Doz (mj/cm ²) USCF protokol ^{39, 54}	Doz (mj/cm ²) Zanolli ve Feldman ⁵⁵	Doz (mj/cm ²) Morison ^{56 (*)}
I	130-15-2000	300-100-2000	300
II	220-25-2000	300-100-2000	400
III	260-40-3000	500-100-3000	600
IV	330-45-3000	500-100-3000	800
V	350-60-5000	800-150-5000	1000
VI	400-65-5000	800-150-5000	1500

(*) Burada sadece başlangıç dozu verilmektedir.

Haftada kaç seans uygulanmalı: En sık uygulama şekli haftada 2 veya 3 kez DB UVB verilmesidir. Haftada 2 ve 3 seans DB UVB uygulamalarını karşılaştıran bir çalışmada, haftada 3 seans uygulamanın daha hızlı düzelme sağladığı gösterilmiştir.⁵⁷ Tedavi seansı haftada 4 ve 5 seansa kadar çıkılabilir fakat önerilmemektedir, bu konu ile ilgili yapılmış daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmektedir.⁵⁸⁻⁶¹

Doz artışı nasıl olmalı: Doz artışları hastanın klinik yanıt ve toleransına bağlıdır. Hedef, yanık olmaksızın hafif fark edilebilir bir eritem oluşmasıdır.⁶² Yapılan çalışmalarda günlük %5-10, %10, %20 ve %40 artışların olduğu protokoller bildirilirken haftalık %40 artışlar da bildirmiştir, fakat henüz bir görüş birliği bulunmamaktadır.⁶³⁻⁶⁶ Oluşabilecek akut yan etkilerin daha az görüldüğü düşünülen sabit doz artış protokolleri de vardır.⁶⁷ Sabit doz artışları 100 ila 500 mJ/cm²/gün aralığında değişebilmektedir.⁵⁹ Deri tipine göre önerilen sabit DB UVB doz artışları tabloda gösterilmiştir (Tablo 2.1).

2.5.4. Sistemik Tedaviler

Metotreksat: Bir folat antagonisti olup dihidrofolat sentetaz için yarışarak DNA sentezini inhibe eder. T hücreler üzerinde immünsüpresif etkisi ile antipsoriatik etki gösterdiği bilinmektedir.⁶⁸ Özellikle psoriatik artrit, püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriazisde etkilidir. 7.5mg/hafta doz ile tedaviye başlanıp, tedavi yanıtına göre 25mg/hft'ya (0.2-0.4mg/kg/gün) çıkılabilir.⁶⁹ En sık yan etkileri bulantı, kusma, yorgunluk, baş ağrısı, stomatit ve alopesidir. Gastrointestinal ve makrositik anemi yan etkilerini önlemek için 1-5 mg/gün oral folik asit önerilmektedir.⁷⁰ Lökopeni ve trombositopeni gelişimi ile karakterize kemik iliğinin baskılanması, hipersensitivite reaksiyonu sonucu olduğu düşünülen akut interstisyel pnömoni ve hepatotoksisite en önemli yan etkileridir. Toplam doz 1-1,5 gr geçtiğinde karaciğer biyopsisi önerilir.⁷¹ Kadın ve erkekte tedavi sırasında ve tedavi bitiminden sonra 3 ay süreyle kontrasepsiyon sağlanmalıdır.^{11, 13}

Retinoidler: A vitamini türevidirler. Psoriazisde tercih edilen retinoid asitretindir. Epidermal proliferasyon ve diferansiasyonu düzenlerler,

immünmodölatör ve antiinflamatuvar etkileri vardır.⁷² Püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriastide oldukça etkilidir. Plak tip psoriastide daha az etkili olmasına rağmen, PUVA ve DB UVB tedavilerinin yanıtını belirgin artırır, fototerapi dozunu düşürür ve maligniteye karşı korur.^{73, 74} Etkileri doz bağımlıdır. 50 mg/gün veya üzerinde dozlarda saç dökülmesi, paronişi, keilitis, konjonktivit, kseroderma gibi mukokutanöz yan etkiler görülür. Asitretin karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hiperlipidemi veya diffüz idiopatik hiperostoz yapabilir. Diğer yan etkileri teratojenite, mukokutanöz toksisite, artralji, miyalji, psödötümör serebridir. Asitretin tedavisi sırasında ve tedavi bitiminden sonra 3 yıl güvenilir kontrasepsiyon sağlanmalıdır.⁷⁵

Siklosporin: Diğer tedavi ajanlarına yanıtsız psoriastide hızlı cevap oluşturmada ve diğer tedavi ajanları arasında geçiş sürecinde çok başarılı bir tedavi ajanıdır. Siklosporin T hücre aktivasyonunun erken fazını inhibe ederek immünsüpresyonu indükler.⁷⁶ Psoriastisin tüm klinik tiplerinde etkilidir. 3-5 mg/kg/gün dozunda sıklıkla kısa dönem minimal toksisite ile kullanılır. Akut enfeksiyonu ve aktif malignitesi olan hastalarda kullanılmamalıdır. Uzun dönem fototerapi hikayesi olan hastalarda siklosporin kullanımı sonucunda deri kanseri riskinin arttığı belirtilmektedir.⁷⁷ Nefrotoksisite ve hipertansiyon açısından dikkatli izlem gerektirir. Siklosporin hiperlipidemi, hipomagnezemi, hiperkalemi, hipertrikoz, dişeti hiperplazisi, gastrointestinal semptomlar ve nörolojik yan etkilere neden olabilir.

2.5.5. TNF- α İnhibitörleri

Bir sitokin olan TNF- α , psoriasis patogeneğinde önemli bir rol oynar. Psoriatik deri lezyonlarında TNF- α düzeylerinin yüksek olduğu ve TNF- α 'yı bloke eden ajanların psoriastisli hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir.⁷⁸

Etanersept: Etanersept IgG1'in Fc kısmı ile birleşmiş rekombinan insan TNF- α reseptör proteindir (p75), çözünür ve membrana bağlı TNF- α 'ya bağlanarak bu sitokinin aktivitesini engeller.^{79, 80} İlk 12 hafta, haftada 2 defa 50 mg subkutan, sonrasında haftada 2 defa 25 mg veya 50 mg dozlarında kullanılmaktadır. Klinik etkinlik doz bağımlıdır; çift kör ve randomize olarak plasebo kontrollü bir çalışmada 25mgx2/hafta alan grupta %34 hastada,

50mgx2/hafta alan grupta %49 hastada PAŞİ skorunda %75'lik azalma saptanmış.⁸¹ Bir çok klinik çalışmada etanerseptin etkinliği gösterilmiştir. Etanersept psoriatik artrit ve plak tip psoriazisde yüksek etkinliğe sahiptir.

İnfliksimab: İnfliksimab spesifik olarak TNF- α 'ya bağlanıp inhibe eden insan sabit ve fare değişken bölgelerinden oluşan rekombinan IgG1 kimerik antikordur. İnfliksimab çözünür ve transmembran TNF- α 'yı bağlar, TNF- α 'nın etkilerini bloke eder ⁸². Psoriaziste infliksimab 0, 2 ve 6'ncı haftalarda ve düzenli olarak 8 haftalık aralarla 2–3 saat boyunca 5mg/kg dozunda sabit hızla intravenöz infüzyonla verilir.⁷⁸ Hastaların %82'sinde PAŞİ 75'e 10. haftanın sonunda 3 infüzyonla ulaşıldığı bildirilmektedir.⁸³ İnfliksimaba olan tedavi yanıtı hızlı ve yüksek orandadır.⁸⁴

Adalimumab: Adalimumab ilk saf insan anti-TNF- α monoklonal antikorudur. Membrana bağlı ve çözünür TNF- α 'ya spesifik olarak bağlar.⁸⁵ İlk hafta 80mg, izleyen ikinci hafta 40mg ve sonrasında her iki haftada bir defa 40mg subkutan olarak uygulanır.⁸⁶ Adalimumab, etanerseptte yanıt vermeyen psoriazisli hastalarda alternatif etkili tedavi olarak önerilmiştir.⁸⁷

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğinde Ekim 2010- Haziran 2012 tarihleri arasında takip edilen 18-70 yaş arasında olan 58 psoriasis vulgarisli hasta dahil edilmiştir. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalardan imzalı onam formu alındı.

3.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

- Çalışmaya katılacağı tarihin 15 gün öncesinden itibaren topikal veya 1 ay öncesinden sistemik tedavi almamış olmak.
- Tedavi süresince emolyent veya keratolitik tedavi dışında ek bir tedavi kullanmamak.

3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- Ultraviyole ışınları ile agreve olan büllöz hastalık varlığı
- Lupus eritematozus, kseroderma pigmentozum varlığı
- Fotosensitizan ilaç kullanımı
- İyonize radyasyon veya arsenik kullanım öyküsü olanlar
- Melanom veya epitelyal malignite öyküsü olanlar
- Ciddi kardiyovasküler yetmezliği olanlar
- İmmüsupresyonu olanlar

3.3. Çalışma Planı ve Tedavi

Tedavi öncesinde her hastanın yaşı, cinsiyeti, ağırlığı, sigara ve alkol kullanımı, hastalık süresi, hastanın daha önce aldığı tedaviler sorgulanarak önceden hazırlanmış formlara kaydedildi. Çalışma dışı bırakılma kriterlerini de içeren ayrıntılı sistemik sorgulama yapıldı. Her hastanın deri fototipi Fitzpatrick deri tipine göre öykü ile belirlendi⁸⁸ (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Fitzpatrick deri tipi sınıflandırması

DERİ TİPİ	YANAR	BRONZLAŞIR
TİP 1	Her zaman	Asla
TİP 2	Genellikle	Zor
TİP 3	Bazen	Orta
TİP 4	Nadiren	Kolayca

Araştırmada psoriaziste DB UVB fototerapisinde farklı doz şemaları ile ortaya çıkan etkinlik, yan etki profili, tam klinik cevap için maruz kalınan DB UVB dozu ve tedavi süreleri karşılaştırıldı. Hastalar iki gruba ayrılarak bir gruba MED'in %50'si ile tedaviye başlanarak doz artışları %20 olacak şekilde, diğer gruba da deri tipine göre başlangıç dozu ve doz artışları sabit olacak şekilde DB UVB fototerapisi uygulandı.

Hastalarımıza DB UVB tedavisi *Waldmann 7002* fototerapi cihazı ve *dermamate* yazılımı kullanımı ile uygulandı. UVB kaynağı olarak emisyon aralığı 310-315 nm olan DB UVB lambaları (*Waldmann F79/120W-TL01*) kullanıldı.

3.3.1. MED'e Göre Tedavi Planlanması

AÜTF İbni Sina Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği Fototerapi Ünitesinde standart prosedür ile MED hesaplanmaktadır. Başlangıç dozu olarak MED'in %50'si alındı, her hasta haftada 3 seans DB UVB fototerapisi aldı. Maksimum doza ulaşılan kadar MED'in %20'si artış yapıldı. Deri tipi 1 ve 2 de maksimum doz 2 J/cm², 3 ve 4'de 3 J/cm² olarak uygulandı.

MED Belirleme: Bu amaçla bir DB UVB kaynağı *Waldmann UV 802 L* ve UV-ölçer cihazı *variocontrol* set kullanıldı. Sırt, bel bölgesi, kalça veya ön kol iç yüzünde lezyonsuz deri bölgeleri test alanı olarak seçildi. Tüm vücudun kapalı olduğu sadece test alanlarının açıkta kaldığı 1'er cm² lik 6 ayrı bölgeye en düşük dozdan en yükseğe doğru, deri tiplerine göre DB UVB aşağıdaki dozlarda sırayla uygulandı ve testten 24 saat sonra değerlendirildi.

Deri tipi 1 ve 2 için: 200-400-600-800-1000-1200 mJ/cm²

Deri tipi 3 ve 4 için: 600-800-1000-1200-1400-1600 mJ/cm²

MED Yorumu: Keskin sınırlı minimal fark edilen eritemin saptandığı 1 cm² lik alana uygulanan DB UVB dozu MED olarak değerlendirildi.

3.3.2. Deri Tipine Göre Uygulanan Fototerapi Dozları

Hastaların deri tipleri Fitzpatrick deri tipine göre değerlendirilmiş olup deri tipine göre uygulanan tedavi protokolü tablo 3.2’de gösterilmektedir.⁵⁵

Tablo 3.2. Deri tipine göre DB UVB başlangıç dozu, artışları ve maksimum doz

Deri Tipi	Başlangıç DB UVB Dozu	Artışlar	Maksimum doz
1	300 mJ/ cm ²	100 mJ/ cm ²	2000 mJ/ cm ²
2	300 mJ/ cm ²	100 mJ/ cm ²	2000 mJ/ cm ²
3	500 mJ/ cm ²	100 mJ/ cm ²	3000 mJ/ cm ²
4	500 mJ/ cm ²	100 mJ/ cm ²	3000 mJ/ cm ²

3.3.3. Hasta Takibi

Tedavi süresince tüm hastalara, haftada 3 gün, ardışık olmayan günlerde DB UVB, yüzde 90 iyileşme sağlanan seansa kadar uygulandı. Fototerapi süresince hafif eritem varsa aynı dozda kalındı, orta şiddette eritem varsa bir tedavi atlandı, şiddetli eritem olduğunda lezyonun şiddetine göre tedaviye ara verildi ve iyileşme olduğunda tedaviye başlandı. Ara verilmesi gerektiği durumlarda; 4-7 gün ara verildiğinde izleyen seansta son dozun %25 azaltılmış dozundan; 8 gün-2 hafta ara verilmesi durumunda son dozun %50’si dozundan; 15 gün-3 hafta ara verilmesi durumunda ise başlangıç dozundan başlandı⁵. Tedavi sırasında hastaların gözleri ultraviyole filtreli gözlük kullanılarak korundu. Erkek hastaların genital bölgeleri, kadın hastalarda meme başları ile tüm hastaların melanositik lezyonları, lezyon yok ise yüzleri kapatıldı.

3.3.4. Etkinliğin Değerlendirilmesi

Tedavi etkinliği başlangıç PAŞİ skoru belirlendikten sonra, tedavi devam ettiği sürece 2-4-8-12-16-20-24 ve 28. haftalarda PAŞİ skoru ile değerlendirildi.

Tablo 3.3. PAŞİ skoru hesaplanması

Psoriasis lezyonlarının skoru (0:yok, 1:hafif, 2:orta, 3:ağır, 4:çok ağır)				
	Baş	Gövde	Alt ekstremit	Üst ekstremit
eritem	0-4	0-4	0-4	0-4
skuam	0-4	0-4	0-4	0-4
infiltrasyon	0-4	0-4	0-4	0-4
Toplam puan=1				
Psoriasis tutulum alanı (0:yok, 1:<%10, 2:%10-30, 3:%30-50, 4:%50-70, 5:%70-90, 6:%90-100)				
Tutulum derecesi=2	0-6	0-6	0-6	0-6
Tutulum bölgeleri doğrulama faktörü=3	0.1	0.3	0.2	0.4
1x2x3	A	B	C	D
Toplam PAŞİ: A+B+C+D				

3.3.5. Yan Etkinin Değerlendirilmesi

Fototerapi uygulanan seanslardan sonra oluşabileceğini değerlendirdiğimiz yan etkiler olan; kaşıntı-yanma-batma, eritem, büllü UV yanığı reaksiyonları, bulantı-kusma, fotoonikoliz, bacak ödemi, hipertrikoz, kardiyovasküler stres, HSV reaktivasyonu, pigmentasyon artışı, diğer (lentiginler, pigmente lezyonlarda ortaya çıkan değişiklikler, prekanseröz lezyonlar) lezyonların varlığı araştırıldı.

3.3.6. Tedaviye %75 ve %90'lık Cevap Alınması İçin Gerekli Doz ve Süre

DB UVB tedavisine %75 ve %90 oranında klinik iyileşme elde edildiği sürede maruz kalınan toplam DB UVB dozu ve seans sayısı üzerinden hesaplandı.

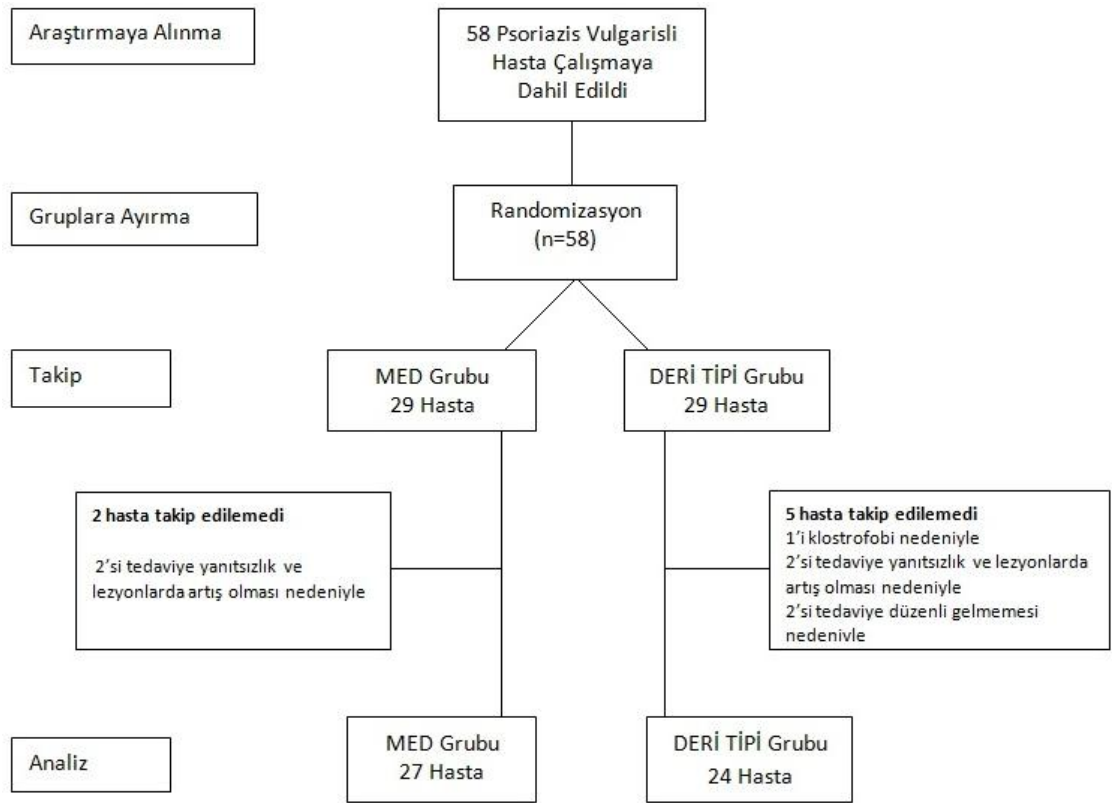
3.3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışma grubunu oluşturan 58 hasta, SPSS programında oluşturulmuş rasgele sayılar tablosu kullanılarak 29 kişilik iki gruba ayrıldı. Önceden hangi grupta olacağı tespit edilmiş hastalar sıraları geldikçe belirlenmiş protokollere göre tedavi aldılar. Hastalardan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmeleri mikroişlemci yardımı ile ticari istatistik yazılımı (SPSS ver.15.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapıldı. Sürekli verilerin analizi için öncelikle *Kolmogorov-Smirnov* uyum iyiliği testi sonrada histogramları çizdirilerek normallik analizlerine bakıldı. Yapılan analizler sonucunda girilen tüm verilerin normal dağıldığı tespit edildi ve bu incelemelerde parametrik testler kullanıldı.

Gruplar arasındaki farklılıklar grup sayısının ve veri dağılımının gerektirdiği şekilde *Independent Sample Student T* testi kullanılarak araştırıldı. Katagorik verilerin karşılaştırılması gereken durumlarda *Ki-Kare* testi uygulandı. Çalışmada kullanılan değişkenler arasındaki ilişki, *Pearson* korelasyon testi ile araştırıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma, yüzde olarak hesaplandı, tüm testlerde alfa serbestlik derecesi 0.05 olarak değerlendirildi ve hesaplanan p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya uygun kriterlere sahip 58 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalardan 4'ünün DB UVB tedavisi sırasında lezyonlarında artış olması, 2'si tedaviye devam etmemesi, 1'i de klostrofobi şikayeti olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 51 psoriasis vulgaris hastası ile devam edildi. Çalışma 'on intention to treat' prensibine göre gerçekleştirildi. Hastalar MED ve deri tipi grubu olarak iki gruba ayrıldı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Consort diyagramı

MED grubunda 18'i kadın (%66.7) 27 hasta yer alırken, deri tipi grubunda 14'ü kadın (%58.3) 24 hasta yer almaktaydı. Gruplar arasında cinsiyetler açısından farklılık saptanmadı ($p=0,54$). Hastaların yaş ortalaması MED grubunda 38.66 ± 13.44 , deri tipi grubunda ise 37.25 ± 16.26 olup istatistiksel bir fark bulunmadı (*Independent sample t test*, $p=0.73$). MED grubundaki hastaların 12.79 ± 8.68 yıldır, deri tipi grubunda bulunanların

10.86±7.69 yıldır psoriasis vulgaris hastası olduğu ve gruplar arasında hastalık süresi açısından anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü (*Independent sample t test*, p=0.41). Başlangıç PAŞİ skorları açısından karşılaştırıldığında MED ve deri tipi grubunda hastalık şiddeti açısından bir fark saptanmadı, her iki grupta sırasıyla; 8.31±4.45, 8.42±2.56, p=0.91. Hasta gruplarına ait diğer sosyodemografik özellikler tablo 4.1’de gösterilmektedir.

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	MED GRUBU	DERİ TİPİ GRUBU	p
Kadın (yüzde)	18(66.7)	14(58.3)	0.54 [†]
Yaş, yıl	38.66±13,44	37.25±16.26	0.73*
Ağırlık, kg	70.65±12.32	68.33±14.69	0.54*
Hastalık Süresi, yıl	12.79±8.68	10.86±7.69	0.41*
Önceki Tedavi			
Topikal tedavi	8	7	0.94 [†]
Fototerapi	4	5	
Sistemik Tedavi	7	6	
Sistemik ve Fototerapi	8	6	
Alışkanlıklar			
Sigara ve Alkol Kullanmıyor	15	15	0.14 [†]
Sigara Kullanıyor	8	7	
Alkol Kullanıyor	0	1	
Sigara ve Alkol Kullanıyor	4	1	
ANA			
NEGATİF	18	14	0,82 [†]
+ /++ (POZİTİF)	9	10	
PAŞİ	8.31±4.45	8.42±2.56	0.91*

ANA: Anti-nükleer antikor, **PAŞİ:** Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi.

[†] Ki- Kare Test, * Student T Test

Veriler ortalama±standart sapma, yüzde ve sayı olarak gösterilmiştir.

Her iki gruptaki hastaların deri tipleri karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p = 0.629$, tablo 4.2).

Tablo 4.2. Her iki gruptaki hastaların deri tipleri açısından karşılaştırılması

	MED grubu	Deri tipi grubu	p
Tip 1	6	3	0.629*
Tip 2	7	10	
Tip 3	8	6	
Tip 4	6	5	

*ki-kare
Veriler sayı olarak belirtilmiştir.

MED grubundaki hastaların deri tiplerinin ortalama MED'leri arasında istatistiksel fark saptandı. Deri tipi koyulaştıkça MED'lerinin de yüksek olduğu gözlemlendi (aralık: 200-1400 mJ/cm², ortalama: 644.44±279.19, $p = 0.02$, şekil 4.5).



Şekil 4.2.a,b. 52 yaşında deri tipi 1 olan erkek hastada MED'in değerlendirilmesi

Deri tipi 1 olan erkek hastada keskin sınırlı minimal fark edilen eritemin olduğu alan değerlendirildi, MED: 200 mj/cm² bulundu ve tedaviye 100 mj/cm² ile başlandı.



a)



b)

Şekil 4.3.a,b. 26 yaşında deri tipi 2 olan erkek hastada deri tipine göre DB UVB tedavisi öncesi ve 36. seans, 49 J/cm² sonrası

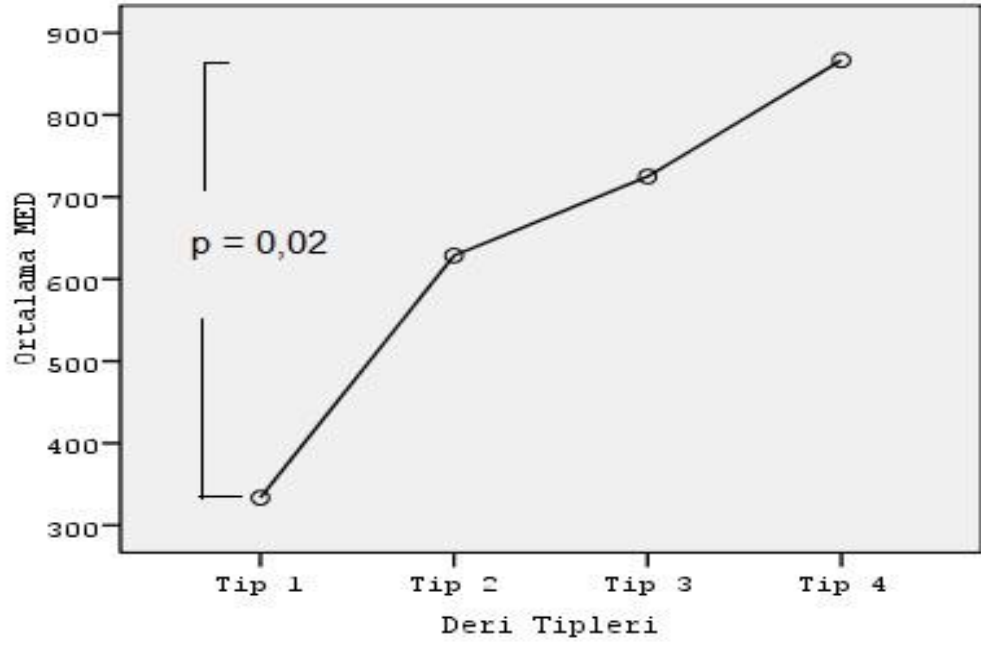


a)



b)

Şekil 4.4.a,b. 25 yaşında deri tipi 4 MED:800mj/cm² olan hastada MED'e göre DB UVB tedavisi öncesi ve 24 seans, 44 j/cm² sonrası



Şekil 4.5. MED grubundaki hastalarda deri tipleri ile MED dozlarının karşılaştırılması

Gruplar Arasında başlangıç PAŞİ'ye göre %75 iyileşme saptanan DB UVD dozu ($DOZ/PAŞİ75$), başlangıç PAŞİ'ye göre %90 iyileşme saptandığında uygulanmış olan toplam seans sayısı ($SEANS90$) ve hastalara verilen toplam DB UVB dozu ($Total\ Doz=DOZ/PAŞİ90$), açısından istatistiksel bir fark saptanmadı (her bir veri için sırasıyla; $p=0.17$, $p=0.26$, $p=0.51$, *independent sample t test*). Hastaların başlangıç PAŞİ'ye göre %75 iyileşme saptandığında uygulanmış olan toplam seans sayıları ($SEANS75$) arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiş (*Independent sample t test*, $p=0.017$) olup tablo 4.3 ve şekil 4.6'de gösterilmektedir.

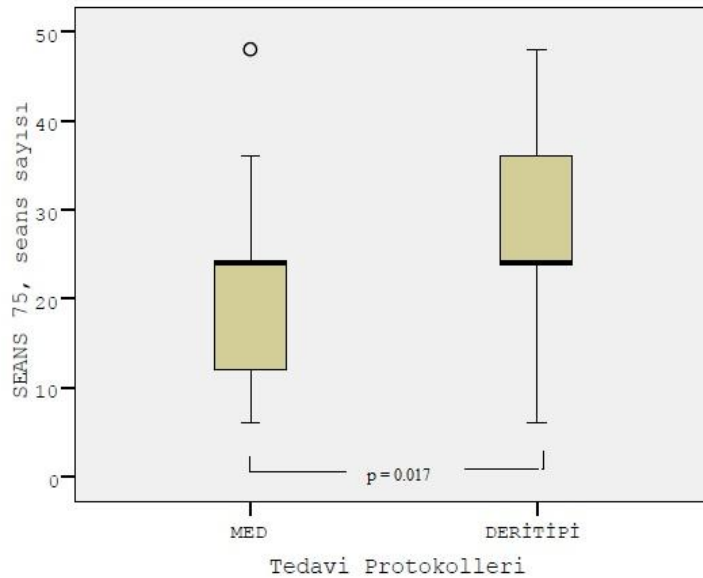
Tablo 4.3. Hasta gruplarında uygulanan DB UVB tedavi protokollerine göre etki, yan etki ve komplikasyon gelişiminin karşılaştırılması

	MED GRUBU	DERİTİPİ GRUBU	P
Total Doz j/cm² (DOZ/PAŞİ90)	49.55±22.43	45.37±22.47	0.51*
DOZ/PAŞİ75 j/cm²	29.16±18.11	36.28±18.65	0.17*
SEANS75	22.00±11.64	29.75±10.53	0.017*
SEANS90	31.11±12.11	35.16±13.55	0.26*
Yan Etki			
Yan etki yok	19	12	0.51 [†]
Yanma,batma,kaşıntı	4	7	
Eritem	2	2	
Bulantı, kusma	0	1	
Yanma, batma, kaşıntı ve eritem	2	2	

Total Doz; PAŞİ skorunda %90 iyileşme sağlanana kadar uygulanan toplam DB UVB dozu, **DOZ/PAŞİ75;** PAŞİ skorunda %75 iyileşme sağlanana kadar uygulanan toplam DB UVB dozu, **SEANS75;** PAŞİ skorunda %75 iyileşme sağlanana kadar uygulanan toplam seans sayısı, **SEANS90;**PAŞİ skorunda %90 iyileşme sağlanana kadar uygulanan toplam seans sayısı.

*Student T Testi, [†] Ki-Kare testi

Veriler ortalama±standart sapma ve sayı olarak gösterilmiştir.

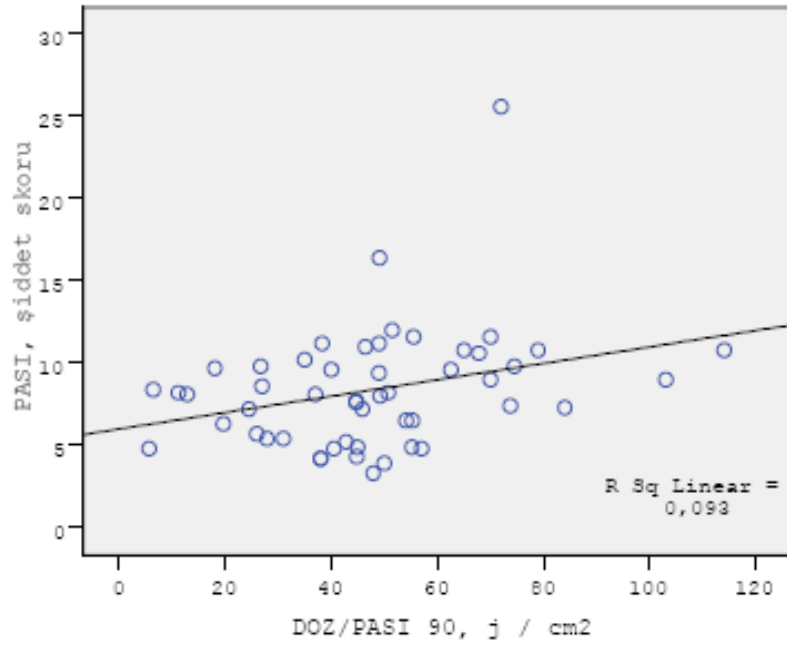


Şekil 4.6. Tedavi protokollerinde PAŞİ 75 sağlandığındaki toplam seans sayılarının *boxplot* ile gösterimi

Tedavi protokollerinde PAŞİ 75 sağlandığındaki toplam seans sayıları deri tipi grubunda daha yüksek olarak saptandı.

DB UVB tedavisi sonrası gelişen yan etkiler açısından iki grup arasında fark saptanmadı (MED ve deri tipi gruplarında $p=0.51$, Ki-Kare, tablo 4.3).

Hastaların PAŞİ değerleriyle total dozları arasında orta seviyeli bir ilişki olduğu saptandı (pearson korelasyon testi, $p=0,029$ ve $r=0,30$, şekil 4.7).



Şekil 4.7. Başlangıç PAŞİ ile PAŞİ 90 sağlandığında maruz kalınan toplam DB UVB dozları arasındaki ilişki

Başlangıç PAŞİ ile PAŞİ 90 sağlandığında maruz kalınan toplam DB UVB dozları arasındaki orta düzeyde pozitif yönlü bir ilişki saptandı.

5. TARTIŞMA

Psoriasis çeşitli boyutlarda keskin sınırlı, eritemli, skuamli, papül ve plaklar ile karakterize, kronik yineleyici inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Lezyonlar genellikle gümüşü beyaz renkte lameller skuamlarla kaplıdır. Saçlı deri, tırnaklar, ekstremitelerin ekstansör kısımları, umbilikal bölge ve sakrumda yerleşme eğilimindedir. Kaşıntı ve yanma hissi gibi subjektif semptomlar bulunabilir ve ciddi rahatsızlık yaratabilir.

Psoriasisde topikal tedaviler genellikle sınırlı plaklar için uygundur. Yaygın psoriasis için, fototerapi sistemik tedavilerden önce gelen (siklosporin, metotreksat, asitretin) uygun maliyetli ve emniyetli bir seçenektir.

UVB fototerapisi Goeckerman tarafından 1925 yılında kömür katranı ile birlikte kullanılmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda DB UVB fototerapisinin konvansiyonel GB UVB'den daha etkili olduğu gösterilmiş. 1980'li yılların ortalarında ise DB UVB kullanılmaya başlanmış, özellikle psoriasisde etkili ve en sık kullanılan fototerapi yöntemi olmuştur.

Orta şiddette psoriasisli olan hastalarda topikal tedavi yeterli veya uygun olmadığında, sistemik tedavilere geçmeden önce etkili ve emniyetli bir tedavi olan fototerapiden optimal etkinlikte yararlanabilmek ve kümülatif ultraviyole maruziyetini en aza indirebilmek için uygun doz şemalarının geliştirilmesi önemli ve gereklidir. Uygun doz şemalarının geliştirilmesi ise DB UVB fototerapisinden daha etkili yararlanılabileceği ve hastanın emniyetle tedavi edilebilme şansının artıracağı anlamına gelecektir.

Standart olarak uygulanan DB UVB fototerapi protokollerinde, MED her hasta için belirlendikten sonra MED'in %35'i, %50'si veya %70'i ile tedaviye başlanır. Alternatif yöntem de ise DB UVB dozu deri tipine göre belirlenir. Yayınlanmış kitaplar ve literatür verileri tarandığında, deri tipine göre tedavi başlandığında her 6 deri tipi için, aynı deri tipleri karşılaştırıldığında önerilen başlangıç dozlarında; ayrıca başlangıç dozları MED ve deri tipine göre belirlendikten sonra önerilen doz artış şemalarında da farklılıklar olduğu bilinmektedir ⁵⁴. Başlangıç dozları ve doz artışları fototoksik yan etkileri en aza indirmeli ve aynı zamanda etkili bir tedavi

sağlamalıdır. Bu nedenle önerilen DB UVB dozlarındaki bu farklılıkları açıklamaya ve protokollerde görüş birliği sağlamaya yönelik araştırmalar yapılması önemlidir.

Düşük kümülatif UVB dozu, minimum seans sayısı ve en az yan etki ile psoriasis lezyonlarında silinme sağlayan fototerapi protokolü, ideal fototerapi protokolüdür. DB UVB fototerapisinde başlangıç dozunun, uygulanan fototerapi sıklığının, doz artış oranının ve maksimum dozun ne olacağı tartışılmaya devam edilmektedir, fakat henüz kesinleşmiş optimal doz şemaları bulunmamaktadır.

Yapılan bir çalışmada 1970'den itibaren İngilizce literatürler taranarak; UCSF protokolü, Zanolli ve Feldman'ın (Phototherapy Treatment Protocols for Psoriasis and Other Phototherapy-responsive Dermatoses. 2004), Morison'un (Phototherapy and Photochemotherapy for Skin Disease 2005) kitaplarında önerdikleri protokollerde, her 6 deri için başlangıç dozları karşılaştırıldığında başlangıç dozları arasında belirgin bir fark olduğu görülmüş ve bu farklılığa teknik detaylar ile açıklama getirilmeye çalışılmış⁵⁴. Kitapların yazarları ve UCSF protokolü uygulayıcıları ile iletişim kurulduğunda, önerilen başlangıç dozlarının merkezlerdeki ortalama MED değerlerine bağlı olarak önerildiği bilgisine ulaşılmış. Bu çalışmada da Türk popülasyonuna en uygun olduğu düşünülen Zanolli ve Feldman'ın önerdiği başlangıç dozları ve doz artışları karşılaştırılan iki protokolden biri olan deri tipi protokolü olarak hastalara uygulanmıştır.

Hofer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 11 psoriasis vulgarisli hastada iki farklı DB UVB fototerapi rejiminin etkinliği karşılaştırılmış. 11 hastanın bir vücut yarısına MED'in %70'i (yakın eritemojenik doz) dozunda DB UVB, bir vücut yarısına MED'in %35'i (uzak eritematojenik doz) dozunda DB UVB fototerapisi başlanmış⁵³. Artışlar MED'in %40 dozunda olmuş, hafif eritem olursa artış MED'in %20 dozunda olmuş, belirgin eritem olursa artış yapılmamış, eritem çok yoğun olursa doz atlanmış ve tedaviye MED'in %20'si dozunda başlanmış. PAŞİ skoru kullanılarak yapılan değerlendirmede MED'in %70 dozu ile tedaviye başlan psoriasis vulgarisli hastalar, MED'in %35 dozu ile tedaviye başlanan psoriasis vulgarisli hastalarla ile

karşılaştırıldığında lezyonlarda silinme daha hızlı olmuş fakat iki grupta etkinlik aynı bulunmuş. Bununla birlikte MED'in %35 dozu ile tedaviye başlanan grupta uygulanan seans sayısı daha fazla, kümülatif UVB dozu daha az ve daha az karsinogenik bulunmuş. MED'in %35 dozu ile tedaviye başlanan grupta total ortalama DB UVB dozu 9,1 j/cm² ve PAŞİ 75 16 haftada sağlanmış. MED'in %70 dozu ile tedaviye başlanan grupta total doz 14j/cm² bulunmuş ve PAŞİ 75 12 haftada sağlanmış. Çalışmanın sonunda ortalama tedavi seansları açısından istatistiksel olarak fark bulunmuş. MED'in %35 dozu ile tedaviye başlanan grupta total ortalama DB UVB dozu daha az olmasına rağmen, her iki grup arasındaki ortalama kümülatif dozlar açısından istatistiksel fark bulunmamış. Buna rağmen yazarlar ortalama kümülatif dozların sayısal olarak daha düşük olduğu %35 MED tedavi protokolünü daha az karsinogenik bulmuşlar. Hasta sayısının azlığı ve yakın eritematojenik dozlar kullanılmasına rağmen yan etkiler hakkında bilgi verilmemesi çalışmanın kısıtlamaları olarak değerlendirilebilir.

Kleinpenning ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 109 psoriasis vulgarisli hastada düşük doz ve yüksek doz tedavi protokolleri karşılaştırılmış⁶⁵. Yüksek doz grubu 55 hastadan oluşmuş, başlangıç dozu MED'in %70'i ve artışlar %40 olarak belirlenmiş. Düşük doz grubu 54 hastadan oluşmuş, başlangıç dozu MED'in %35'i ve artışlar %20 olarak belirlenmiş. Haftada 3 seans tedavi yapılmış. Yüksek doz rejiminde ortalama kümülatif doz 42.5 j/cm² ve ortalama seans 20.6, düşük doz rejiminde ortalama kümülatif doz 36.7 j/cm² ortalama seans 24.1 bulunmuş. İki grup arasında kümülatif dozlar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen, yüksek doz grubunda eritem oluşumu nedeniyle protokolde düzeltme yapılma sayısı istatistiksel olarak daha fazla bulunmuş. İki grup karşılaştırıldığında tedaviye yanıt alınan hasta sayısında anlamlı farklılık bulunmamış. (PAŞİ'de %90 azalma) Yüksek doz grubu ile düşük doz grubu seans sayıları karşılaştırıldığında yüksek doz grubunda seans sayısı anlamlı olarak düşük saptanmış. Uzun dönem takiplerde (tedavi bitiminden 3 ay sonra) yüksek doz grubunda PAŞİ skorundaki düşüklük anlamlı bulunmuş. Çalışmanın sonunda yazarlar yüksek doz grubunda tedavi seans sayısının

az olması nedeniyle, yüksek doz protokolünün maliyet-etkin olduğuna karar vermişler, hasta ve hastaneye faydalı bulmuşlar.

Kleinpenning ve arkadaşlarının çalışması, Hofer ve arkadaşlarının çalışması ile karşılaştırıldığında iki çalışmada da ortalama kümülatif dozlar açısından fark bulunmaz iken, iki çalışmada da benzer olarak ortalama seans sayıları MED'in %70'i ile tedaviye başlanan gruplarda anlamlı olarak daha az bulunmuş. Çalışmamızda ise PAŞİ75 cevabına ulaşıldığında ortalama tedavi seansı sayısı MED grubunda daha az bulundu ve istatistiksel olarak da anlamlıydı. Çalışmamızda İki grup arasında kümülatif dozlar açısından yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde anlamlı fark yokken, Kleinpenning ve arkadaşlarının çalışmasının aksine çalışmamızda eritem oluşumu açısından iki grup arasında fark bulunmadı. Bu durum Kleinpenning ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek doz grubunda MED'in %70'i ile tedaviye başlanıp artışların ise %40 olmasından kaynaklanmış olabilir.

Serish ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada deri tipi 4/5 olan Hindistanlılarda MED'e yönelik çok sınırlı ve çelişkili veri olduğundan, DB UVB 'de doz şemasını standardize etmek için deri tipi 4 ve 5 olan Hindistanlılarda MED dozu hesaplanmış ⁸⁹. 6 gönüllüde DB UVB için MED 150mj ve 400mj, GB UVB' için MED 10mj ve 35mj arasında dağılmış. Ortalama MED DB UVB için 300mj, GB UVB için 21mj, oran ise 1/15 olarak hesaplanmış. Sonuç olarak DB UVB, GB UVB'ye alternatif olarak sunulmuş, psoralen alınmamasına rağmen fotokemoterapi kadar etkin olabileceği belirtilmiş. Bizim çalışmamızda ise MED'e göre DB UVB tedavisi uygulanan 27 hastada MED değerleri 200 mj/ cm² ile 1400 mj/cm² aralığında değişmekteydi ve ortalama MED 644 mj/cm² idi. Bu çalışmada Türk toplumuna göre daha koyu deri tipine sahip Hindistan toplumunda ortalama MED 300mj bulunmuş, çalışmamız ile karşılaştırıldığında çelişkili olduğunu düşünmekte olmamıza rağmen bu durum çalışmadaki hasta sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Şavk ve arkadaşları 39 gönüllünün yer aldığı çalışmalarında anamnez ile belirlenen deri tipleri ve MED ölçümü ile elde edilen verileri karşılaştırmış. Deri tipi 1 için ortalama MED 390 mj/cm², deri tipi 2 için 730 mj/cm², deri tipi 3

için 810 mj/cm², deri tipi 4 için 870 mj/cm² bulunmuş. Her deri tipi için hesaplanan ortalama MED değerleri arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamış. Sonuç olarak yazarlar fototest ile hesaplanan MED ölçümünün, sorgulama ile belirlenen deri tipi ile karşılaştırıldığında bireysel ışın duyarlılığını saptamada daha uygun olacağı kararına varmış.⁹⁰

Youn ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 40 psoriasis vulgarisli hastada DB UVB ile 200 ile 1500 mj/cm² arasında değişen dozlarda ışınlama yapılarak MED hesaplanmış⁹¹. Her bir deri tipi için (tip3, tip4, tip5) median MED dozu hesaplanmış, deri tiplerinin median MED'leri birbirleri ile karşılaştırıldığında P<0,05 bulunarak deri tiplerinin MED'leri birbirlerinden istatistiksel olarak farklı bulunmuş. Çalışmada deri tipi MED dozu ile ilişkili bulunarak, deri tipinin de DB UVB fototerapi tedavisinde hassasiyeti belirlemede yararlı olduğu gösterilmiş. Çalışmanın sonunda ise deri tipinin kutanöz DB UVB yanıtının iyi bir göstergesi olduğu sonucuna varılmasına rağmen, yeni veriler ile bu bulgu daha fazla desteklenene kadar DB UVB tedavisi öncesi fototest yapılması önerilmiş.

Youn ve arkadaşları MED ve deri tipi dozunu ilişkili bulmuş olmalarına rağmen DB UVB fototerapisi öncesi fototest yapılmasını önermişler. Fakat MED hesaplanması zaman alıcı olması yanında zahmetli bir yöntemdir, aynı zamanda psoriasis lezyonlarının çok yaygın olduğu hastalarda sağlam deri alanları bulunmadığından MED hesaplanması her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle bu güne kadar fototerapi protokollerinin belirlenmesi için deri tipine göre başlangıç dozlarını belirlenmeye yönelik çalışmalar da yapılmıştır^{92, 93}. Fakat bu çalışmalarda Serish ve arkadaşlarının çalışmasının aksine deri tipi 4 ve 5 olan olgularda beklenildiği gibi ortalama MED 600-1100 mj/cm² aralığında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da Youn ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde MED ve deri tipleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. MED ve deri tipi arasında ilişki olduğunun çalışmalar ile desteklenmesi ve MED hesaplanmasının belirtilen dezavantajları nedeniyle, çalışmamızda deri tipine göre belirlen başlangıç dozları karşılaştırma yapılan protokollerden bir tanesi olmuştur.

Halasz'ın yaptığı bir çalışmada toplam 27 DB UVB kürü alan 20 psoriasis vulgarisli olguda deri tipine göre belirlenmiş sabit doz başlangıçları ve sabit doz artışları ile verilen DB UVB fototerapi sonuçları ve yan etkiler değerlendirilmiş⁶⁷. Başlangıç dozu deri tipine göre 180-400 mJ/cm² arasında değişirken, deri tipine göre sabit doz artışları 30-150 mJ/cm² arasındaymış. (Tablo 5.1) Olguların 5'i fototerapi ile aynı zamanda düşük doz etretinat alıyormuş. Haftada ortalama >2.5 seans tedavi sağlanan 13 tedavi kürünün 8'inde (%62), haftada 2-2,5 seans tedavi sağlanan 8 tedavi kürünün 4'ünde (%50), haftada <2 seans tedavi sağlanan 6 kürün 1'inde (%17) tam veya tama yakın temizlenme görülmüş. Olguların %50'si (20 olgunun 10'u) 24-30 tedavi seansında temizlenmiş. Toplam 588 tedavi seansının 13'ünde (%2.2) hafif eritem, görülürken, sadece 1 seansda şiddetli eritem görülmüş. Çalışmanın sonunda yazar konservatif sabit doz artış rejimi kullanıldığında ciddi eritem riski azalırken, psoriasis lezyonlarının silinebileceği sonucuna varmış ve hastaların fototerapi seanslarına haftada 3 seans katıldığında tedavi sonuçların daha da iyi olacağını belirtmiş.

Tablo 5.1. Deri tipine göre başlangıç ve artış dozları (mJ/cm²)

Deri tipi	Başlangıç dozları	Artış dozları aralığı
Tip 1	*	10-20*
Tip 2	180-240	30-40
Tip 3	240-280	60-70
Tip 4	280-320	90-100
Tip 5	280-400	120-130
Tip 6	280-400	150-160

* Klinik deneyim yok

Halatsz'ın çalışmasında tedavi grubu içinde tedavi sonuçlarını etkileyecek düşük doz retinoid alan hastaların olması ve tüm olguların haftada aldığı seans sayılarının aynı olmaması gibi kısıtlamalar olmasına rağmen deri tipine göre sabit doz başlangıçları ve artışlarının olduğu tedavi protokolünün sonuçlarının değerlendirildiği nadir çalışmalardandı.

Kundakçı ve arkadaşlarının çalışması da psoriasis vulgarisli hastalarda deri tipine göre DB UVB tedavisinin değerlendirildiği ender çalışmalardan. Çalışmada haftada 3 seans DB UVB tedavisi alan 30 hastada PAŞİ skorunda %70 azalma sağlanana kadar tedaviye devam edilmiş. Sonrasında hastalara 8 ay süre ile idame tedavisi verilmiş. 4 olguda 2 ay sonunda, 12 hastada 3 ay sonunda lezyonlarda tam temizlenme görülmüş. 8 olguda ise idame tedavisi süresinde nüks gözlenmiş.⁹⁴

Daha önce yayınlanan çalışmaların çoğunda DB UVB fototerapi protokolleri karşılaştırılırken başlangıç dozu, tedavi sıklığı ve doz artışları gibi sadece bir değişken faktör kullanılarak karşılaştırma yapılmış⁹⁵. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda DB UVB fototerapi protokolleri karşılaştırılırken iki değişken faktör kullanılmaktadır⁶⁵. Literatür tarandığında psoriasis tedavisinde deri tipine göre DB UVB fototerapisi ile ilgili yapılmış yayınların ise çok az olduğu görüldü⁶⁷. MED ve deri tipine göre tedavi protokollerinin karşılaştırıldığı ise sadece bir yayına rastlandı.^{64, 96} MED ve deri tipine göre tedavi protokollerinin karşılaştırıldığı yayında ise sadece bir değişken olan başlangıç dozları karşılaştırılırken, bizim çalışmamızda deri tipine ve MED'e göre başlangıç dozları, aynı zamanda iki farklı doz artış protokolü (iki değişken, başlangıç dozları ve doz artışı) karşılaştırıldı, bu nedenle çalışmamız literatürde bu yönüyle ilk çalışma olmuştur.

MED ve deri tipine göre tedavi protokollerinin karşılaştırıldığı literatürdeki tek çalışma 210 psoriasis vulgarisli hasta üzerinde gerçekleştirilmiş⁹⁶. İlk gruba deri tipine göre belirlenmiş sabit bir doz ile tedaviye başlanırken, ikinci gruba MED'in %70'i dozu ile, üçüncü gruba ise MED'in %50'si dozu ile tedaviye başlanmıştır. Tedavi gruplarının tamamında doz artışları standart bit protokol olan %20- %10 doz artış şemasına göre yapılmış. Çalışmanın sonunda temizlenme olana kadar hastaların aldığı ortalama tedavi sayısında istatistiksel fark saptanmamış. Çalışmanın sonunda deri tipi 1, 2 ve 3 olan olgularda MED ölçümü yapılarak başlangıç dozu verilmesinin, önceden deri tipine göre belirlenmiş sabit dozların başlangıç dozu olarak verilmesi ile karşılaştırıldığında tedavi etkinliğini değiştirmeyeceği sonucuna varılmış. İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına

rağmen çalışmada %50 MED grubunda eritem oranı, %70 MED ve MED'e bağımlı olmayan gruptan sayısal olarak fazla bulunmuş. Bu durum ise yazarlar tarafından bir şans olarak değerlendirilmiş. Fakat bu çalışmada ortalama kümülatif DB UVB dozları hakkında bilgi verilmemiş olması tarafımızdan çalışmanın en büyük kısıtlaması olarak değerlendirildi.

Altiner ve arkadaşları 30 psoriasisli hastada DB UVB fototerapisinde haftalık ve günlük doz artış protokollerini karşılaştırmış⁶⁶. Olguların tamamında tedaviye %70 MED ile başlanmış, doz artışları ise %40 oranında yapılmış. Ortalama MED iki grupta da 300mj/cm² bulunmuş. Olguların tamamı DB UVB fototerapisini haftada 3 gün almış olup olguların 15'inde doz artışları haftada bir yapılırken, kalan 15 olguda doz artışları günlük yapılmış. Çalışmanın sonunda tedavi sonrası ve tedavi süresince 2 grup arasında ortalama PAŞİ skorlarında istatistiksel fark saptanmazken, 10 hafta süren tedavi sonunda günlük doz artışı yapılan grupta ortalama kümülatif dozlar istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmış. Günlük doz artışı yapılan grupta 5 olguda hafif eritem görülürken, haftalık artış yapılan grupta 1 olguda hafif eritem görülmüş. Çalışmanın sonunda yazarlar daha düşük kümülatif dozlarla haftalık doz artış protokolünü, günlük doz artış protokolüne tercih edilebileceği sonucuna varmışlar.

Wainwright ve arkadaşları 20 hastanın bir vücut yarısında %20 doz artışı ve diğer vücut yarısında %40 doz artışı uygulayarak iki protokolü karşılaştırmış⁶⁴. Tedaviye %70 MED ile başlanmış. Düşük doz artışı yapılan grup ve yüksek doz artışı yapılan grupta sırasıyla ortalama kümülatif dozların 16.401mj/cm², 18.246mj/cm² olduğu; düşük doz artışı yapılan grup yüksek doz artışı yapılan grup ile karşılaştırıldığında ise kümülatif dozun anlamlı olarak daha az olduğu, fakat gerekli tedavi seans sayısının anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuş. Vücut yarıları arasında remisyon süreleri (129 gün) açısından istatistiksel fark saptanmamış. Yüksek doz artışı grubu, düşük doz artış grubu ile evre 1 ve evre 2 eritem oluşumu epizodu açısından karşılaştırıldığında yüksek doz artış grubunda eritem oluşum epizodu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Yazarlar düşük doz ve yüksek doz artış grubunda etkinliğin aynı olmasına rağmen, düşük doz artış grubunda

kümülatif doz ve eritem oluşum epizodlarının daha az olması nedeniyle düşük doz artış protokolünü önermişler.

Boztepe ve arkadaşlarının ve yaptığı bir çalışmada deri tipi 2 ve 3 olan 203 psoriasis vulgarisli hastada DB UVB doz artırım protokolleri karşılaştırılmış⁶³. Tedaviye MED %70 dozunda başlanmış, tedavi haftada 3 seans olarak düzenlenmiş. 147 psoriasisli hastada DB UVB doz artırımı %20 protokolü ile, 44 psoriasisli hastada %5-10 doz artırım protokolü ile yapılmış. Tedaviye yanıt alınana kadar ortalama seans sayısı %20 protokolünde 19, %5-10 protokolünde 19,5 bulunmuş. Tedavi yanıtı ve ortalama seans sayısı karşılaştırıldığında 2 grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamış. Ortalama kümülatif doz ise %20 protokolünde anlamlı olarak yüksek bulunmuş. %20 artış protokolünde olguların %92'inde değişen derecelerde eritem görülürken, %5-10 artış protokolünde sadece olguların %39'da eritem görülmüş ve iki grup arasında eritem yanıtı açısından istatistiksel fark bulunmuş..

Wainwright ve Boztepe'nin çalışmalarında tedaviye %70 MED ile başlanmış ve sırasıyla %40 ile %20 doz artışı yapılan gruplarda %20 ile %5-10 doz artışı yapılan gruplara göre ortalama kümülatif doz ve eritem oluşumu anlamlı olarak fazla bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise %50 MED grubunda doz artışları %20 oranında iken, deri tipi grubunda doz artışları 100 mj/cm² olan sabit bir dozdu, iki grup arasında da ortalama kümülatif dozlar ve eritem oluşumu açısından anlamlı bir fark ise bulunmadı.

Kwon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada deri tipi 3, 4 ve 5 olan 119 psoriasisli hastada %20 ve %10 DB UVB artış protokollerinin etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılmış⁹⁷. Haftada 3 seans DB UVB tedavisi düzenlenmiş, başlangıç dozu MED'in %50'si olarak belirlenmiş. 119 hastanın 21'i ise tedaviye yanıt vermemiş, yüksek doz grubunda olguların %81.7'si düşük doz grubunda olguların %83.8' tedaviye yanıt vermiş. Yüksek doz ve düşük doz grubunda sırasıyla tedavi seans ortalamaları 17.2 ve 21.1 bulunurken, kümülatif doz ortalamaları sırasıyla 26.8 j/cm² ve 22.8 j/cm² bulunmuş. Yüksek doz artışı yapılan grupta olguların %52.4'ünde hafif veya orta-şiddetli akut yan etkiler (kaşıntı, irritasyon ve eritem) görülürken, düşük doz artış grubunda olguların %46'sında akut yan etkiler görülmüş. Yüksek doz artış

grubunda seans sayısı anlamlı olarak düşük bulunmuş. İki grup arasında tedaviye yanıt alınana kadar maruz kalınan ortalama kümülatif dozlar ve yan etkiler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış. Çalışma sonucunda yüksek doz artış grubunda grubunda hızlı yanıt alınmış ve yan etki artışı olmadan yüksek etkinlik sağlandığı görüşüne varılmış. Yüksek doz grubunda tedaviye hızlı yanıt alınmasının uzun tedavi sürecinde yorgun düşen hastanın, hasta uyumu ve memnuniyeti açısından önemli olabileceği belirtilmiş.

Kwon ve arkadaşlarının çalışmasında, Wainwright ve Boztepe'nin çalışmalarının aksine ortalama kümülatif dozlar arasında anlamlı bir fark bulunmamış. Ayrıca Kwon ve arkadaşlarının çalışmasında yan etkiler açısından da iki grup arasında fark bulunmamış, Benzer şekilde bizim çalışmamızda da ortalama kümülatif dozlar ve yan etki açısından iki grup arasında fark bulunmadı.

Leenutaphong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada deri tipi 3, 4 ve 5 olan 69 psoriasis vulgarisli hastada MED'in %50'si tedaviye başlanmış, haftada 2 seans ve haftada 4 seans fototerapi alan iki grup protokolü karşılaştırılmış ⁶⁰. Artışlar 2 seansda bir, azalarak %40, %30, %25, %20, %15, %10, %5 ve %0 olarak yapılmış. İki grup lezyonlar silindiğinde PAŞİ skoru, hafta, kümülatif UVB dozu, ve yanıt alınana kadar geçen seans sayısı açısından karşılaştırılmış. 44 hasta haftada 2 seans DB UVB, 25 hasta haftada 4 seans DB UVB almış. 8 hafta sonunda, tedavi bitiminde 2 tedavi protokolü karşılaştırılmış, PAŞİ skorunda ve akut yan etkilerde iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamış. Haftada 4 seans DB UVB alan hastalarda ortalama kümülatif doz 39.7 MED, haftada 2 seans DB UVB alan grupta ortalama kümülatif doz 12.5 MED bulunmuş ve haftada 4 seans tedavi alan grupta kümülatif dozlarda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmış. Haftada 4 seans tedavi alan grup (ortalama seans sayısı: 32) haftada 2 seans tedavi alan grup (ortalama seans sayısı: 16) ile lezyonlarda silinme olduğundaki toplam ortalama seans sayısı açısından karşılaştırıldığında ise anlamlı olarak toplam ortalama seans sayısının fazla olduğu bulunmuş. Haftada 4 seans tedavi alan grupta evre 2 eritem olguların

%13.6'sında gelişirken, 2 seans alan grupta olguların %12'sinde gelişmiş. Akut yan etkiler (eritem) açısından ise iki grup arasında fark bulunmamış. Çalışmanın sonunda haftada 4 seans tedavi uygulanması önerilmemiş.

Dawe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada psoriasis tedavisinde haftada 3 ve 5 seans DB UVB uygulama protokolleri karşılaştırılmış. Tedaviye MED'in %70'i ile başlanmış, doz artışları ise eritem oluşumuna bağlı olarak en yüksek %20 olacak şekilde belirlenmiş. Çalışmaya katılan deri tipi 1,2 ve 3 olan 21 hastanın 16'sında tedaviye yanıt alınmış. Haftada 5 seans tedavi alan vücut yarısı, 3 seans tedavi alan vücut yarısı ile karşılaştırıldığında ortalama kümülatif dozlar ve toplam seans sayısı anlamlı olarak fazla bulunurken, tedavi süresi ise anlamlı olarak daha az bulunmuş. Hatada 5 seans tedavi alan vücut yarısı, haftada 3 seans tedavi alan vücut yarısı ile karşılaştırıldığında akut yan etkiler anlamlı olarak fazla görülürken, remisyon süreleri arasında fark bulunmamış. Çalışma sonunda araştırmacılar haftada 5 seans tedavi uygulamasının kullanılmasını önermemişler.⁶¹

Cameron ve arkadaşları haftada 2 seans ve haftada 3 seans tedavi protokollerini karşılaştırmış⁵⁷. Tedaviye %70 MED ile başlanmış ve doz artışları %20 oranında yapılmış. Haftada 2 seans tedavi alan gruptaki 58 olgunun 40'ında, haftada 3 seans tedavi alan gruptaki 55 olgunun 40'ında temizlenme olmuş. Çalışmaya deri tipi 1,2 ve 3 olan 113 hasta katılmış. İki grup arasında temizlenme olana kadar ortalama tedavi seansları ve ortalama kümülatif DB UVB dozları açısından fark bulunmamış. Tedavi süresi haftada 3 seans alan grupta istatistiksel olarak daha kısa bulunmuş. İki grup arasında hastalık relaps süresi açısından anlamlı fark bulunmamış. İki grup arasında 1. ve 3. derece eritem oluşumu açısından anlamlı fark saptanmazken 2. derece eritem oluşumu haftada 3 seans tedavi alan grupta fazla bulunmuş. Çalışmanın sonunda yazarlar haftada 3 seans tedavi protokolünü önermişler.

Hallaji ve arkadaşları 2010'da yayınladıkları çalışmalarında Dawe ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde haftada 3 ve haftada 5 seans tedavi protokollerini karşılaştırmış⁹⁸. Tedaviye sabit bir doz 75mj/cm² ile başlanmış, doz artışları ise %20 oranında yapılmış. Psoriasisli 65 olgunun yer aldığı çalışmada haftada 3 seans tedavi alan grupta olguların %78'inde,

haftada 5 seans tedavi alan olguların %68'inde lezyonlarda silinme olmuş. Çalışma sonunda iki grup arasında ortalama tedavi seans sayısı, kümülatif dozlar ve yan etkiler açısından (eritem) fark bulunmamış. Haftada 5 seans tedavi alan grupta tedavi süresi anlamlı olarak daha kısa bulunmuş. Buna rağmen yazarlar Dawe ve arkadaşlarının çalışmasını da göz önünde bulundurarak haftada 3 seans tedavi protokolünü önermişler ve bazı özel hasta gruplarında hafta 5 seans kullanılabileceğini belirtmişler. Hallaji ve arkadaşları çalışma sonuçlarının Dawe ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olmasının nedenini farklı tedavi rejimi ve populasyonun farklı olmasına bağlamışlar

Dawe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın aksine Hallaji ve arkadaşları haftada 5 seans alan grup ile haftada 3 seans tedavi alan grup arasında ortalama kümülatif dozlar, seans sayıları ve yan etkiler açısından fark bulunmamış. Her iki çalışmada da haftada 5 seans tedavi alan grupta iyileşme anlamlı olarak daha hızlı olmuş.

Cameron, Hallaji ve Dawe'nin çalışmaları değerlendirildiğinde psoriasis tedavisinde DB UVB uygulamasının haftada 2 seans, 4 seans ve 5 seans şeklinde uygulanması önerilmemiş. Bizde çalışmamızda Cameron, Hallaji ve Dawe'nin çalışmalarının sonuçlarına uygun olarak iki tedavi grubunda da haftada 3 seans DB UVB fototerapisi uyguladık.

Çalışmamızın sonucunda bulgularımız psoriasis vulgarisli hastalarda MED hesaplanarak başlangıç dozunun belirlendiği, artışların ise bir önceki dozun %20'si olduğu protokol ile; deri tipine göre belirlenmiş başlangıç sabit dozları ve sabit doz artışlarının olduğu protokol arsında etkinlik, ortalama kümülatif dozlar ve ortalama tedavi seans sayısı açısından anlamlı fark olmadığını desteklemektedir. Çalışmamız sonucunda MED hesaplanarak başlangıç dozunun belirlendiği, artışların ise bir önceki dozun %20'si olduğu protokolde PAŞİ75 cevabına daha hızlı ulaşıldığı görülmüştür. Bu durum artışların sabit bir dozda değil de bir önceki artışa göre daha yüksek dozda artış olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Bu hızlı PAŞİ 75 cevabının PAŞİ 90 cevabına ulaşıldığında eşitlenmesi ise gözlemlerimize göre ekstremitelerin tedaviye daha geç yanıt vermiş olmasından

kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın sonuçları daha önce MED ve deri tipine göre belirlenmiş tedavi protokollerinin karşılaştırıldığı çalışmada gösterilen bulguları destekler nitelikte olmuştur⁹⁶. Çalışmamızda ortalama kümülatif dozları açısından anlamlı fark bulunmadığının gösterilmesi ve bu konuda bilgi verilmesi, çalışmamızın bahsedilen çalışmaya üstünlüğünü ortaya koymaktadır. Sonuç olarak MED'e göre ve deri tipine göre tedavi protokollerinin birbirlerine tedavi etkinliği, seans sayısı, kümülatif doz ve yan etkiler açısından üstünlükleri olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle tedavi başlangıcında hızlı yanıt elde edilmek istendiğinde hastaya özel MED tedavi protokolü seçilebilirken; yaygın lezyonları olan ve zaman, ortam şartlarının yeterli olmadığı durumlarda hastaya özel deri tipi protokolünün kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

1. MED grubundaki hastaların deri tiplerinin ortalama MED dozları arasında istatistiksel fark saptandı. Deri tipi koyulaştıkça MED dozunun da yüksek olduğu gözlemlendi.
2. Gruplar arasında başlangıç PAŞİ'ye göre %75 iyileşme saptanan DB UVB dozu (DOZ/PAŞİ75), başlangıç PAŞİ'ye göre %90 iyileşme saptandığında uygulanmış olan toplam seans sayısı (SEANS90) ve başlangıç PAŞİ'ye göre %90 iyileşme saptandığında hastalara verilen toplam DB UVB dozu (Total Doz=DOZ/PAŞİ90) açısından istatistiksel bir fark saptanmadı.
3. Hastaların başlangıç PAŞİ'ye göre %75 iyileşme saptandığında uygulanmış olan toplam seans sayıları (SEANS75) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. Sonuç olarak MED grubundaki olgular PAŞİ75'e daha hızlı ulaşarak tedaviye daha hızlı yanıt verdi.
4. DB UVB fototerapisi sonrası gelişen yan etkiler (yanma-batma-kaşıntı, eritem, bulantı-kusma) açısından iki grup arasında fark saptanmadı.
5. Hastaların başlangıç PAŞİ değerleriyle, tedavi bitiminde ortalama maruz kalınan kümülatif DB UVB dozları arasında orta seviyeli bir ilişki olduğu saptandı.

Çalışmamızda psoriasis hastalarında iki farklı tedavi protokolü karşılaştırılmıştır. Deri tipi protokolünde başlangıç dozu ve artış dozları deri tipine göre belirlenmiş sabit dozlarda iken, MED protokolünde başlangıç dozu MED'in %50'si, artış dozları ise bir önceki dozun %20'siydi. Her tedavi protokolü için PAŞİ75 ve PAŞİ90 sağlandığında maruz kalınan kümülatif DB UVB dozları, toplam tedavi seans sayıları ve oluşabilecek yan etkileri karşılaştırdık; en az yan etki ve kümülatif doz ile en etkin tedavi sağlayan protokolü belirlemeye çalıştık. Çalışmamız sonucunda her iki tedavi protokolünde tedavi etkinliği, kümülatif DB UVB dozları, toplam tedavi seans sayıları ve oluşabilecek yan etkiler açısından anlamlı fark bulmadık. Bu sonuçların DB UVB fototerapisi planlanan psoriasisli hastalarda DB UVB

prokotollerinin seçimi yapılırken etkinlik, kümülfik doz ve seans sayısı, yan etkiler açısından farklı olmayan hastaya, ortama ve zamana özel (uygun), tedavi protokolü seçilebileceğini desteklediğini düşünmekteyiz.

ÖZET

Psoriaziste Dar Bant UVB Fototerapisinde Farklı Doz Şemaları ile Ortaya Çıkan Etkinliğin, Yan Etki Profilinin ve Tam Klinik Cevap İçin Maruz Kalınan UVB Dozunun Karşılaştırılması

Amaç: Psoriazis vulgaris tedavisinde sık olarak kullanılan dar bant UVB (DB UVB) fototerapisinde farklı doz şemalarının klinik cevabı, yan etki profilini, kümülatif UVB maruziyetini ve tedavi süresini nasıl etkilediğine dair sonuç çıkarmak amaçlanmaktadır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Ekim 2010-Haziran 2012 tarihleri arasında takip edilen, 18-70 yaş, 58 psoriazis vulgarisli hasta dahil edilmiştir. DB UVB fototerapisi iki standart protokole göre hastalara verilmiştir. Bir grupta (MED grubu) minimal eritem dozuna göre başlangıç dozu hesaplanarak ilk seansta uygulanmış olup sonraki seanslarda %20'lik doz artışlarına gidilmişken diğer grupta (deri tipi grubu) başlangıç dozları ve doz artışları deri tiplerine göre belirlenmiş sabit dozlarda uygulanmıştır.

Bulgular: MED grubuna 27, deri tipi grubuna ise 24 hasta alınmıştır. Gruplar arasında başlangıç PAŞİ'ne göre %75 iyileşme saptandığında toplam DB UVB dozu, başlangıç PAŞİ'ne göre %90 iyileşme saptandığında uygulanmış olan toplam seans sayıları, hastalara verilen toplam DB UVB dozları açısından iki grup arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır (tüm veriler için $p>0.05$). Ayrıca gruplar arasında yan etki profili açısından da istatistiksel bir fark gözlenmemiştir ($P>0.05$). Hastaların başlangıç PAŞİ'ne göre %75 iyileşme saptandığında uygulanmış olan toplam seans sayıları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (MED ve Deri Tipi Gruplarında sırasıyla $22,00 \pm 11,64$ ve $29,75 \pm 10,53$ $p=0,017$).

Sonuç: Bu çalışmada MED grubundaki hastaların tedaviye daha hızlı yanıt verdiği gözlenmiştir. Toplam DB UVB dozu, toplam tedavi seansı ve yan etki açısından ise bu iki tedavi protokolünün birbirlerine üstünlükleri olmadığı saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: dar bad UVB, deri fototipi, eritem, fototerapi doz şeması, psoriazis

SUMMARY

Comparison of Different Dose Schemes in Narrow Band UVB Phototherapy with Resulting Efficacy, Side Effect Profiles and Dose of UVB Exposed for Full Clinical Response in Psoriasis

Objective: It was aimed to investigate the clinical response resulting with different dose schemes of narrow band UVB (NB UVB) phototherapy which commonly used in treatment of psoriasis vulgaris with side effect profile, cumulative UVB exposure and how duration of therapy was effected.

Material and Method: 58 patients with psoriasis vulgaris followed between October 2010 and June 2012, aged between 18-70 years were included into study. NB UVB phototherapy was performed according to the two different standard protocols. In one group (MED group) initial NB UVB dose calculated according to minimal erythema dose and applied in first session, while 20% dose increase made in the next sessions, in the other group (skin type group), the starting dose and dose increases were determined according to skin types and applied with fixed doses.

Results: 27 patients were included in MED group and 24 patients in skin type group. No statistically significant difference found between the two groups, in terms of total NB UVB dose when 75% improvement detected according to the initial Psoriasis Area Severity Index (PASI), total number of sessions at the time of 90% improvement, according to the initial PASI, total NB UVB dose that have been applied to the patients (for all data $p > 0.05$). In addition, no statistically significant difference between two groups was observed in terms of side effect profile ($p > 0.05$). A statistically significant difference was found between total number of sessions that have been applied when 75% improvement detected according to the baseline PASI (in MED and skin type groups, 22.00 ± 11.64 j / cm² and 29.75 ± 10.53 j / cm² respectively, $p = 0.017$).

Conclusion: In this study, it was observed that patients in the MED group showed a faster response to treatment. These two treatment protocols were not superior to each other in terms of total NB UVB dose, total number of treatment sessions and side effects.

Key words: erythema, narrow band UVB, phototherapy dose schemes, psoriasis, skin photo type

KAYNAKLAR

1. Nast A, Spuls PH, Ormerod AD, Reytan N, Saiag PH, Smith CH, & Rzany B. A critical appraisal of evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris: 'AGREE-ing' on a common base for European evidence-based psoriasis treatment guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 782-787.
2. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Dauden E, Gisondi P, Iversen L, Kemeny L, Lahfa M, Nijsten T, Rantanen T, Reich A, Rosenbach T, Segaert S, Smith C, Talme T, Volc-Platzer B, & Yawalkar N. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011; 303: 1-10.
3. Gambichler T, Breuckmann F, Boms S, Altmeyer P, & Kreuter A. Narrowband UVB phototherapy in skin conditions beyond psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 660-670.
4. Krutmann J, Hönigsmann H, Elmetts CA, Bergstresser PR. (2001). Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods. In *Photo(chemo)therapy for Psoriasis* (ed. H. Hönigsmann, A. Tanew, T. Ruzicka, W.L. Morison), pp. 71-92. Springer: Berlin.
5. Ferahbaş A. Fototerapi uygulama şekilleri ve protokolleri. *Turkderm.* 2010; 44: 67-72.
6. Monteleone G, Pallone F, MacDonald TT, Chimenti S, & Costanzo A. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches. *Clin Sci (Lond)* 2011; 120: 1-11.

7. Kundakci N, Oskay T, Olmez U, Tutkak H, & Gurgey E. Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age at onset. *Int J Dermatol* 2002; 41: 345-348.
8. Gudjonsson JE & Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol* 2007; 25: 535-546.
9. Laws PM & Young HS. Topical treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1999-2009.
10. Naldi L & Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 510-518.
11. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, & Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 643-659.
12. Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 321-325.
13. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, Koza J, Muller S, Orzechowski HD, Rosumeck S, Schmid-Ott G, Weberschock T, & Rzany B. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10 Suppl 2: S1-95.
14. Fry L & Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007; 25: 606-615.
15. Griffiths CE & Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263-271.

16. Brasie RA. Psoriazisde dermatopatolojik özellikler. Türkiye klinikleri J Int Med. 2005; 1: 16-21
17. Myers WA, Gottlieb AB, & Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. Clin Dermatol 2006; 24: 438-447.
18. Langley RG, Krueger GG, & Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis 2005; 64 Suppl 2: ii18-23; discussion ii24-15.
19. de Rie MA, Goedkoop AY, & Bos JD. Overview of psoriasis. Dermatol Ther 2004; 17: 341-349.
20. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, Van Voorhees AS, Elmets CA, Leonardi CL, Beutner KR, Bhushan R, & Menter A. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. J Am Acad Dermatol 2008; 58: 851-864.
21. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, & Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. Arch Dermatol 2009; 145: 379-382.
22. Patel RV, Shelling ML, Prodanovich S, Federman DG, & Kirsner RS. Psoriasis and vascular disease-risk factors and outcomes: a systematic review of the literature. J Gen Intern Med 2011; 26: 1036-1049.
23. Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, Crane MM, Balkrishnan R, Fleischer AB, Jr., & Feldman SR. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. J Dermatolog Treat 2005; 16: 319-323.

24. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, Korver G, Krueger GG, Strober BE, & Lebwohl MG. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 1031-1042.
25. Reich K & Mrowietz U. Treatment goals in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 566-574.
26. Fredriksson T & Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157: 238-244.
27. Koo J, Cuffie CA, Tanner DJ, Bressinck R, Cornell RC, DeVillez RL, Edwards L, Breneman DL, Piacquadio DJ, Guzzo CA, & Monroe EW. Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a multicenter study. *Clin Ther* 1998; 20: 283-291.
28. Hughes J & Rustin M. Corticosteroids. *Clin Dermatol* 1997; 15: 715-721.
29. du Vivier A & Stoughton RB. Tachyphylaxis to the action of topically applied corticosteroids. *Arch Dermatol* 1975; 111: 581-583.
30. Katz HI, Prawer SE, Medansky RS, Krueger GG, Mooney JJ, Jones ML, & Samson CR. Intermittent corticosteroid maintenance treatment of psoriasis: a double-blind multicenter trial of augmented betamethasone dipropionate ointment in a pulse dose treatment regimen. *Dermatologica* 1991; 183: 269-274.
31. Lebwohl M, Ting PT, & Koo JY. Psoriasis treatment: traditional therapy. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2: ii83-86.
32. Lebwohl M & Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487-498; quiz 499-502.

33. Jensen AM, Llado MB, Skov L, Hansen ER, Larsen JK, & Baadsgaard O. Calcipotriol inhibits the proliferation of hyperproliferative CD29 positive keratinocytes in psoriatic epidermis in the absence of an effect on the function and number of antigen-presenting cells. *Br J Dermatol* 1998; 139: 984-991.
34. Mason J, Mason AR, & Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002; 146: 351-364.
35. Speight EL & Farr PM. Calcipotriol improves the response of psoriasis to PUVA. *Br J Dermatol* 1994; 130: 79-82.
36. Lebwohl MG, Breneman DL, Goffe BS, Grossman JR, Ling MR, Milbauer J, Pincus SH, Sibbald RG, Swinyer LJ, Weinstein GD, Lew-Kaya DA, Lue JC, Gibson JR, & Sefton J. Tazarotene 0.1%gel plus corticosteroid cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 590-596.
37. Koo JY. Tazarotene in combination with phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: S144-148.
38. Freeman AK, Linowski GJ, Brady C, Lind L, Vanveldhuisen P, Singer G, & Lebwohl M. Tacrolimus ointment for the treatment of psoriasis on the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 564-568.
39. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, & Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 114-135.
40. Lui H. Phototherapy of psoriasis: update with practical pearls. *J Cutan Med Surg* 2002; 6: 17-21.

41. Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S78-86.
42. Ozawa M, Ferenczi K, Kikuchi T, Cardinale I, Austin LM, Coven TR, Burack LH, & Krueger JG. 312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med* 1999; 189: 711-718.
43. Johnson R, Staiano-Coico L, Austin L, Cardinale I, Nabeya-Tsukifuji R, & Krueger JG. PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes. *Photochem Photobiol* 1996; 63: 566-571.
44. Şanlı H, Akay BN. Psoriasisde foto(kemo)terapi. *Türkderm.* 2010;44:91-96.
45. Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, Fitzpatrick TB, & Bleich HL. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. 1977. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 153S; discussion 154S-156S.
46. Koo J & Lebwohl M. Duration of remission of psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 51-59.
47. Stern RS & Lange R. Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. *J Invest Dermatol* 1988; 91: 120-124.
48. Stern RS, Nichols KT, & Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med* 1997; 336: 1041-1045.
49. Dogra S & De D. Narrowband ultraviolet B in the treatment of psoriasis: the journey so far! *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; 76: 652-661.

50. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R, Keogh M, Ozawa M, & Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1514-1522.
51. Tanew A, Radakovic-Fijan S, Schemper M, & Honigsmann H. Narrowband UV-B phototherapy vs photochemotherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis: a paired comparison study. *Arch Dermatol* 1999; 135: 519-524.
52. Ibbotson SH, Bilsland D, Cox NH, Dawe RS, Diffey B, Edwards C, Farr PM, Ferguson J, Hart G, Hawk J, Lloyd J, Martin C, Moseley H, McKenna K, Rhodes LE, & Taylor DK. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004; 151: 283-297.
53. Hofer A, Fink-Puches R, Kerl H, & Wolf P. Comparison of phototherapy with near vs. far erythemogenic doses of narrow-band ultraviolet B in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 138: 96-100.
54. Haddican MM, Bhutani T, McClelland PB, & Koo JY. Why are there significant differences in published narrowband ultraviolet B dosimetry recommendations? The need for national standardization of phototherapy treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 411-414.
55. Zanolli MD, Feldman SR, Clark AR, Fleischer AB.(2000). Phototherapy treatment protocols for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses. In *Psoriasis Narrow Band Ultraviolet B (NBUVB) Phototherapy by Skin Type*, pp. 17-20. The Pathenon Publishing Group: New York.
56. Morison WL. (2005). In *UVB Phototherapy*, pp. 123-140. Phototherapy and photochemotherapy for skin disease. Taylor and Francis Group: Boca Raton (FL).

57. Cameron H, Dawe RS, Yule S, Murphy J, Ibbotson SH, & Ferguson J. A randomized, observer-blinded trial of twice vs. three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 973-978.
58. Zanolli M. Phototherapy arsenal in the treatment of psoriasis. *Dermatol Clin* 2004; 22: 397-406, viii.
59. Karrer S, Eholzer C, Ackermann G, Landthaler M, & Szeimies RM. Phototherapy of psoriasis: comparative experience of different phototherapeutic approaches. *Dermatology* 2001; 202: 108-115.
60. Leenutaphong V, Nimkulrat P, & Sudtim S. Comparison of phototherapy two times and four times a week with low doses of narrow-band ultraviolet B in Asian patients with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16: 202-206.
61. Dawe RS, Wainwright NJ, Cameron H, & Ferguson J. Narrow-band (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis: three times or five times weekly treatment? *Br J Dermatol* 1998; 138: 833-839.
62. Honigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 343-350.
63. Boztepe G, Akinci H, Sahin S, Karaduman A, Evans SE, Erkin G, Atakan N, Akan T, & Kolemen F. In search of an optimum dose escalation for narrowband UVB phototherapy: is it time to quit 20% increments? *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 269-271.
64. Wainwright NJ, Dawe RS, & Ferguson J. Narrowband ultraviolet B (TL-01) phototherapy for psoriasis: which incremental regimen? *Br J Dermatol* 1998; 139: 410-414.

65. Kleinpenning MM, Smits T, Boezeman J, van de Kerkhof PC, Evers AW, & Gerritsen MJ. Narrowband ultraviolet B therapy in psoriasis: randomized double-blind comparison of high-dose and low-dose irradiation regimens. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1351-1356.
66. Altiner DD, Ilknur T, Fetil E, Gunes AT, & Ozkan S. Comparison of weekly and daily incremental protocols of narrowband ultraviolet B phototherapy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1076-1080.
67. Halasz CL. Narrowband UVB phototherapy for psoriasis: results with fixed increments by skin type (as opposed to percentage increments). *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15: 81-84.
68. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, & Krueger JG. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995; 1: 442-447.
69. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, & Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 824-837.
70. Duhra P. Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 466-469.
71. Roenigk HH, Jr., Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, & Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 478-485.
72. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, & Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the

- management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 451-485.
73. Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: S22-24.
74. Tanew A, Guggenbichler A, Honigsmann H, Geiger JM, & Fritsch P. Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: a randomized, double-blind comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 682-684.
75. Lam J, Polifka JE, & Dohil MA. Safety of dermatologic drugs used in pregnant patients with psoriasis and other inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 295-315.
76. Gottlieb AB, Grossman RM, Khandke L, Carter DM, Sehgal PB, Fu SM, Granelli-Piperno A, Rivas M, Barazani L, & Krueger JG. Studies of the effect of cyclosporine in psoriasis in vivo: combined effects on activated T lymphocytes and epidermal regenerative maturation. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 302-309.
77. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC, Johnston A, Katsambas A, Lison AE, Naeyaert JM, Nakagawa H, Paul C, & Vanaclocha F. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004; 150 Suppl 67: 11-23.
78. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, Lebwohl M, Koo JY, Elmets CA, Korman NJ, Beutner KR, & Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 826-850.

79. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, Gaspari AA, Ling M, Weinstein GD, Nayak A, Gordon KB, & Zitnik R. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1627-1632; discussion 1632.
80. Gordon K, Korman N, Frankel E, Wang H, Jahreis A, Zitnik R, & Chang T. Efficacy of etanercept in an integrated multistudy database of patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S101-111.
81. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, & Gottlieb AB. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2014-2022.
82. Gottlieb AB, Masud S, Ramamurthi R, Abdulghani A, Romano P, Chaudhari U, Dooley LT, Fasanmade AA, & Wagner CL. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 68-75.
83. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, Bala M, Marano CW, & Menter A. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 534-542.
84. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, & Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1842-1847.
85. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, Heffernan M, Miller B, Hamlin R, Lim L, Zhong J, Hoffman R, & Okun MM. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 598-606.

86. Patel T & Gordon KB. Adalimumab: efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther* 2004; 17: 427-431.
87. Bissonnette R, Bolduc C, Poulin Y, Guenther L, Lynde CW, & Maari C. Efficacy and safety of adalimumab in patients with plaque psoriasis who have shown an unsatisfactory response to etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 228-234.
88. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988; 124: 869-871.
89. Srinivas CR. Minimal erythema dose (Med) to narrow band ultraviolet-B (NB-UVB) broad band ultraviolet-B (BB-UVB)--a pilot study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2002; 68: 63-64.
90. Şavk E, Karaman G, Şendur N, Başar H. Dar bant UVB ile saptanan minimal eritem dozu ile deri fototipi ilişkisinin araştırılması. *T Klin Dermatoloji*. 2001;11:88-93.
91. Youn JI, Park JY, Jo SJ, Rim JH, & Choe YB. Assessment of the usefulness of skin phototype and skin color as the parameter of cutaneous narrow band UVB sensitivity in psoriasis patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19: 261-264.
92. Pai GS, Vinod V, & Krishna V. Med estimation for narrow band UV-B on type IV and type V skin in India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2002; 68: 140-141.
93. Tejasvi T, Sharma VK, & Kaur J. Determination of minimal erythema dose for narrow band-ultraviolet B radiation in north Indian patients: comparison of visual and Dermaspectrometer readings. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 97-99.

94. Kundakcı N, Türsen Ü, P Ekmekçi, Boyvat A, Gürgey E. Narrowband UVB (311 nm) phototherapy of psoriasis: preliminary results. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 2000; 14 (Suppl 1): 233.
95. Dawe RS. Comparing narrowband ultraviolet B treatment regimens for psoriasis. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1215-1216.
96. Dawe RS, Cameron HM, Yule S, Ibbotson SH, Moseley HH, & Ferguson J. A randomized comparison of methods of selecting narrowband UV-B starting dose to treat chronic psoriasis. *Arch Dermatol* 2011; 147: 168-174.
97. Kwon IH, Woo SM, Choi JW, & Youn JI. A retrospective review of 20%vs. 10%incremental narrowband UVB regimens to treat psoriasis in skin phototypes III-V Koreans. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009; 25: 124-127.
98. Hallaji Z, Barzegari M, Balighi K, Mansoori P, & Taheri A. A comparison of three times vs. five times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010; 26: 10-15.