



**T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANA BİLİMDALI**

**RUTİN OLARAK dbUVB FOTOTERAPİSİ ALMAKTA OLAN PSORİASİS
VULGARİS HASTALARINDA SERUM 25(OH) D VİTAMİNİ SEVİYESİ
VE İLGİLİ PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ayşe Gül AYGÜNEŞ
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS
2014**



**T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANA BİLİMDALİ**

**RUTİN OLARAK dbUVB FOTOTERAPİSİ ALMAKTA OLAN PSORİASİS
VULGARİS HASTALARINDA SERUM 25(OH) D VİTAMİNİ SEVİYESİ
VE İLGİLİ PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ayşe Gül AYGÜNEŞ
UZMANLIK TEZİ**

**Prof. Dr. Melih AKYOL
TEZ DANIŞMANI**

**SİVAS
2014**

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

BAŞKAN : Prof.Dr.Sedat ÖZÇELİK

ÜYE : Prof.Dr.Melih AKYOL

ÜYE :Doç.Dr.Hamdi ÖZCAN

Bu tez, 18/09/2014 tarih ve 2014/5 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenmiş ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Okay BULUT

Tıp Fakóltesi Dekanı

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Fakólte kurulunun 10.02.2010 tarih ve 2010/ 1-2 sayılı kararı ile yürürlüğe giren Tıpta Uzmanlık tez yazım kılavuzuna göre yazılmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan ve yetişmemde büyük katkıları bulunan değerli hocalarım; Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sedat ÖZÇELİK, Prof. Dr. Melih AKYOL ve Yrd. Doç. Dr. Sibel Berksoy HAYTA' ya,

Uzmanlık tezimin hazırlanması ve şekillenmesinde yardımcı olan tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Melih Akyol' a,

Asistanlık eğitimim boyunca aynı çalışma ortamını paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, hemşire ve tüm dermatoloji klinik çalışanlarına,

Her zaman olduğu gibi tezimi yazarken de sonsuz desteğini esirgemeyen, kıymetli eşim Utku AYGÜNEŞ' e ve tezimi geri plana atmayı başaran biricik oğlum Murat' a,

Hayatlarını çocuklarına adanmış olan saygıdeğer annem Fatma KÖROĞLU ve babam Mehmet KÖROĞLU' na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Topluluğu (CÜBAP) tarafından T548 proje numarası ile desteklenmiştir.

ÖZET

Amaç: Hipokalseminin psoriasis alevlendirdiğinin bilinmesi ve D vitamini analoglarının psoriasis tedavisinde başarılı olması üzerine psoriasis ve D vitamini ilişkisi hep merak edilmiş ve incelenmiştir. Daha önce yapılan birçok çalışmada psoriasis hastalarında D vitamin eksikliği gösterilmiştir. Ancak fototerapinin D vitamini metabolizması ve inflamatuvar sitokinlere olan etkinliğini geniş çaplı değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Biz bu çalışmada D vitamini ve kalsiyum metabolizmalarının, inflamatuvar sitokinlerin ve daha önce psoriasis araştırmamış olan stronsiyumun birbirleriyle olan ilişkilerini, psoriasis etyopatogenezi üzerindeki rollerini ve fototerapi tedavisinin bunlar üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya sonbahar-kış mevsiminde dar-band UVB fototerapisi verilen 25 psoriasis hastası ve 25 sağlıklı birey alındı. Her iki gruba da haftada üç seans olacak şekilde toplam 12 seans dar-band UVB verildi. Dar-band UVB tedavisinden önce, 6 seans tedavi sonrası, 12 seans tedavi sonrası ve tedavi bitiminden bir ay sonra D vitamini ve kalsiyum metabolizması ile ilişkili parametreler, inflamatuvar sitokinler ve stronsiyum değerlendirildi. Aynı zamanlarda hastalık şiddeti Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PASI) kullanılarak hesaplandı. Bu iki grup istatistiksel yöntemler kullanılarak D vitamini ve kalsiyum metabolizması ile ilişkili parametreler, inflamatuvar sitokinler ve stronsiyum açısından grupların kendi içlerinde ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

Sonuç: Çalışmamızda psoriasisli hastalarda D vitamini ve kalsiyum metabolizmasında değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Fototerapiden en çok etkilenenler ise 25(OH) D vitamini ve PTH düzeyleriydi. IL-6 ve osteopontin gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve stronsiyumun başlangıç seviyeleri psoriasis hastalarında daha yüksek düzeydeydi; ancak bunlar fototerapi sonrasında hastalık şiddetiyle (PASI) korele değişim göstermediler.

Yorum: Çalışmamızda psoriasisli hastalarda D vitamini ve kalsiyum metabolizmasında ve inflamatuvar sitokinlerde değişiklikler olduğu gözlenmiştir; ancak bu değişikliklerin psoriasis sonrası mı geliştiği veya psoriasis mi tetiklediği net değildir. Dar-band UVB tedavisinden en çok etkilenenler 25(OH) D vitamini ve PTH'dur. Psoriasis patogenezinde ve tedaviye yanıtta D vitamini ve PTH'nun rolü önemlidir ve tedaviye dirençli psoriasis olgularında kalsiyum ve D vitamini metabolizması daha ayrıntılı değerlendirilmelidir.

ABSTRACT

Objective: Upon to know that exacerbating effect on psoriasis of hypocalcemia and the success in the treatment of psoriasis with vitamin D analogs, the relationship between vitamin D and psoriasis has always wondered and studied. Previously, many studies have shown vitamin D deficiency in patients with psoriasis. However there is only a few studies which examine the impact of phototherapy on vitamin D metabolism and activity to inflammatory cytokines in a large-scale. In this study, we aim to evaluate vitamin D and calcium metabolism, inflammatory cytokines, and strontium as never studied previously in psoriasis, relationship of each other, the roles on etiopathogenesis of psoriasis and the influence of phototherapy treatment on these parameters.

Materials and Methods: 25 psoriasis patients and 25 healthy individuals receiving narrow-band UVB phototherapy in autumn and winter included the study. Both groups were given narrow-band UVB 3 sessions per week, a total of 12 sessions. The parameters associated Vitamin D metabolism, inflammatory parameters and strontium were evaluated before UVB, after 6-12 sessions and at the end. The severity of disease was calculated using Psoriasis Area Severity Index (PASI) scoring system. These two groups have compared in terms of vitamin D metabolism, inflammatory parameters and strontium both in own groups and each other.

Conclusion: In our study, there has been observed changes in vitamin D and calcium metabolism in patients with psoriasis. 25 (OH) vitamin D and PTH are most affected by narrow-band UVB treatment. Level of proinflammatory cytokines like IL-6, osteopontin and strontium were higher in psoriasis patients, however these parameters didn't perform correlation with seriousness of disease (PASI) after phototherapy.

Comments: In our study, there has been observed changes in vitamin D, calcium metabolism and inflammatory cytokines in patients with psoriasis. But it is not clear whether these changes occurred after the disease or triggered psoriasis. 25 (OH) vitamin D and PTH are most affected by narrow-band UVB treatment. We emphasized the role of vitamin D and PTH in the pathogenesis of psoriasis and response to treatment in our study. It is necessary to study calcium and vitamin D metabolism more carefully in therapy resistant psoriasis cases.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ	ix
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PSORİASİS	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etyoloji	4
2.1.4.1. Genetik Yatkınlık	5
2.1.4.2. Tetikleyici Faktörler	6
2.1.5. Patogeneze	8
2.1.5.1. T hücreleri:	9
2.1.5.2. Antijen sunan hücreler:	9
2.1.5.3. Keratinositler:	9
2.1.5.4. Nötrofiller:	9
2.1.5.5. Endotel hücreleri ve Adezyon molekülleri:	10
2.1.5.6. İmmunopatogeneze:	10
2.1.6. Histopatoloji	11
2.1.7. Klinik	12
2.1.7.1. Psoriasis vulgaris	12
2.1.7.2. Atipik Psoriasis Tipleri	13
2.1.8. Laboratuvar Bulguları	14
2.1.9. Tanı ve Ayırıcı Tanı	14
2.1.9.1. Fenomenler	14
2.1.9.2. Ayırıcı tanı	14
2.1.10. Eşlik eden hastalıklar	15
2.1.11. Klinik Skoring	16

2.1.12. Tedavi	17
2.1.12.1. Topikal Tedavi.....	17
2.1.12.2. Fototerapi.....	20
2.1.12.3. Sistemik Tedavi	21
2.2. D VİTAMİNİ	23
2.2.1. D Vitamini Sentez ve Metabolizması	24
2.2.2. D Vitamini Seviyesini Etkileyen Faktörler	26
2.2.3. D Vitamini Düzeyinin Değerlendirmesi.....	28
2.2.4. D Vitamin Eksikliği Nedenleri.....	29
2.2.5. D Vitamininin Etki Mekanizması	30
2.2.5.1. Kalsiyum metabolizması ile ilgili fonksiyonları	30
2.2.5.2. Kalsiyum metabolizması dışı fonksiyonları	31
2.3. PSORİASİS VE D VİTAMİNİ İLİŞKİSİ	35
2.4. PSORİASİSTE FOTOTERAPİ VE D VİTAMİNİ İLİŞKİSİ.....	38
2.5. OSTEOPONTİN	41
2.6. STRONSYUM	43
III. MATERYAL VE METOD	45
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	45
3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	45
3.3. Çalışma Yöntemi.....	46
3.4. Çalışmada Kullanılan Ölçekler Hakkında Genel Bilgi	47
3.4.1. Beden Kitle İndeksi Değerlendirmesi:	47
3.4.2. Fitzpatrick Cilt Sınıflaması:.....	47
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	48
IV. BULGULAR	49
V. TARTIŞMA.....	60
VI. SONUÇ	70
VII. KAYNAKLAR	71
VIII. EKLER.....	91
8.1. Hasta Bilgi Formu.....	91

KISALTMALAR

AGA:	Antigliadin antikoru
AKŞ:	Açlık kan şekeri
ALP:	Alkalen fosfataz
ALT:	Alanin aminotransferaz
ASH:	Antijen sunan hücreler
AST:	Aspartat aminotransferaz
BKİ:	Beden kitle indeksi
BSA:	Vücut yüzey alanı (Body surface area)
C:	Kompleman
Ca:	Kalsiyum
cAMP:	Siklik adenzin monofosfat (Cyclic adenosine monophosphate)
CD:	Cluster of differentiation
CLA:	Kutanöz lenfosit ilişkili antijen (Cutaneous lymphocyte-associated antigen)
CMIA:	Kemilüminesan mikropartikül enzim immünolojik yöntemi
CYP:	Sitokrom P (Cytochrome P)
DH:	Dendritik hücre
DLQI:	Dermatoloji yaşam kalite indeksi (Dermatology life quality index)
DNA:	Deoksiribonükleik asit (Deoxyribonucleic acid)
7DHC:	7 dehidrokolesterol
25(OH) D vitamini:	25-hidroksi D vitamini
ELİSA:	Enzyme linked immuno sorbent assay
GİS:	Gastrointestinal sistem
GM-CSF:	Granülosit makrofaj-koloni stimulan factor
HDL:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein (High density lipoprotein)
HIV:	İnsan immune yetmezlik virüsü (Human immunodeficiency virus)

HLA: İnsan lökosit antijeni (Human leukocyte antijen)

HPV: Human papilloma virus

ICAM: İntersellüler adezyon molekülü (Intercellular adhesion molecule)

IFN: İnterferon (Interferon)

Ig: İmmünglobülin (Immunoglobulin)

IL: İnterlökin (Interleukin)

Kİ: Kemik iliği

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein (Low density lipoprotein)

LFA: Lenfosit fonksiyon ilişkili antijen (Lymphocyte function associated antigen)

MED: Minimal eritem dozu

MHC: Major histokompatibilite kompleksi (Major histocompatibility complex)

mRNA: Mesajcı ribonükleik asit (Messenger ribonucleic acid)

NK: Doğal öldürücü (Natural killer)

P: Fosfor

PASI: Psoriasis alan şiddet indeksi (Psoriasis Area and Severity Index)

PTH: Paratiroid hormon

PUVA: Psoralen ve ultraviyole-A(Psoralens and ultraviolet A)

RA: Romatoid artrit

RANKL: nükleer faktör-kappa beta ligandın reseptör aktivatörü

RXR: Retinoik X reseptör

SPSS: Sosyal bilimler için istatistik paketi (Statistical package for social sciences)

TGF: Transforme edici büyüme faktörü

Th: Yardımcı T lenfosit (Helper T cell)

TNF: Tümör nekroz faktörü (Tumor necrosis factor)

TSH: Tiroid stimulan hormon

UV: Ultraviyole (Ultraviolet)

VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü (Vascular cell adhesion molecule)

VDR: Vitamin D reseptörü

VEGF: Vasküler endotel büyüme faktörü (Vascular endothelial growth factor)

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 2.1. Ciltte 7DHC'den vitamin D3 ve inaktif yan ürünlerin sentezi	24
Şekil 2.2. Vitamin D'nin karaciğer ve böbrekte hidroksillenerek aktif formuna dönüşmesi...	25
Şekil 2.3. Vitamin D sentezi ve metabolizması	26
Tablo 2.1. Serum 25(OH) D vitamin konsantrasyonları	29
Tablo 2.2. D vitamin eksikliği nedenleri	30
Tablo 2.3. 1,25(OH)2 D vitaminin hedef hücreleri	32
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun yaş, boy, kilo, BKİ ve bel çevresine göre dağılımı	49
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun tansiyon değerlerinin dağılımı	50
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun haftalık egzersiz sayısına göre dağılımı	50
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunun sigara kullanma durumuna göre dağılımı	51
Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubunun alkol kullanma durumuna göre dağılımı	51
Tablo 4.6. Hasta grubunda dar-band UVB tedavisi ile PASİ skorunun karşılaştırılması	52
Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunda dışarıda geçirilen saat ile 25(OH) D vitamin düzeylerinin karşılaştırılması	52
Tablo 4.8. Hasta ve kontrol grubunun değişik zamanlarda ölçülen 25(OH) D vitamin seviyelerinin karşılaştırılması	53
Tablo 4.9. Hasta ve kontrol grubunun değişik zamanlarda ölçülen kalsiyum seviyelerinin karşılaştırılması	54
Tablo 4.10. Hasta ve kontrol grubunun değişik zamanlarda ölçülen parathormon seviyelerinin karşılaştırılması	54
Tablo 4.11. Hasta ve kontrol grubunun değişik zamanlarda ölçülen P seviyelerinin karşılaştırılması	55
Tablo 4.12. Hasta ve kontrol grubunun değişik zamanlarda ölçülen ALP seviyelerinin karşılaştırılması	56
Tablo 4.13. Hasta ve kontrol grubunun değişik zamanlarda ölçülen TNF-alfa seviyelerinin karşılaştırılması	57
Tablo 4.14. Hasta ve kontrol grubunun değişik zamanlarda ölçülen IL-6 seviyelerinin karşılaştırılması	57
Tablo 4.15. Hasta ve kontrol grubunun değişik zamanlarda ölçülen osteopontin seviyelerinin karşılaştırılması	58
Tablo 4.16. Hasta ve kontrol grubunun değişik zamanlarda ölçülen stronsiyum seviyelerinin karşılaştırılması	59

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis vulgaris toplumda sık görülen, nüks ve remisyonlarla seyreden kronik, eritemli, skuamlı bir hastalıktır. Epidermal hiperproliferasyon ve inflamasyon ile karakterizedir (1, 2). Etiyolojisi kesin olarak anlaşılamamakla birlikte genetik faktörler, enfeksiyöz ajanlar, travma, bazı ilaçlar ve immunolojik faktörler suçlanmaktadır (3, 4). Bazı kaynaklarda hipokalseminin psoriasis vulgarisi alevlendirdiği ve püstüler formda etyolojik faktörlerden biri olduğu bildirilmektedir. Kalsiyum metabolizması üzerinde etkili olan D vitamini analoglarının psoriasis tedavisinde başarılı olduğu ve son yıllarda D vitamininin sadece kemik gelişiminde değil, aynı zamanda çeşitli dokuların hücre büyümesi ve farklılaşmasında da düzenleyici etkileri olduğu bildirilmiştir. Aktif vitamin D3 analoglarının psoriasisde düzelme sağladığı gösterilmesine rağmen anormal vitamin D3 düzeylerinin hastalığa neden olabileceği gösterilememiştir. Bunlar psoriasis ve D vitamini ilişkisinin detaylı araştırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır (5, 6, 7).

Her ne kadar kalıtsal veya ikincil D vitamin metabolizma bozukluklarına bağlı D vitamin eksikliği görülse de ülkemizde en sık neden vitamin D'nin ciltten yetersiz sentezi ve besinlerle yetersiz alımıdır (8). Vitamin D seviyesi tespitinde en güvenilir olan ve güneş ışığı ile temastan etkilenebilen serum 25(OH) D vitaminidir (9, 10). Dolaşımdaki 25(OH) D vitamini konsantrasyonu ciltteki sentez ve vitamin D destekleri dahil diyetle alımın kombine katkısını yansıtır (11). Vitamin D analoglarının psoriasis lezyonlarında belirgin iyileşme sağlaması üzerine birçok çalışmada psoriasis hastalarının serum 25(OH) D vitamini düzeyleri ölçülmüştür ve çoğunda psoriasis hastalarında düşük D vitamin konsantrasyonları saptanmıştır (12-18).

D vitamini sentezinden sorumlu benzer dalga boylarındaki UVB spektrumu (280-315nm) psoriasis ve diğer inflamatuvar cilt hastalıklarının tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır (19). Fototerapi yaygın psoriasis tedavisinde kullanılan etkili bir tedavi yöntemidir (19). Ayrıca psoriasis tedavisinde kullanılan dar-band UVB'nin keratinositlerden D vitamin sentezini aktive ettiği bildirilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda dar-band UVB tedavisi alanlarda 25(OH) D vitamini düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (20-22).

IL-6, TNF-alfa ve osteopontin T lenfositlerden salınan proinflamatuvar sitokinlerdir (54, 224). IL-6 ve TNF-alfa'nın psoriasisde görülen kronik inflamasyonda ve keratinosit proliferasyonunda etkili olduğu bilinmektedir (23). Osteopontinin psoriasis patogenezindeki rolü ise Th1/ Th17 yolağını aktive ederek inflamatuvar sitokinlerde artış, apoptozis ve angiogenezis üzerine etki, endotelial hücre ve keratinosit proliferasyonunu indüklemesidir

(24). Yapılan çalışmalarda bu proinflatuar sitokinlerin psoriasis hastalarında yüksek düzeyde oldukları gösterilmiştir ve hastalık şiddetiyle korele oldukları belirtilmiştir (25-28).

Stronsiyum toprak alkali bir metaldir ve stronsiyum bileşikleri (zellikle stronsiyum klorid ve stronsiyum ranelat) endüstri ve tıp alanlarında kullanılmaktadır (29, 30, 31). Stronsiyumun iskelet sistemi üzerindeki etkisinin kalsiyuma kimyasal olarak benzerliği ve vitamin D metabolizmasını ve intestinal kalsiyum absorbsiyonunu inhibe etmesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (32). Stronsiyumun inflamasyon üzerinde etkileri de vardır. Celerier ve arkadaşları selenyum ve stronsiyum tuzlarının inflamatuvar sitokin seviyelerini modüle ettiklerini ve böylece langerhans hücrelerinin matürasyonunu ve antijen sunumunu önlediklerini belirtmişlerdir (33). Stronsiyum keratinositlerden salınan TNF-alfa, IL-1 ve IL-6'yı inhibe etmektedir (33). Psoriasis hastalarında daha önce stronsiyum düzeyi ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Bu verilerden yola çıkarak alışmamızda D vitamini ve kalsiyum metabolizmalarının, inflamatuvar sitokinlerin ve stronsiyumun birbirleriyle olan ilişkilerini, psoriasis etyopatogenezi üzerindeki rollerini ve fototerapi tedavisinin bunlar üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. PSORİASİS

2.1.1. Tanım

Psoriasis deri, saçlı deri ve tırnakların kronik, inflamatuvar ve proliferatif bir hastalıktır (1). Klinik olarak belirgin sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş parlak, sedefi-beyaz skuamlarla karakterizedir. Skuamaların renginden dolayı halk arasında sedef hastalığı olarak da anılmaktadır (34).

2.1.2. Tarihçe

Psoriasis, eski çağlardan beri bilinen hastalıklardan biridir. Yunanca'da 'psora' terimi kaşıntılı ve skuamlı deri hastalıklarını tanımlamak için kullanılmaktadır (2). Psoriasis ile ilgili ilk tanımlamaları Hipokrat (M.Ö. 416-377) ve Celsus (M.Ö. 25-M.S.45) yapmıştır, ancak hastalık için özgül bir terim kullanılmamıştır. Hipokrat, psoriasis olarak tanımlanabilecek durumlar için psora ve lepra terimlerini kullanmıştır. Daha sonra R. Willian (1757-1812), 1798'te lepra greacorum ve psora lepra adlarıyla iki ayrı antite tanımlayarak lepra ve psoriasisi ayırmış ve psoriasisin klasik klinik betimlemesini yaparak ilk kez özel bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. Ferdinand von Hebra (1816-1880) 1841'de hastalığın tek bir antite olduğunu bildirmiş ve psoriasis sözcüğünü bu özel hastalığa veren ilk kişi olmuştur (2).

2.1.3. Epidemiyoloji

Psoriasis tüm dünyada yaygın bir dermatozdur; ancak epidemiyolojisi ile ilgili veriler kısıtlıdır. Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların %6-8'ini psoriasisli olgular oluşturmaktadır (2, 35). Psoriasis prevalansı çeşitli ülkeler ve ırklar arasında farklılık göstererek %0.5-4.6 arasında değişmektedir (2, 36). Genellikle soğuk kuzey ülkelerinde tropikal bölgelere göre daha sık görülmektedir (2). Yapılan çalışmalarda beyaz ırkın diğer ırklara göre daha fazla etkilendiği bildirilmiştir (2, 34). Amerika Birleşik Devletleri'nde popülasyonun %2'sini etkilemekte ve her yıl ortalama 150.000 yeni olgu bildirilmektedir. İnsidans Güney Amerika'da %0.97, Almanya'da %1.3, İngiltere'de %1.6, Danimarka'da %1.7, İsviçre'de %2.3 olarak bildirilmiştir (37).

Ülkemizde psoriasis sıklığı, dermatoloji kliniğine başvuran hastalar içerisinde Ankara merkezli bir çalışmada %1.3 (38), İstanbul'da yapılan çalışmalarda %2.3 ve %1.3 (39, 40) ve Trakya bölgesine ait iki farklı çalışmada ise %1 ve %3.2 (41, 42) olarak bildirilmiştir.

Bazı çalışmalarda küçük farklılıklar bildirilse de psoriasisın sıklığı kadın ve erkeklerde genellikle aynıdır (43). Psoriasis her yaş grubunda ortaya çıkabilir. Literatürde doğumda ve 108 yaşında ortaya çıkan psoriasis vakaları rapor edilmiştir (44). Çoğu hastada başlangıç lezyonları üçüncü on yılda ortaya çıkmaktadır. İlk bulguların ortaya çıkışı erkeklerde ortalama 29, kadınlarda 27 yaştır (37, 38). Yaş grupları incelendiğinde hastalığın, 16-22 ve 57-60 yaşlarında iki pik yaptığı saptanmıştır (1, 45, 46). Erken başlangıçlı psoriasis olan hastaların anne veya babalarında % 50 psoriasis varlığı saptanırken, geç başlangıçlı psoriasis olan hastaların anne veya babalarında psoriasis saptanmamıştır. Bunların sonucunda, erken başlangıçlı psoriasisde kalıtımın ön plana çıktığı, geç başlangıçlı psoriasisin de sporadik olduğu belirtilmiştir (44).

Ülkemizde yapılan Ankara merkezli bir çalışmada başlama yaşı kadınlarda 25, erkeklerde 28, Edirne’de yapılan iki ayrı çalışmada, sırasıyla kadınlarda 25 ve 21, erkeklerde 28 ve 25 olarak bildirilmiştir (38, 47, 48). Kundakçı ve arkadaşları Türkiye’de psoriasisin kadınlarda 1.5 kat daha sık ve erken başlangıçlı olduğunu bildirmişlerdir (38).

Psoriasisin çocuklardaki sıklığı erişkinlere göre daha düşük (%1.1) olarak rapor edilmiştir (45).

Çocuklarda başlangıç yaşı ortalama 8.1 olarak bildirilmiştir (37). Psoriasisli olguların hastalığın başlama yaşına göre değerlendirildiği bir çalışmada, olguların %2’sinde psoriasisin iki yaş altında başladığı gösterilmiştir. Aile öyküsü çocukluk dönemi psoriasis için önemli bir ipucu olmaktadır (49).

Erken yaşta başlayan ve aile öyküsü bulunanlarda hastalığın prognozu daha kötü olmaktadır (50).

2.1.4. Etyoloji

Psoriasisin etyolojisi çok çalışılma olmasına karşın hala netlik kazanmamıştır (3). Uzun yıllardan beri etyolojide genetik bir geçiş, psikosomatik bir mekanizma, ilaç, enfeksiyon, fiziksel ve kimyasal travma, iklim ve mevsimsel değişiklikler, beslenme, sigara gibi tetikleyici faktörler, biyokimyasal ve metabolik bozukluklar olabileceği fikirleri öne sürülmüştür (3, 4).

Günümüzde psoriasis genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin kombinasyonu ile oluşan, en sık görülen T hücre bağımlı inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir (51).

2.1.4.1. Genetik Yatkınlık

Psoriasis olan hastaların akrabalarında psoriasis insidansının artması ve monozigotik ikizlerde hastalığa beraber yakalanma oranının yüksek oluşu genetik faktörlerin etkinliğini desteklemektedir. Psoriasis hastalarında otosomal dominant ya da resesif geçişten ziyade multifaktöriyel geçişle hastalığın iletildiği savunulmaktadır, ayrıca değişik kromozomlarda duyarlı lokus bölgelerinin olması psoriasisin genetik geçişini destekleyen önemli bulgulardan biri olarak belirtilmektedir. Psoriasisli hastaların akrabalarının yaklaşık üçte birinde psoriasis öyküsü bulunmaktadır (44).

a- Aile ve ikiz çalışmaları: Anne-babadan birinde hastalık varsa çocukta % 8,1; ikisinde de hastalık varsa çocukta % 41 psoriasis görüldüğü bildirilmiştir (44). Psoriasis hastalarının birinci derece akrabalarında psoriasis riski (10 kat), uzak akrabalarından (4 kat) yüksektir (51). 117 monozigotik ve 112 dizigotik ikiz üzerinde yapılan çalışmada monozigotik ikizlerdeki konkordans % 65-72 dizigotik ikizlerdeki konkordans % 15-30 olarak bildirilmiştir (44, 52).

b- HLA ilişkisi: Püstüler olmayan psoriasis olguları ailesel yatkınlığın varlığı ve başlangıç yaşı göz önünde tutularak iki tipe ayrılmıştır. Tip I psoriasiste başlangıç yaşı 40'ın altındadır, aile öyküsü vardır ve sıklıkla HLA Cw6, B13, DR7 ve B57 ile ilişkilidir, tip II psoriasiste başlangıç yaşı 40'ın üzerindedir, aile öyküsü nadirdir ve artmış HLA Cw2 ve HLA B27 sıklığı vardır (53). Psoriasiste HLA Cw6 birlikteliği %70 olup bu oran en yüksek HLA birlikteliği olarak bildirilmiştir (54, 55). Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I molekülü HLA Cw6 alleli taşıyan kişilerde psoriasis gelişme riski 10-20 kat artmış ve erken başlangıçla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (5, 56). HLA DRB1*04 ve HLA DRB1*07'i de içeren HLA sınıf I ve II antijenleri de psoriasis ile ilişkilidir (57). En sık eksprese edilen haplotipler HLA A2, B13, CW6, DR7, DQA1*0201 ile HLA A1, B17, CW6, DR7, DQA1*0201'dir. HLA tipleri hastalığın klinik formuna göre çeşitlilik göstermektedir. Püstüler psoriasis ve akrodermatitis continua Hallopeau'da HLA B27 prevalansında artış gözlenmiştir (54). Palmoplantar püstülozis HLA Aw19 ve HLA Bw35 ile ilişkilidir (5). Guttat psoriasis ile HLA B13, B17 (5, 54) ve Cw6 (58) ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki rapor edilmiştir. Eritrodermik psoriasiste yüksek sıklıkta HLA B13 ve B17 gözlenmektedir (5). HLA B41 invers psoriasis ile ilişkilidir (54).

c- İnsan genomu proçesi sonuçları: Yapılan araştırmalarda psoriasis ile ilişkili birçok gen lokusu tespit edilmiştir (53). Hastalığa yatkınlık yaratan genlerin kromozom 1q, 2p, 4q, 8q, 16q, 17q, 20p ve özellikle de 6p'de lokalize olduğu sanılmaktadır (54). Kromozom 6p21,

3 üzerindeki PSORS1 lokusu psoriasis riskini en sık belirleyen faktör olarak görülmektedir (53, 55) ve genetik katkısı % 30-50 civarındadır (59). Kromozom 17q üzerindeki PSORS 2 HLA-dışı lokusun psoriasis genetik katkısı ise % 20 civarındadır (51).

d- Polimorfizm çalışmaları: TNF-alfa gen polimorfizmi erken başlangıçlı, IL- 10 gen polimorfizmi ise geç başlangıçlı psoriasis ile ilişkili bulunmuştur (60). TNF-alfa gen polimorfizmi ile hastalık şiddeti veya psoriatik artrit arasında da korelasyon gösterilmiştir (61).

2.1.4.2. Tetikleyici Faktörler

Genetik yatkınlığı olan kişilerde çeşitli endojen ve ekzojen faktörler, asıl neden olmamakla birlikte hastalığın başlamasına veya alevlenmesine neden olabilir. Bu faktörler çok çeşitli olup hastadan hastaya farklılık gösterirler (3). Psoriasis fiziksel ve kimyasal travma, enfeksiyonlar, stres, ilaçlar, hipokalsemi, iklim, alkol, diyet, sigara, obezite, kardiyovasküler hastalık gibi tetikleyici faktörler vardır (3, 44).

a- Travma: Mekanik, UV, yanık, cerrahi gibi fiziksel ve kimyasal travmalar, psikolojik stres gibi dış tetikleyiciler genetik predispoze bireylerde psoriasis gelişimini tetikleyerek başlangıç epizodu oluşturabilir (62).

Aktif psoriasisli bir hastada deneysel olarak uygulanan travma sonucunda travma alanında 7-14 gün sonra tipik psoriasis lezyonları ortaya çıkar, bu olaya Köbner fenomeni veya “izomorfik yanıt” adı verilir (6, 63). Bazen travmayı takiben psoriasis lezyonları kaybolur, bu duruma “Revers Köbner” fenomeni denir. Yapılan çeşitli çalışmalarda Köbner fenomeni sıklığının % 38-76 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bir hastada travmaya uğrayan tüm alanlarda ya Köbner fenomeni oluşur ya da hiçbir alanda Köbner fenomeni oluşmaz. Buna ”hep veya hiç fenomeni” adı verilir (6).

b- İlaçlar: Değişik sistemik tedavi ajanları, antimalaryaller, lityum, beta blokerler, ACE inhibitörleri, non-steroidal antiinflamatuvar ajanlar ve simetidin psoriasis alevlendirebildiği bilinmektedir.

Kortikosteroidlerin hızla azaltılması plak psoriasis lezyonlarının alevlenmesine yol açabilir. Yeni biyolojik ajanlardan IFN, IL ve GM-CSF psoriasis alevlenmesine neden olabilir (1).

c- Enfeksiyonlar: Özellikle bakteriyel kökenli olmak üzere enfeksiyonlar psoriasis başlatabilir ya da alevlendirebilir. Provoke edici enfeksiyonlar psoriasisli hastaların yaklaşık %44'ünde gözlenir.

Streptokokal enfeksiyonlar (özellikle farenjit) en sık suçlanan etkidir. Streptokoklar T lenfositlerin süperantijen aktivasyonuna bağlı olarak özellikle çocuk ve adolesanlarda guttat psoriasis alevlenmesine yol açar. Bazen püstüller psoriasis ve plak tip psoriasis de alevlendirebilir. Daha az sıklıkla solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem enfeksiyonları da sorumlu olabilir. HIV enfeksiyonunun psoriasis alevlendiretiği gösterilmiştir (5). Psoriatik deri örneklerinin %90'ında polimeraz zincir reaksiyonu ile HPV DNA'ları gösterilmiştir (62).

d- Endokrin ve metabolik faktörler: Hipokalseminin jeneralize püstüller psoriasis için tetikleyici bir faktör olduğu saptanmıştır. Aktif vitamin D3 analogları psoriasis iyileştirmektedir (5). Psoriasis insidansının puberte ve menopoz döneminde pik yaptığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda psoriasisli gebelerin % 40'ında klinik iyileşme, % 20'sinde klinik kötüye gidiş, % 40'ında da hiçbir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (6,7). Bununla birlikte gebelerde bazen hipokalsemi ile ilişkili impetigo herpetiformis olarak adlandırılan püstüller psoriasis de gelişebilir (5).

e- Güneş ışığı ve iklim: Psoriasisde, genel olarak, güneş ışığının faydalı etkisi olmasına karşın, psoriasis hastalarının çok az bir kısmında, güçlü güneş ışığı ile hastalık alevlenmektedir (64, 65). Stocholm'de 2000 hasta üzerinde yapılan bir anket çalışmasında psoriasislilerde fotosensitivite oranı % 5.5 olarak bulunmuştur. Psoriasis genellikle yaz mevsiminde güneş ışınlarının etkisiyle düzelir ve kış mevsiminde de kötüleşir. Yüksek nem seviyesinin genellikle faydalı olduğu bildirilmiştir (6, 66).

Vitamin D prohormon olarak deride 7-dehidrokolesterolden UVB ışınıyla elde edilir. 1,25(OH)₂ D₃'ün hedeflerinden biri derideki vitamin D reseptörü (VDR) olan keratinositlerdir. İnsan kültürü keratinositleri kalsitriole maruz kalınca büyüme ve matürasyon hızları inhibe olur. VDR vasıtasıyla hücre proliferasyonu ve farklılaşması üzerine etkilerinden dolayı 1,25(OH)₂ D₃ psoriasisde kullanılmaya başlanmıştır. Kalsitriol ve analogları antiproliferatif ve prodiferantatif gibi immunregülatuar aktiviteleri olup, VDR ligandıyla direkt T hücre aktivasyonu ve fenotipini, antijen sunucu hücre (ASH) ve dendritik hücre (DH) fonksiyonunu etkiler. Avrupa'da yetersiz vitamin D durumu yüksek olup, oral vitamin D eklenmesi psoriasisli hastalarda düşünülebilir (67).

f- Alışkanlıklar: Kontrollere göre psoriasis hastaları 2 kat daha fazla sigara içer. Sigara ile en belirgin ilişki palmoplantar püstüloziste kurulmuştur (68). Alkol kullanımı da psoriasis alevlendirebilmektedir (44).

g- Diyet: Psoriasisle BKİ korele olduğundan, obez hastalara kilo vermesi önerilmektedir (4). Açlıkta psoriasisde düzelme gözlenirken, vejeteryan diyetle persistan hal görülmüştür. Bazı çalışmalarda omega-3 yağ asidinden zengin balık yağıyla beslenmeyle psoriasisde antiinflamatuvar etki gözlenmiştir (67).

AGA psoriasislilerde, normalden daha sık bulunur. AGA (+) 30 hastada glutensiz diyetle ortalama PASİ'de belirgin azalma gözlenmiştir. AGA (-) hastalarda ise gözlenmemiştir (67).

Psoriasis riski havuç, domates ve taze meyve gibi β -karoten içeren gıda ve yeşil sebze alımıyla ters ilişkilidir. Sebze ve meyve alımı karotenoid, flavonoid ve vitamin C gibi değişik antioksidan içeriklerinden dolayı psoriasisde faydalı olabilir. Yeterli antioksidan alımı (vitamin C, E, selenyum ve β -karoten) oksidatif stresi önleyip psoriasisde antioksidan savunmaya yardımcı olabilir (67).

Vitamin B12 psoriasisde nükleik asit sentezindeki rolüyle önemlidir. Parenteral vitamin B12 verilmesinin yararlı etkisi 1950'lerde gösterilmiştir. Bununla birlikte diğer çalışmalarda doğrulanmamıştır (67).

h- Psikojenik faktörler: Psikolojik stres psoriasisin tetiklenmesine, alevlenmesine ve daha erken yaşta ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda psoriasis hastalarında depresyon, anksiyete, obsesyon, sosyal izolasyon ve öfke gibi psikolojik bozukluklar saptanmıştır (51).

2.1.5. Patogenezi

Psoriasis lezyonlarında saptanan histolojik anormallikler arasında belirgin epidermal hiperplazi, keratinosit diferansiyasyon değişiklikleri, doku inflamasyonu ile birlikte stratum korneumda nötrofillerin bulunması, lenfositlerle dendritik ASH'lerin deriye göçü ve endotel hücre aktivasyonu yer almakta olup bu bulgular patogenezi suçlanan faktörleri belirlemektedir. Keratinositler, T hücreleri, dendritik hücreler, monosit ve makrofajlar, endotel hücre ve mast hücreleri ile nötrofiller, sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri, adezyon molekülleri, lipid mediatörler, nöropeptitler ve T hücre reseptörleri aracılığıyla karmaşık bir ilişki sergileyerek psoriatik süreçte rol almaktadır. Psoriatik süreçte başlatıcı rol oynayan hücrenin hangisi olduğu konusu halen tartışılmaktadır (54).

2.1.5.1. T hücreleri: Günümüzde bu hücrelerin etkinliğini kanıtlayan birçok bulgu vardır. Bunlar arasında; Köbner fenomeni ya da spontan gelişen lezyonlarda ilk olarak T hücrelerinin deriye göç etmesi, T hücrelerince üretilen IFN-gama'nın intradermal enjeksiyonunun lezyona yol açması, T hücre süpresörlerinin tedavide kullanılması, lezyonlardan alınan T hücrelerinin keratinositlerin çoğalmasını indüklemesi ve psöriasisli bir hastadan alınan kemik iliğinin nakil yapılan hastada deri lezyonlarına yol açması sayılabilir (50).

T hücreleri Tip 1 (CD4+ yardımcı) ve Tip 2 (CD8+sitotoksik) olarak temel iki sınıfa ayrılır. Bu iki sınıf çeşitli sitokinler üretse de Tip 1 için IFN-gama ve Tip 2 için IL-4 ayrıncı sitokinler olarak kullanılmaktadır. Normal bireylerde bu iki hücre denge halinde iken psöriasisde denge Tip 1'e kaymakta ve ana sitokin IFN-gama keratinosit çoğalmasını arttırmaktadır. Dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından yapılan IL-12 sessiz T hücreleri ve NK hücrelerinden IFN-gama salgılanmasını sağlar. Bunun yanında IL-23, IL-27, IL-15 ve IL-18'de Tip 1 hücrelerini ve de dolayısıyla IFN-gama salgılanmasını artırır. Lezyonlu deride kontrolsüz çoğalan T hücreleri lezyonun kronikleşmesine neden olur (69).

2.1.5.2. Antijen sunan hücreler: Tip 1 hücrelerinin psöriatik deride çoğalması ve sitokin üretmesi antijensiz olabilse de ana pay ASH'lere aittir. Deride bulunan Langerhans hücreleri ve dermal dendritik hücreler deride bulunan özelleşmiş ASH'lerdir. Langerhans hücreleri Class II MHC moleküllerinin antijen bağlama cebi içerisine aldıkları antijenleri T hücre reseptörü ve kostimülatör reseptörler sayesinde T hücrelerine sunarlar (70).

2.1.5.3. Keratinositler: Bu hücreler psöriatik lezyonun kronik inflamasyonunda önemli rol oynarlar. Keratinositler sadece bariyer oluşturmazlar aynı zamanda tip 1 ve 2 hücrelerin sitokin yapımını da uyarırlar (71). Psoriasisdeki epidermal proliferasyonu uyaran en temel faktör Th1 ve Th17 hücrelerince üretilen IL-20 ve IL-22'dir. Bu sitokinlerden IL-22 keratinosit proliferasyonunun yanı sıra önemli antimikrobial peptitlerden beta defensinlerin yapımını da uyarır. Psoriasisde anormal keratinizasyon nedeniyle bozuk olan epidermal bariyer fonksiyonuna karşın infeksiyon görülmemesinin en önemli nedeni bu antimikrobial proteinlerdir (61).

2.1.5.4. Nötrofiller: Psöriatik lezyonlarda nötrofiller dermiste olduğu kadar epidermiste de (Munro'nun mikroabseleri) bulunurlar. Ancak kronik vakalarda sayıları oldukça azalmaktadır. Nötrofillerin psöriasisli hastalarda endotel hücre yüzeyine yapışmaları artmıştır. LT-B4, C3a, C5a, IL-8 ve denatüre proteinler nötrofil kemotaksisini hızlandırır. Nötrofiller tarafından yapılan elastaz keratinosit proliferasyonunu artırmaktadır (71).

2.1.5.5. Endotel hücreleri ve Adezyon molekülleri: Psöriatik lezyonlarda dilate kapillerde endotel hücreleri belirgin şekilde proliferasyon göstermektedir. Bu hücreler üzerinde bulunan ICAM-1 ve E-selektin üretimi artar. Endotel hücresi uyarılınca nötrofil, T hücre alt grupları ve monositleri adezyonu için önemli olan ICAM-1 ve VCAM-1 moleküllerini artırır (72, 73).

2.1.5.6. İmmunopatogenez: Antijeni yakalayan langerhans hücreleri ve dendritik hücreler gibi ASH'ler deri ile ilgili drenajın olduğu lenf nodlarına göç ederler. Lenf nodlarında antijeni CD4+ T hücrelerine sunarak bu hücrelerin maturasyon, aktivasyon ve proliferasyonuna yol açarlar.

Matur aktif T hücreleri, dermis endotel hücrelerinde bulunan E ve P-selektin adezyon moleküllerine bağlanmayı sağlayan "Cutaneous lymphocyte associated antigen " bulundururlar. Bu bağlanma bir yandan T hücrelerini uyararak diğer yandan endotel hücrelerinin ICAM ve VCAM üretmelerine neden olur. Bu etkileşim ile T hücreleri postkapiller venüller yoluyla dermise göç ederler. Dermise geçen T hücreleri IFN-gama ve TNF-alfa gibi sitokinler salgılayarak hem nötrofiller dahil diğer immun efektör hücrelerin inflamasyon alanına toplanmasını sağlar hem de epidermal, vasküler ve sinoval hücrelerin sekonder proliferasyonunu uyarırlar. Dermise geçen T hücreleri salgıladıkları IFN-gama ve TNF-alfa sayesinde kolaylıkla keratinositlerle etkileşirler. Özellikle TNF-alfa, keratinositlerden VEGF üretimini uyarır. VEGF ise endotel hücre proliferasyonunu ve ICAM/VCAM ekspresyonunu uyararak daha fazla aktif T hücrelerinin deride toplanmasını sağlar.

Böylece psöriatik deri lenf nodu gibi hareket etmeye başlar. Uyarılan keratinositler ise IL-1, IL-6 ve IL-8 salgılayarak nötrofillerin kemotaksisini uyarırlar. T hücre aktivasyonu sonrası iki diferansiyasyon yolu gelişebilir. IL-12 veya IFN-gama uyarısıyla CD4+ hücreleri Th1 hücrelerine, CD8+ hücreleri Tc1 hücrelerine dönüşürerek TNF-alfa, IL-2 ve IFN-gama salgırlar. Bu ilk yol hücrel immünite ve psöriasis ile ilişkilidir. İkinci yolda ise IL-4 ve IL-10 uyarımı altında CD4+ hücreleri Th2 hücrelerine, CD8+ hücreleri Tc2 hücrelerine dönüşürerek IL-4, IL-6, IL-10 ve IL-11 salgırlar. Bu yol ise antikor üretimi ve alerjik hastalıklarla ilgilidir. Th1 sitokinler olan IL-12, TNF-alfa ve özellikle de IFN-gama psöriatik lezyonlarda baskındır. Bu sitokinlerin etkileriyle keratinositlerden IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, TNF-alfa ve diğer büyüme faktörlerinin üretimini başlatır. IL-18 ve IL-12 sinerjistik etki göstererek dendritik hücrelerden IFN-gama üretimini artırır. Aktif CD4+ hücrelerinin ürettiği IL-17, IFN-gama ile birlikte keratinositlerden IL-6 ve IL-8 gibi

proinflamatuvar sitokinleri üreterek T hücrelerinin deriye geçişini artırır. TGF-alfa, IL-20 ve IFN-gama keratinositlerin çoğalmasına neden olur. IFN-gama ve IL-15 keratinositlerin apoptoza karşı direncini artırır. Normal deride % 60 olan proliferatif keratinosit oranı % 100'e çıkmış ve siklus zamanı 311 saatten 36 saate inmiştir (23).

2.1.6. Histopatoloji

Psoriasisın histopatolojik bulguları erken ve tam gelişmiş lezyonlarda farklılıklar gösterir (34, 45): Erken lezyonlarda ilk bulgular dermiste hafif, yüzeysel, perivasküler lenfositik hücre infiltrasyonu, dermal papillalarda kapiller dilatasyon, konjesyon ve ödem, tek tük eritrosit ekstrasvazasyonu ve perikapiller mast hücre sayısında minimal artıştır (6, 45). Bunları takiben, epidermisin bazal katman ve hemen üstünde fokal spongios ile birlikte lenfositik egzozitoz gelişir. Vasküler permeabilite artışı nedeni ile nötrofiller de ekstrasvaze olur ve hızla epidermise doğru çekilirler. Epidermis içinde 'Kogoj'un spongiform mikropüstülleri' adı verilen spongiotik vakuollerle çevrili tek tek nötrofiller ve daha sık olarak da korneum tabakasında parakeratoz ile birlikte, piknotik nötrofillerin debris şeklinde izlenen 'Munro mikroabseleri' ortaya çıkar (6, 20, 74).

Tam gelişmiş lezyonlarda dikkati çeken ilk belirti, üst dermiste yoğunluğu artmış lenfositik hücre infiltrasyonu ve papiller dermiste bulunan ileri derecede dilate ve kıvrıntılı kapillerlerdir (6, 45).

İkinci belirti, korneum tabakasının tama yakın veya geniş tabakalar halinde parakeratozik hale gelmesidir. Tipik kalın, sedef rengi skuamları oluşturan da budur. Nükleusunu yitirmeden, hızlanmış epidermal dönüşüm nedeni ile keratohiyaline tam doyup olgunlaşmadan yüzeye hızla ulaşan bu keratinositler, birbirlerine ortokeratotik korneum tabakası gibi sıkıca tutunamadıklarından, psoriasiste skuamlar büyük lameller halinde dökülür. Epidermis içinde Kogoj'un spongiform mikropüstülleri ve parakeratotik korneum içinde Munro mikroabseleri izlenebilir. Parakeratoz altındaki granüler katman incelmış, hatta yer yer tamamen kaybolmuştur. Bu dönemdeki lezyonların bir başka tipik özelliği de psoriasiform epidermal hiperplazidir. Epidermal retelerin inceliği ve alt uçlarının baston biçiminde genişleyip kıvrılarak birbiriyle birleştiği gözlenir. Psoriasiform epidermal hiperplazinin en belirgin özelliği, uzamış retelerin tümünün aşağı yukarı aynı boyda olmasıdır. (20, 45, 74).

2.1.7. Klinik

Psoriasis, klinik olarak psöriasis vulgaris ve atipik psoriasisler olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılabilir (3).

2.1.7.1. Psoriasis vulgaris

En sık görülen tip olup hastaların % 80-90'ını oluşturmaktadır. Sıklıkla diz, dirsek, ellerin ekstansör yüzleri, kafa derisi ve gövde en sık tutulan bölgelerdir. Bunlar haricinde el ve ayak tabanları, erkeklerde glans penis veya kadınlarda perivulvar deri de tutulabilir (44). Klinik olarak keskin sınırlı, üzeri sedefi renkte skuamlarla kaplı eritemli plaklar şeklinde izlenir. Plakların kenarı hafifçe kabarıktır, bazen de soluk beyaz bir halka ile çevrelenmiştir (1, 20). Başlangıç lezyonu genellikle eritemli makül veya makülopapüler olup, çapı 2 mm gibi çok küçük olabileceği gibi, bu lezyonların giderek genişlemeleriyle, sonunda üzeri skuamlarla kaplı çok büyük plaklar haline de gelebilir (20, 44).

Skuamlar kuru ve gevrekler. Skuamlar geniş yapraklar şeklinde ve çok katlı bir görünümündedir ve renkleri gümüşü-beyaz tonlardadır, nadiren sarı, çok katlı "rupioid psoriasis" olarak nitelendirilen tarzda lezyonlar da karşımıza çıkabilir (1, 3).

Psoriasisteki lezyonlar boy ve şekillerine göre değişik isimler alırlar. Lezyonlar; nokta büyüklüğünde ise psoriasis punktata, damla şeklinde ise psoriasis guttata, madeni para büyüklüğünde ise psoriasis numularis, el ayası büyüklüğünde ise psoriasis en plaka, el ayasından daha büyük ise psoriasis en plakarda denir. Lezyonlar vücudun tümüne yakın kısmını kaplıyorsa psoriasis üniversalis adı verilir (3). Lezyonların genişlemesi, birleşmesi veya involusyona uğraması sonucu birçok değişik şekiller oluşabilir. Lezyonların ortadan iyileşmesi veya birkaçının birleşmesi ile yarım halka şekli almasına psoriasis annularis, düzensiz girintili çıkıntılı plak yapmasına psoriasis georafika, merkezi involüsyon yapmaksızın solid lezyonlar oluşturmalarına psoriasis diskoidea adı verilir (3).

Psoriasisde lezyonlar genellikle simetrik dağılım gösterirler. Hastalar subjektif olarak kaşıma ve yanma gibi yakınmalarda bulunabilirler (3). Psoriasiste lezyonlarda ter retansiyonu vardır. Lezyonlar düzeliş, normal görünümünü aldıktan sonra bile ter retansiyonu bir süre devam eder (44).

Psoriasis yerleşim yerine göre farklı klinik tablolar oluşturabilir (3). Bu tablolar saçlı deri psoriasisi (sebopsoriasis), palmoplantar psoriasis, özellikle kıvrım bölgelerine yerleşen tipi invers psoriasis ve tırnak psoriasisi olarak sıralanabilir (1, 21, 44).

2.1.7.2. Atipik Psoriasis Tipleri

Psoriasisin bu tipleri, ağır inatçı ve çoğu kez yaşamı tehdit edici biçimde seyrederler. Atipik psoriasis tiplerinin birbirine geçişleri olabilir. Bunlar; eritrodermik psoriasis, püstüler psoriasis ve artropatik psoriasis (3, 6, 66).

a- Eritrodermik psoriasis: Çoğu kez psoriasis vulgaris üzerinden bir komplikasyon olarak gelişmekle birlikte, bazen doğrudan eritrodermi olarak da başlayabilir (34, 46). Psoriasis vulgaristen geçişte, uygulanmakta olan kortikosteroid tedavisinin birden kesilmesi ile veya yerel iritan uygulamalar, ekzematizasyon, antimalaryal ilaçlar, araya giren bakteriyel ya da viral enfeksiyonlar, aşırı ultraviyole ve hipokalsemi sonucu ortaya çıkabilir. Bütün vücut eritem ve skuamla kaplıdır, arada sağlam deri alanları gözlenir.

Hastanın genel durumu kötüdür, derideki aşırı vazodilatasyon nedeniyle kalp yükü artmıştır. Yüksek ateş, lenfadenopati gözlenebilir. Sürekli skuam dökülmesi, önemli ölçüde protein kaybına neden olur, sıvı-elektrolit dengesi bozuktur. Akut dönem atlatıldığında genellikle psoriasis vulgarise dönebilir veya ender olarak tamamen iyileşebilir, fakat nüksler sıktır (34, 36, 37).

b- Püstüler psoriasis: Psoriasisin steril püstüllerle seyreden bir formudur. Psoriasisli olguların %3'ünü oluşturur. Jeneralize ve lokalize olmak üzere iki klinik tipi vardır (34, 36):

Jeneralize püstüler psoriasis (von Zumbusch) yaygın eritemli bir zeminde jeneralize püstüller, sistemik belirtiler, yüksek ateş ve periyodik ataklarla seyreden ağır bir psoriasis şeklidir (34, 36, 37).

Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Gebelik, diyabet, stres, hipokalsemi, enfeksiyonlar, kontakt dermatit, iritan lokal tedaviler, güneş, progesteron, iyodürler, salisilatlar, lityum, fenilbutazon, penisilin, nistatin, terbinafin, hidroksiklorokin, minosiklin gibi ilaçlar ve kortikosteroid tedavisinin aniden kesilmesi psoriasisin püstüler forma dönmesine veya doğrudan püstüler psoriasis başlamasına neden olabilir (22, 34, 37, 74). Lokalize püstüler psoriasis (Barber), palmoplanter püstüler psoriasis ve akrodermatitis continua olmak üzere iki şekilde görülebilir (6, 22, 37).

c- Psoriatik Artrit: Psoriasis hastalığı ile birlikte seyreden seronegatif artrit. Etyolojisi çok açık bilinmemekle birlikte genetik, immunolojik ve çevresel etkenler sorumlu tutulmaktadır. Sıklıkla asimetrik tutulumlu oligoartrit (%70-80) olmakla birlikte simetrik poliartrit, distal interfalangial, spinal ve artrit mutilans denilen formları da vardır. Tırnak değişiklikleri en sık distal interfalangial eklem tutulumu ile ilişkilidir ve osteolize bağlı olarak

“kalemleşme” ve klasik olarak “kalem hokka ” bulguları gelişir. Psoriasisli hastalarda sakroileit ve spondilit gelişebilir. Özellikle spondilitli hastalarda HLA-B27 sıklığı artmıştır. Arthritis mutilans klinik olarak eroziv artrit ve deformitenin olduğu bir tablodur (44, 75).

2.1.8. Laboratuvar Bulguları

Psoriasis tanısında özel bir laboratuvar yöntemi yoktur. Çok yaygın lezyonlu hastalarda hızlanmış epitel proliferasyonu sonucu nükleik asit parçalanmasının artmasına bağlı olarak hiperürisemi ve hafif derecede anemi saptanabilir. Yaygın psoriasis vulgaris ve püstüler psoriasisde negatif nitrojen dengesi gözlenebilir (76).

2.1.9. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tipik özellikler gösteren bir psoriasis olgusunda tanı zor olmamaktadır. Ancak atipik olgular ve bazı özel lokalizasyonlar tanıda karışıklık yaratabilir. Psoriasis tanısında, klinik bulgular, hastalığa ait çeşitli fenomenler ve histopatolojik inceleme, yararlanılacak başlıca yöntemlerdir (34, 76).

2.1.9.1. Fenomenler

a- Köbner fenomeni: Muayene esnasında kaşıma izlerine uygun şekilde saptanan lineer psoriasis plaklarıdır. Tanı açısından ipucu olabilecek bir bulgudur (76).

b- Mum lekesi fenomeni (Signe de tache de bouge): Psoriasisde özgü bir fenomendir; parakeratotik hiperkeratozun bulgusudur. Eritemli skuamlı plağın üstü künt bir bistüri ile kazınırsa skuamlar, kuru beyaz lameller halinde dökülürler (34, 45).

c- Auspitz belirtisi (Sign de Auspitz): Psoriasisde skuamlı plakta kazımaya devam edilirse ortaya çıkan küçük kırmızı noktacıklar şeklindeki kanama odaklarını tanımlamak için kullanılır. Bu kanama odakları uzamış dermal papilla uçlarına denk gelmektedir (34, 37, 45).

d- Woronof halkası: İyileşen psoriasis plaklarının çevresinde gelişen milimetrik, eritemsiz, hipopigmente zon için kullanılmaktadır. Bu olayın PG-E2'nin lokal olarak sentez edilememesinden kaynaklandığı bildirilmiştir (6, 74, 76).

2.1.9.2. Ayırıcı tanı

Kronik plak tip psoriasis liken simpleks kronikus, pitiriyazis rubra pilaris (PRP), hipertrofik liken planus, numuler ekzema, tinea korporis ile, guttat psoriasis; pitiriyazis likenoides et varioliformis akuta (PLEVA), pitiriyazis rozea ve sekonder sifiliz ile karışabilir (42, 64). Ayrıca dermatomiyozit, lupus eritematozus, mikozis fungoides, Bowen hastalığı,

Paget hastalığı da ayırıcı tanıya girmektedir (35, 52). İntertrijinöz bölgelerde psoriasis kandidiyazis, intertrigo ve Hailey-Hailey hastalığından ayırt edilmelidir. Saçlı deri, yüz ve göğüs tutulumu seboreik dermatitle benzerlik gösterebilir (34, 36). Tırnak tutulumu en sık onikomikoz ile karışmaktadır (34, 35, 77, 78). Ayrıca tırnak tutulumunun ayırıcı tanısında kronik ekzema, PRP, Darier hastalığı, pakionişi konjenita, alopesi areata, periferik dolaşım bozuklukları, hipo- ve hipertiroidizm, sarı tırnak sendromu, travmatik distrofiler, kronik perioniksis, liken planus gibi tablolar da düşünülmelidir (45, 77). Palmoplanter lezyonlar kronik ekzema, dermatofit infeksiyonları, liken simpleks kronikus, ikinci devir sifiliz lezyonları ile karışabilir (34, 74). Genital bölgede lokalize olduğunda Reiter hastalığı, liken planus, seboreik dermatit, intertrigo ve tinea inguinalisden ayırt edilmelidir (76). Eritrodermik psoriasis, diğer nedenlere bağlı gelişen eritrodermiler, PRP ve Sezary sendromundan ayırt etmek zor olabilmektedir (36).

2.1.10. Eşlik eden hastalıklar

a- İnflamatuvar barsak hastalıkları: Ülseratif kolit ve Crohn hastalığına bağlı enteropatik artritler psöriasisle eşlik edebilir. Bunlar seronegatif artropatilerdir ve HLA-B27 pozitifliğine sahiptir. Her üç hastalıkta da T lenfositler ile ilişkili TNF-alfa gibi sitokinler rol oynar ve yine her üç hastalığın genetik bilgileri kromozom 3, 4, 6 ve 16. kromozomlarda yer almaktadır (44).

b- Otoimmün büllöz hastalıklar: En sık birliktelik büllöz pemfigoid ile olup bunun yanında pemfigus vulgaris, skatrisyel pemfigoid, pemfigus foliaceus, pemfigus herpetiformis ve akkiz epidermolizis bülloza ile birliktelik gösteren olgular bildirilmiştir. Bu hastalıklar genelde psöriasis mevcudiyetinde başlarlar ve psöriasisin tedavi modalitelerinin tetikleyici olduğu düşünülmektedir (44).

c- Vitiligo: Her iki hastalığın toplumdaki yüzdeleri yüksek olduğundan birliktelikleri sık görülür. Sadece vitiligo alanlarında olabileceği gibi ayrı alanlarda da psöriasis lezyonları gelişebilir. Vitiligolu hastaların perilezyonel derisinde TNF-alfa düzeylerinin artması ve yine psöriasis patogeneğinde TNF-alfa'nın anahtar rol alması mevcut birlikteliği açıklayabilmektedir (44).

d- Kardiyovasküler sistem tutulumu: Özellikle genç, şiddetli psoriasisli hastalarda arteriyel ve venöz tromboz için yüksek mortalite riski ve yüksek miyokard infarktüs riski rapor edilmiştir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda psoriasisli hastalarda kardiyovasküler hastalık, diyabet, koroner arter kalsifikasyonu ve metabolik sendrom riskinin

arttığı gösterilmiştir. Metabolik sendrom abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci, proinflatuvar ve protrombotik evrenin bir arada bulunmasıdır. Bu faktörler kalp hastalığı, felç ve diyabet riskini artırmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri olan sigara içimi, obezite, az fiziksel aktivite, hiperhomosistinemi ve psikolojik stresin prevalansı psoriasisli hastalarda yüksek bulunmuştur (79, 80).

e- Göz tutulumu: Özellikle psöriatik artrit olgularında bilateral posterior üveit sık görülmektedir. Ayrıca blefarokonjoktivit, katarakt, korneal opasiteler gibi anterior patolojilere de rastlanmaktadır (81).

f- Böbrek tutulumu: Psöriasistli hastalarda böbrek tutulumu ve bunun altında yatan nedenler yıllardır araştırılmaktadır. Psöriasist vakalarında alınan sistemik ilaçlar, psöriatik artropati nedeniyle gelişen sekonder amiloidoz ve hastaların hipertansiyon, hiperlipidemi ve hipoalbuminemi gibi mevcut sistemik hastalıklarından dolayı böbrek tutulumuna rastlanmıştır (82).

2.1.11. Klinik Skorlama

Psoriasis hastalarının klinik durumunu belirlemek, tedavi ile birlikte iyileşme durumunu takip etmek için en sık kullanılan skorlama sistemleri Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PASI), Vücut Yüzey Alanı Tutulumu (BSA) ve Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DLQI)'dir. Şiddetli psoriasis genellikle vücut yüzey alanının % 10'undan fazlasını tutan psoriasis olarak belirlenmiştir. Aynı zamanda psoriasis şiddetini değerlendirirken PASI > 10, BSA > 10, DLQI > 10'un herhangi birisinin olması da şiddetli psoriasis olarak değerlendirilmekte ve bu 10'lar kuralı olarak adlandırılmaktadır (83).

PASI ile psoriasis şiddetini değerlendirirken psoriasisin 3 belirtisi olan eritem, skuam, indurasyon derecesine göre 0-4 arasında derecelendirilir, tutulan alan ile kombine edilerek hastalığın ciddiyet durumu ortaya konur (84).

PASI skorlamasında tüm vücut, baş, gövde, üst ekstremiteler, alt ekstremiteler olmak üzere 4 bölgeye bölünür. Her bölgede tutulan alanı hesaplaması: lezyonlar bölgenin % 10'un dan azında varsa 1, % 10-30'unda varsa 2, % 30-50'sinde varsa 3, % 50-70'inde varsa 4, % 70-90'ında varsa 5, % 90'ından fazlasında lezyon varsa 6, olarak alanlar hesaplanır. Eritem, skuam, indurasyon için puanlama: hiç yoksa 0, hafif varsa 1, orta derecede ise 2, belirgin ise 3, çok belirgin ise 4 şeklinde puanlar verilerek hesaplanır. Her bir bölgenin eritem, skuam, endurasyon puanları toplanılır, alan puanları ile çarpılır, en sonunda baş için 0.1, üst ekstremiteler için 0.2, gövde için 0.3, alt ekstremiteler için 0.4 katsayıları ile çarpılır, tüm

bölgelerde elde edilen sonuçlar toplanarak PASI skoru belirlenir (84). Maksimum PASI skoru 72'dir (85).

Tedavilerin etkinlikleri klinik olarak genellikle PASI skorları ile ölçülmekle birlikte; birçok ilaç tedavisi deri lezyonlarının şiddetinde azalmaya neden olsa da hastaların psikososyal durumlarında istenen düzelmeyi sağlamayabileceğinden, sadece PASI ölçümü hastanın sağlık durumunu her zaman tam olarak göstermez. Bu nedenle psoriasisli hastaların tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasında PASI ölçümü ile birlikte psoriasis spesifik ölçüm yöntemleri ve ayrıca genel yaşam kalitesi ölçüm yöntemleri, dermatolojiye spesifik ölçüm yöntemlerinin kullanılması uygun olabilir (85).

2.1.12. Tedavi

Psoriasisın tam iyileşme şansının olmaması ve sık sık nüks etmesi, tetikleyici faktörlerin önlenmesini gerekli kılmakta ve koruyucu önlemlerin önemini arttırmaktadır. Tetikleyici faktörlerden psikosomatik faktörler oldukça önemlidir ve hastaya bu yönden yaklaşım titizlikle yapılmalıdır. Hastanın hastalığını tanıması, bulaşıcı ve ölümcül olmadığını anlaması ve hastalığına alışırsak, sabit fikir haline getirmeden onunla yaşamayı öğrenmesi sağlanmalıdır. Hastalığı alevlendirecek enfeksiyon odakları varsa ortadan kaldırılmalıdır.

Travmalardan, enfeksiyonlardan, hastalığı alevlendirebilecek ilaçlardan kaçınılmalıdır. Derinin kuru kalması önlenmelidir. Bunun için ortamın optimal nemini sağlamanın yanı sıra laktik asit, pirüvik asit veya %10-15 üre içeren pomatların uygulanması yararlıdır (34).

İlaç seçimi yaparken ilaçlara bağlı toksisite ve yan etkiler de göz önüne alınıp, zarar oranları değerlendirilmelidir. Hafif olgularda topikal tedaviler yeterli olurken; orta ve şiddetli psoriasisli olgular, psoriatik artrit, eritrodermik ve pustule psoriasisli olgularda sistemik ilaçlar tercih edilir (86, 87). Ancak hafif şiddetli psoriasisli hasta topikal tedavilerden fayda görmüyorsa veya yan etkiler gelişmiş ise, hastanın yaşam kalitesinin düşüklüğü ve kullanılacak sistemik tedavinin riskleri birbirini dengeliyorsa fototerapi veya sistemik tedaviler kullanılabilir (88).

2.1.12.1. Topikal Tedavi

a- Keratolitik ajanlar: Yerel tedavide ilk yapılacak işlem lezyonların üzerindeki skuamların keratolitik ajanlar ile yumuşatılarak temizlenmesidir. Bu sayede daha sonra uygulanan her türlü yerel tedavinin etkinliği artmış olur. En çok kullanılan ajanlar salisilik

asit, üre ve propilen alkoldür. Oklüzyon uygulandığında keratolitiklerin etkileri daha da artar (6, 89, 90).

b- Kortikosteroidler: Psoriasis tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünsüpresif etki gösterirler (34, 91, 92). En sık yan etkiler lokal yan etkilerdir. Bunlar arasında en sık epidermal-dermal atrofi ve buna bağlı olarak deride fragilite, purpura ve strialar görülmesidir. Telenjektazi, eritem, püstül, hipopigmentasyon ve hipertrikoz diğer lokal komplikasyonlardır (44). Topikal kortikosteroidlerin antralin, tazaroten ve vitamin D3 analogları ile kombinasyonları oldukça etkili olmuş ve kombinasyonlar sayesinde kullanılan kortikosteroid miktarı ve buna bağlı olarak da yan etkileri azalmıştır (89, 90).

c- Nemlendiriciler: Yaygın olarak önerilmektedir ancak; etkinlikleri ile ilgili veri sınırlıdır. Bir emolyen krem veya losyonla kortikosteroid kremin kombine kullanımı, daha az kortikosteroid uygulanımı gerektirmiştir (93). Özellikle intertriginöz bölgelerde, friksiyon ve irritasyon önemli tetikleyiciler olabildiğinden banyo sonrası petrolatum bazlı nemlendiricilerin kullanımı hasta eğitiminin önemli bir bileşenidir. Psoriasis hastalarında günlük deri bakımının bir bileşeni olarak da önerilmektedir (94).

d- Vitamin D analogları: İlk defa % 0.005'lik kalsipotrien (kalsipotriol) pomadı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde steroidlerden sonra en sık kullanılan ikinci ajandır (90, 95). Kalsipotriol dışında şu an için ülkemizde preparatları bulunmayan topikal takalsitol ve kalsitriol psoriasis tedavisinde kullanılan diğer vitamin D türevleridir. Maksakalsitol ve bekokalsidiol ise çalışmaların devam ettiği diğer vitamin D türevleridir (96). Keratinositlerde difensiyasyonu stimüle edip DNA sentez ve proliferasyonunu inhibe ederler. Ayrıca çeşitli nötrofil ve monosit fonksiyonlarını azaltırlar. Vücut yüzeyinin % 40'ından daha azında tutulma olan vakalarda tercih edilir ve ortalama 6 haftada belirgin yanıt alınır. En önemli yan etkisi özellikle yüz ve intertriginöz bölgelerde kullanıldığında ortaya çıkan irritan kontakt dermatitidir. Ayrıca hiperkalsemi yapacağından renal yetmezlik, gebelik ve laktasyonda kullanılmamalıdır (90, 95).

e- Antralin(Signolin, Ditranol): Okside olarak serbest radikal bileşiklerinin oluşmasına neden olur. Antipsöriatik etkisini, bu radikaller ile DNA sentezini inhibe ederek oluşturduğu düşünülürse de etkisi tam olarak kanıtlanamamıştır. Genelde gün aşırı, etrafındaki cilt korunarak % 0,1-1'den 5-10 dakika olarak lezyon üzerine uygulanır ve dirençli vakalarda % 5-12'ye kadar kademeli olarak çıkarılabilir. İritasyon ve boyama gibi yan etkileri vardır (44).

f- Katran: Antiproliferatif ve antipruritik etkileri vardır. İhtiyol ve Cade yağı kullanılsa da en sık kömür katranı kullanılır. Günümüzde kullanımı çok azalmıştır. En sık yan etkisi folikülitir. % 0,5-1 konsantrasyonunda ham kömür katranı günde 1-2 kez uygulanarak başlanır ve konsantrasyon kademeli olarak % 5'e kadar çıkartılabilir. Tam olarak kanıtlanamasa da kanserojen etkisinin olduğu söyleyen yayınlar olduğundan hamile ve emzirenler de kontrendikedir. Plak ve guttat psöriasisde UVB ile kombine edilerek Goekerman rejimi olarak kullanılabilir (95).

g- Tazaroten: Keratinosit diferansiyasyonunu artıran ve proliferasyonunu azaltan topikal retinoiddir. Bu özelliğiyle plak kalınlığını ve deskuamasyonunu azaltır. Vücut yüzeyi % 10'dan daha az tutulan vakalarda tercih edilir. % 0,1 ve % 0,05'lik jel ve kremleri bulunur. En önemli yan etkisi irritasyondur. Potent kortikosteroidler ve UVB ile kombine edildiğinde tedavi etkinliği artar (95).

h- Antimetabolitler: En sık kullanılan topikal antimetabolit 5-florourasildir. % 5'lik krem ve solüsyonları mevcuttur. Sınırlı lezyonlarda kullanılabilir. Lezyon yerinde irritasyon oluşturabilir. Geniş alanlara uygulanırsa absorbe olabilir. Ayrıca topikal aktif metotreksat tedavisi de kullanılmaya başlanmıştır (90).

ı- Topikal makrolid immunsupresörler: Bu ilaçlar kalsinörin inhibisyonu ile T hücre aktivasyonunu ve psoriasis patogenezinde rol alan başta IL-2 olmak üzere çeşitli inflamatuvar sitokinleri baskılayarak etkisini göstermektedirler. Atrofi oluşturma yan etkisi bulunmadığından yüz ve intertrijinöz bölgelerdeki lezyonlarda, uzun süreli tedavide ilk sırada seçilmesi gereken ilaçlardır (97).

j- Balneoterapi (Klimaterapi): Psoriasiste alternatif bir tedavi seçeneğidir. Atmosfer, ısı, nem, güneş ışığı, deniz suyu ve termomineral içerikli suların kullanıldığı bir tedavi biçimidir. Balneoterapinin psoriasis ve diğer deri hastalıkları üzerindeki tedavi edici etkileri; suların fiziksel etkileri, hidrasyonun sağlanması, mineralli suların immünolojik etkisi (içilen, absorbe ve penetre olan sularda), nöroendokrin sistem üzerine etkileri, mineralli suların antibakteriyel etkileri, keratoplastik etki, sulardaki elementlerin etkileri, balneoterapi ve doğal UV'nin ortak etkileri olarak gruplandırılabilir. Dünyadaki önemli klimaterapi merkezleri Ölü Deniz (Dead-Sea), Kangal Balıklı Kaplıcası, Blue Lagoon, Black Sea-Bulgaristan ve La-Roche Possay'dir (98).

2.1.12.2. Fototerapi

UV ışınları psoriasis için kullanılan en eski tedavi yöntemlerinden birisidir. En basit formu olan klimatoterapide hastalar direk olarak güneş ışınlarına maruz bırakılmaktadır. Günümüzde yaygın olarak dar-band (311-313 nm), geniş-band (290-320 nm) UVB ve psoralenli UVA (PUVA) tedavide kullanılmaktadır. PUVA ve dar-band UVB daha etkin ve sağladıkları remisyon süreleri daha uzun olduğundan geniş-band UVB eskiye nazaran daha az kullanılmaktadır (99).

a- PUVA: Psoriasisin tedavisinde topikal tedaviler ile sistemik ajanlar arasında yer bulan eski ve oldukça değerli bir yöntemdir. DNA sentezi ve mitozu inhibe ederek keratinosit proliferasyonunu azaltır, antijen sunucu hücre fonksiyonlarını baskılar ve T-lenfositler, polimorfonükleer hücreler ve çeşitli sitokinler aracılığıyla antiinflamatuvar etki gösterir. Sıklıkla oral yolla 8-Metoksipsoralenin (8-MOP), 0.6-0.8 mg/kg dozda alınmasından 1-3 saat sonra UVA uygulanmasıyla yapılır. Tedavi haftada 2 veya 3 seans şeklinde uygulanmaktadır. 8-MOP ayrıca topikal veya banyo yoluyla da uygulanabilir (100). Dar-band UVB ile karşılaştırıldığı yeni bir araştırmada 17 seans sonunda hastaların % 84'ünde tam iyileşmenin olduğu ve iyileşenlerin %68'inin tedavi sonrasındaki 6. ayda hala remisyonda olduğu belirtilmiştir (101). Çok etkili olmasına rağmen kutanöz malignitelere yol açabileceği için deri kanseri riski bulunanlarda kullanılmamalıdır. Risk grubunda mutlaka kullanımı düşünülüyorsa oral retinoidlerle birlikte (Re-PUVA) uygulanmalıdır (102).

b- Dar-band UVB tedavisi: İlk olarak Van Weelden ve arkadaşları tarafından 1984 yılında geliştirilen, Philips TL 01 floresan lambaları adıyla üretilmiş olan ve 311 ± 2 nm'de pik yapan dar-band UVB lambaları son yıllarda sıklıkla kullanılan fototerapi alternatifleri arasına girmiştir. UVB'nin enerjisi yüksek ve dalga boyu kısadır ve bu nedenle derinin yüzeyel tabakalarına etkilidir (103). Keratinositlerde epidermal büyümeyi azaltmaktadır. T hücre proliferasyonu ve aktivasyonunu inhibe eder, langerhans hücrelerinin yapı ve fonksiyonları bozar, epidermal ve dermal T hücrelerinde apoptozise neden olur (104). Dar-band UVB uygulaması minimal eritem dozu (MED) veya deri tipine göre yapılmaktadır. Tedaviden önce belirlenen MED'nun %70'i ilk seansta verilip, her seansta %20'lik artışlar yapılmakta, eritem gelişirse seans atlanmakta ya da %10'luk artışlar yapılmaktadır. Deri tipine göre olan uygulamada 0.2-0.6 J/cm² başlanıp, başlangıç dozu kadar artışlar yapılmaktadır. Haftada 3 seans tedavi tercih edilmektedir. Psoriasiste tedavi tüm plaklar kaybolana dek sürdürülür (103). Diğer tedavi seçenekleri ile kombine edilebilir. UVB'nin topikal kömür katranı ile kombinasyonu 'Goeckerman rejimi', antralin ile kombinasyonu ise 'Ingram yöntemi' adıyla

bilinmektedir (65). Kısa kullanımlarda eritem, kaşıntı, kserosis, bül oluşumu ve tekrarlayıcı HSV infeksiyonları görülmektedir. Uzun dönemde ise malignite riski vardır (104).

2.1.12.3. Sistemik Tedavi

Orta ya da şiddetli psoriasisli olgular, psoriatik artrit, eritrodermik ve pustule psoriasisli olgularda sistemik tedavi tercih edilmektedir (107).

a- Metotreksat: Dihidrofolat enzimini inhibe ederek DNA sentezini engellerler ve böylece lenfosit proliferasyonunu ve sitokin yapımını durdururlar. Özellikle psoriatik artrit, püstüler psöriasis ve eritrodermik psöriasis gibi şiddetli formlarda kullanılır. Hastaların karaciğer fonksiyon testleri ve tam kan sayımı ile sıkı takip edilmeleri gerekir. Total doz 1,5 gr. olduğunda karaciğer biyopsisi açısından, hastalar değerlendirilmelidir (6, 7, 105).

b- Retinoidler: Epidermisteki keratinositlerin aşırı çoğalmasını azaltır ve oluşan keratinositlerin farklılaşmasını sağlar. Bunun yanında granüler tabakanın gelişmesini ve parakeratozun gerilemesini sağlar (105). Püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasis tedavisinde oldukça etkilidir. Plak ve guttat psoriasisde yavaş etkilidir (105). Retinoidlerden etretinat ve onun aktif metaboliti olan asitretin kullanılır. UVB ile kombine edildiklerinde etkinlikleri artar, retinoid dozu ihtiyacı azalır (6, 105, 106). Teratojenik etkisi göz önünde bulundurulmalı, hastaların karaciğer fonksiyon testleri, lipid düzeyleri belli aralıklarla kontrol edilmelidir (102).

c- Siklosporin: T lenfositlerini ve dolayısıyla sitokin yapımını engellerler. Ayrıca Langerhans hücrelerinin lenfositlere antijen sunma yeteneğini azaltırlar. Psoriasisin her formunun tedavisinde etkili bir immünsupresif ajandır. Genellikle oral yolla hastaya verilir, intralezyonel de kullanılabilir. Hastalar, hipertansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğu açısından takip edilmelidir. İki yıldan fazla kullanılması önerilmemektedir (7, 107).

d- Diğer ilaçlar: Mikofenolat mofetil esas olarak transplantasyon sonrası ve bazı otoimmün hastalıklarda kullanılmaktadır. Genellikle 2gr/gün olarak kullanılır. Gastrointestinal yan etkiler gözlenebilir. Hidroksiüre, yüzyıllardır psöriasis tedavisinde kullanılan bir antimetabolit olup monoterapi ya da kombinasyon tedavisi olarak kullanılabilir. % 50 hastada kemik iliği toksisitesi gelişebileceğinden takibi önemlidir. Thioguanin, bir pürin analogu olup özellikle lösemi tedavisinde kullanılır. Tedavi sırasında Kİ toksisitesi, GİS yan etkileri ve karaciğer fonksiyon bozukluğu yapabilir (54). Kalsitriol, kolsişin, dapson, propiltiourasil, azotiopürin, makrolidler (askomisin, rapamisin), IL-10, Peptid T ve difteri füzyon toksini kullanılabilecek diğer ilaçlardır (105).

e- Kombinasyon tedavisi: Önerilen kombinasyonlar Asitretin ile birlikte; UVB, PUVA, siklosporin , biyolojik ajanlar. Metotreksat ile birlikte; siklosporin, fototerapi, biyolojik ajanlar. Topikal ajanlar ile asitretin ve fototerapidir. Önerilmeyen kombinasyonlar ; Metotreksat ve Asitretin. Kemik iliği baskılayan kombinasyonlar; Hidroksiüre , metotreksat veya 6-tiyoguanin birlikteliği. Deri kanseri riskini artıran kombinasyonlar; Katran-PUVA, Fototerapi-Siklosporin. Sıkı takip gerektiren kombinasyonlar; UVB-Metotreksat, UVB-PUVA, PUVA-Metotreksat, Metotreksat-Siklosporin, Siklosporin-Asitretin (105).

f- Biyolojik ajanlar: Psoriasisın T hücre aracılı inflamatuvar bir hastalık olduğunun ve hastalık etyopatogenezindeki basamakların daha iyi anlaşılmasıyla yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. Bunlar arasında ilk sırayı biyolojik tedaviler almaktadır. Biyolojikler canlı mikroorganizmalardan elde edilen protein yapısında ilaçlardır. İnsan proteinlerinin etkilerini taklit ederek ya da ekstraselüler hedeflerine bağlanarak moleküler aktivasyon basamaklarını bloke ederler (108).

Günümüzde kullanıma girmiş olan ajanlar iki ana gruba ayrılmaktadır (109):

i- T hücreleri veya antijen sunan hücreleri hedef alan ajanlar:

Alefacept, insan LFA-3 (CD 58)'ünün ekstraselüler kısmı ile insan immünglobülin (Ig) G1'inin Fc kısmının birleştirilmesi ile oluşturulan füzyon proteindir. T hücrelerindeki CD2'ye bağlanarak LFA-3 ile CD2 etkileşimini bloke ederek T hücre aktivasyonunu engeller. Ayrıca IgG1 kısmının sitostatik hücrelerdeki Ig reseptörlerine ve LFA-3 kısmının da T hücrelerindeki CD2'ye aynı anda bağlanmasıyla hafıza-efektör T hücrelerinin apoptozunu indükler. Dendritik hücreleri azalttığı, değişik kemokin ve sitokinler gibi proinflamatuvar genlerin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (110, 111).

Efalizumab, T hücre yüzeyindeki LFA-1'in bir bileşeni olan CD11a' ya karşı bir insan monoklonal antikordur. T hücrelerdeki LFA-1 ile ASH'lerdeki ICAM-1 arasındaki etkileşimi ve endotel hücrelerindeki ICAM-1 ile T hücrelerindeki LFA-1 ile etkileşimi bloke eder. Böylece T hücre aktivasyonunu önleyerek ve deriye T hücre göçünü bloke ederek psoriyazis gelişimini engeller (108, 111). Ayrıca psoriyatik lezyonlarda dendritik hücre sayısını azalttığı gösterilmiştir (111).

ii- TNF- alfa sitokinini hedef alan ajanlar:

Etanersept, insan IgG1'inin Fc kısmıyla birleştirilmiş insan TNF-alfa reseptöründen oluşmaktadır. TNF-alfa ile birleşerek bu sitokinin aktivitesini inhibe eder. Hem solubl hem de membrana bağlı TNF-alfa'yı engeller. İnflamasyonu, hücre infiltrasyonunu, keratinosit

proliferasyonunu, osteoklast aktivasyonunu ve metalloproteinaz sentezini inhibe eder (108, 111).

İnfliksımab, TNF-alfa'ya karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Yapısal olarak değişik fare bölgelerinden ve insan IgG1 Fc bölgesinden üretilir. TNF-alfa'nın solubl formlarına yüksek affinite ile bağlanarak reseptörleriyle etkileşimini engeller. Bu sayede T lenfosit aktivasyonu, T hücre göçü, keratinosit proliferasyonu azalır. Ayrıca hücre yüzeyine bağlı TNF- alfa'ya da bağlanarak TNF-alfa üreten hücrelerde komplemanla ilişkili lizisi uyarır (108, 111).

Adalimumab, TNF-alfa'ya karşı yüksek spesifite ve affinite gösteren insan IgG1 için geliştirilmiş tamamen insan yapısında monoklonal bir antikordur (112). Hem solubl hem de membrana bağlı TNF-alfa'ya bağlanır; komplemanı fiske ederek membrana bağlı TNF-alfa üreten hücrelerin lizisine yol açar (111).

Psoriasis tedavisinde tek ilaç ile tedavi etkisizse, çoklu tedavi (kombinasyon tedavisi), uzun süreli ilaç kullanımına bağlı birikici yan etkileri önlemek için dönüşümlü tedavi (rotasyon tedavisi), başlangıç tedavisinin sağladığı iyileşmeyi üst düzeyde tutmak ve uzun süreli toksisiteyi azaltmak için ardışık tedavi seçenekleri kullanılabilir (113).

2.2. D VİTAMİNİ

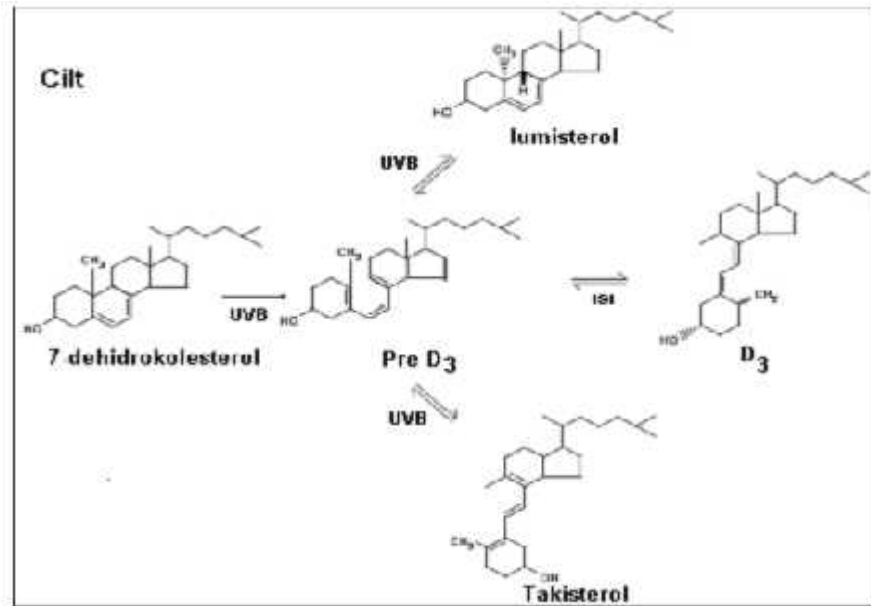
Vitamin D terimi, ilk defa 1922'de Mc Callum tarafından, morina balığı karaciğeri yağından izole edilen antirakitik faktör için kullanılmıştır (114). Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasının en önemli fizyolojik düzenleyicilerinden birisi olan vitamin D, serum kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde paratiroid hormon (PTH) ile sinerjik etki göstermekte ve kemik mineralizasyonuna katkıda bulunmaktadır (115). Vitaminler, besinlerle veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen; vitamin D bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin feedback mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir (116). Vitamin D kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler. Aktif vitamin D' nin sentezi, metabolik kontrol altında, karaciğer ve böbrekte ardışık hidroksilasyonlarla olur; daha sonra kanla kalsiyum homeostazının düzenlendiği hedef dokulara taşınır (117). Vitamin D eksikliği infant ve çocuklarda defektif kemik formasyonu ile karakterize olan raketse yol açar (118). Erişkinlerde ise osteoporozu tetikler ve şiddetlendirir, ayrıca ağırlı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye yol açmaktadır. Vitamin D'

nin sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler, enfeksiyon ve cilt hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (119, 120).

2.2.1. D Vitamini Sentez ve Metabolizması

D vitamininin iki temel formu; vitamin D2 (ergokalsiferol) besinlerle alınırken, vitamin D3 (kolekalsiferol) ultraviyole ışınlarının etkisiyle deride hayvansal kaynaklı 7-DHC (pro-vitamin D3)’den sentezlenir ve bu endojen üretim D vitamininin temel kaynağıdır. D2 ve D3 vitaminin her ikisi de aynı yolla metabolize olduğu için ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılır. Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95’i güneş ışınlarının etkisi ile deride yapılır. UV-B ışınlarının etkisi ile epidermiste 7-dehidrokolesterol’ün nonenzimatik fotolizi sonucu önce pre-vitamin D3 sentezlenir. Deride fazla sentezlenen D3 vitamini, UV-B ışınlarının etkisiyle biyolojik olarak inaktif fotoizomerlerine (lumisterol, takisterol) dönüştürülür (Şekil 2.1). Bu durum gereksiz D vitamini sentezini önleyerek, canlıyı D vitamininin toksikasyonundan koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizmasıdır (116, 121).

Şekil 2.1. Ciltte 7DHC’den vitamin D3 ve inaktif yan ürünlerin sentezi

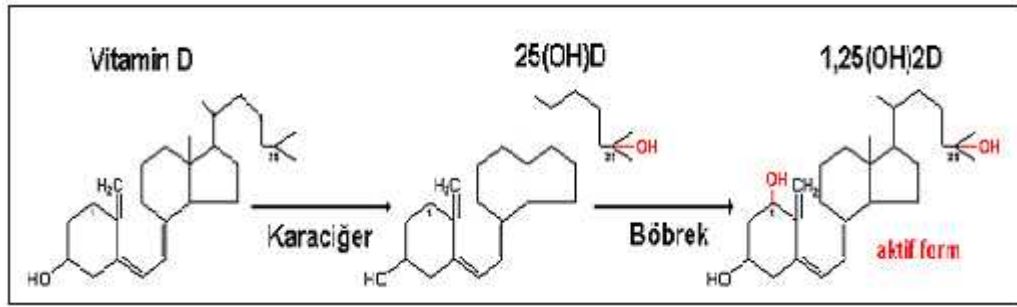


Vitamin D3 sentezlendikten sonra vitamin D bağlayıcı protein (DBP) ile epidermisten karaciğere taşınır. Karaciğerde mikrozomal bir enzim olan 25-hidroksilaz enzimi ile 25(OH) D vitaminine dönüştürülür (Şekil 2.2). 25(OH) D vitamin dolaşımında bir α -2 globulin olan DBP protein ile bağlanarak böbreğe taşınır. D vitamininin sadece %1-3’ü serbest şekildedir.

25 (OH) D vitamini, vücudun total D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametre olup, yarılanma ömrü 15-20 gündür. Böbreğin proksimal tübül epitellerinde 25(OH) D vitamini, 1 α hidroksilaz enzimi aracılığı ile 1,25(OH)₂ D vitaminine (kalsitriol) dönüşerek, bugün için bilinen en aktif vitamin D metabolitini oluşturur (Şekil 2.2) (122). 1 α hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir. Proksimal tübüller başlıca kalsitriol yapım yeridir. Kalsitriol ayrıca, desidual hücreler, keratinositler, kemik hücreleri, endotelial hücreler, periferik monositler ve aktive makrofajlar tarafından da yapılır (114).

Yüksek plazma kalsitriol düzeyi 24 hidroksilaz enziminin salınımını artırarak kalsitriol sentezini inhibe ederken, 24,25(OH)₂ D vitamin sentezini uyarır. 24,25(OH)₂ D vitamini inaktif formdur (114).

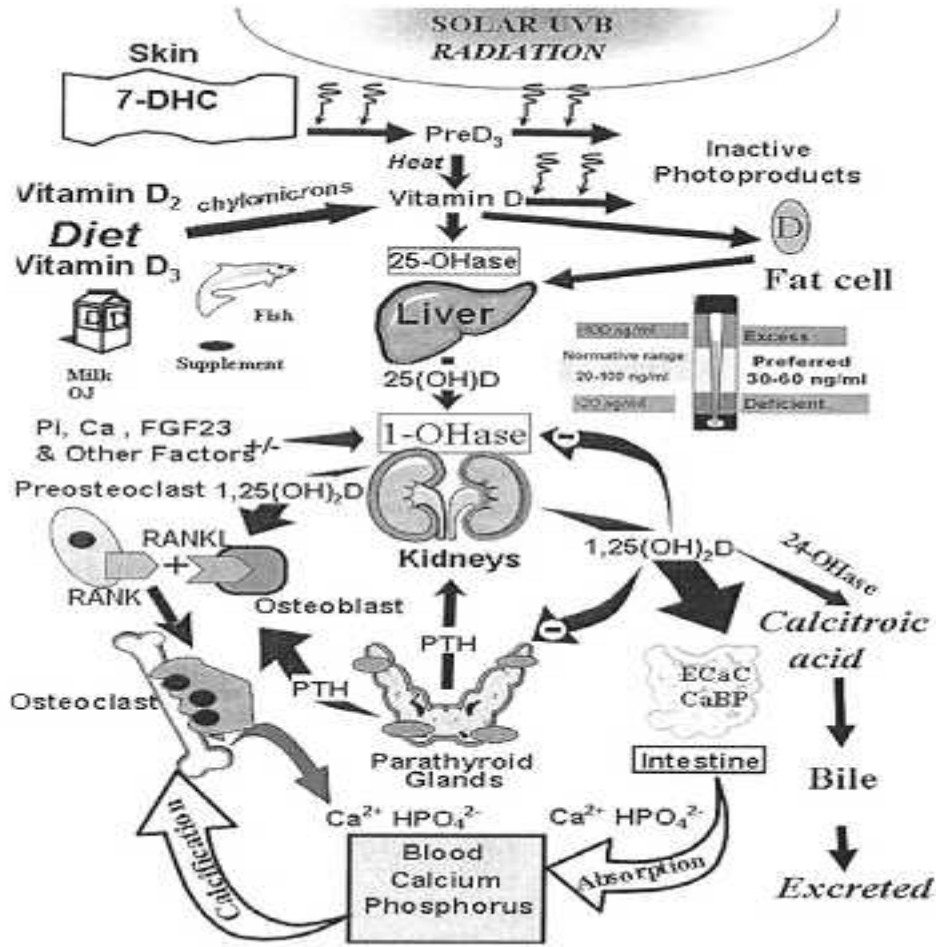
Şekil 2.2. Vitamin D'nin karaciğer ve böbrekte hidroksillenerek aktif formuna dönüşmesi



Hormonun üretimini düzenleyen temel faktörler; serum kalsiyum ve P düzeyleri ile PTH ve 1,25(OH)₂ D vitaminidir. Kalsiyum ve P homeostazında sorumlu Vitamin D'nin biyolojik olarak en aktif şekli 1,25(OH)₂ D vitamini (kalsitriol)'dir. Enzimatik aktivitenin artışına yol açan kalsiyumdan fakir beslenme ve hipokalsemi, serum 1,25(OH)₂ D vitamin düzeyini arttırmaktadır. Bu etki için hipokalsemiye yanıt olarak açığa çıkan PTH'a gereksinim bulunmaktadır. Ayrıca hipofosfatemi ve fosfordan fakir beslenme, 1 α -hidroksilaz aktivitesini daha zayıf bir şekilde uyarmaktadır. Kalsiyumun alışılmış karşıtı fosfattır ve ekstraselluler sıvıda kalsiyum arttığında fosfat azalır (115). Östrojen, prolaktin ve büyüme hormonu 1,25(OH)₂ D vitamin üretimini arttıran diğer faktörlerdir (117).

Kendi etkinliğinin önemli düzenleyicisi olan kalsitriolün yüksek düzeyleri, renal 1 α -hidroksilaz aktivitesini kısıtlayarak 24-hidroksilazın uyarılmasına ve inaktif ürün olan 24,25(OH)₂ D vitamini oluşumuna yol açmaktadır (Şekil 2.3) (115).

Şekil 2.3. Vitamin D sentezi ve metabolizması



2.2.2. D Vitamini Seviyesini Etkileyen Faktörler

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini ihtiyacımızın çok az miktarı doğal gıdalardan karşılanırken, çok büyük bir kısmı ise vücudumuzun en büyük organı olan ciltte mor ötesi ışınlarının etkisiyle 7-DHC'un fotoizomerizasyonu ile başlayan ve gelişen süreç sonucu karşılanmaktadır. 25(OH) D vitamininin serumdaki seviyesi mor ötesi ışınlar ile artar, ancak endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen 1,25(OH)₂ D vitamini ise mor ötesi ışınlardan etkilenmemektedir (123, 124).

Plazma 25(OH) D vitamin seviyeleri değiştirilemez ekolojik faktörler (mevsim, lokal hava durumu ve enlem), değiştirilebilir bireysel yaşam tarzı faktörleri (giyinme, diyet alışkanlıkları, güneşlenme alışkanlıkları) ve değiştirilemez bireysel faktörlere (ırk, pigmentasyon, cilt kalınlığı ve yaş) bağlıdır (9).

a- Enlem ve Mevsimsel Değişiklikler: Vitamin D kuzey yarımkürede yaz sonu en yüksek seviyelerde bulunurken, kış sonu en düşük seviyelerde bulunmaktadır. Ancak ekvatora

yaklaştışka daha fazla mor ötesi ışınları yeryüzüne ulaşmakta ve yıl içinde daha fazla vitamin D sentezlenmektedir (125).

b- Atmosferin Özellikleri: Bunlardan ozon tabakası en önemlisi olup, UVB dalgalarının en önemli emicisidir. Tropikal bölgelerde minimum seviyede bulunurken, kutuplarda maksimum miktarlarda bulunmaktadır. Ayrıca, ozon tabakası maksimum miktarda ilkbaharda bulunurken, sonbaharda en düşük seviyede bulunmaktadır. Atmosferdeki dinamikler, ozon tabakasının gün içinde % 10-20'ye varan oranlarda değişimine neden olmaktadır (125).

c- Bulutlardaki Katmanlar ve Bulut Yüksekliği: Büyük oranda ışınların geçişini etkilemektedir. Havadaki aerosoller de önemli bir faktör teşkil etmektedir. Nitekim Avrupa'da endüstri devrimi döneminde raşıtizmin % 80-90 gibi oranlarda görölmesinin en önemli nedenidir (121, 125).

d- Güneş Zirve Açısı (GZA, Solar Zenith Angle-SZA): Güneş ışınlarının yer yüzeyine geliş açısıdır . Dünyanın güneş ve kendi etrafında dönmesine bağlı olarak güneş ışınları ile yer yüzünün pozisyon değşitirmesi sonucu oluşmaktadır (125). Deride vitamin D3 sentezi için önemli olan faktör güneş ışınının deriye ulaştığı "Zenith" açısıdır. Bu açıdaki artma UVB fotonlarının daha uzun yol kat etmelerine (daha oblik) neden olmakta, bu da kış aylarında (Kasım-Mart) 35. paralelin üzerinde yaşayan insanlarda neden derideki Vitamin D sentezinin hemen hemen durma noktasına geldiğini açıklamaktadır (121).

Diğer yandan güneşlenme ile deriden optimal vitamin D sentezi yapılabilmesi için güneş ışınlarının atmosfere ulaşma açısı kadar, güneşlenme süresi ve güneşe maruz bırakılan deri yüzeyinin boyutları da önemlidir. Deriden Vitamin D sentezi için sınır değeri olarak her bir cm² başına 18-20 mJ UVB ışını gerekmektedir. Bu eşik değere 40° kuzey enleminde yerleşmiş olan ölkelerde kış aylarında ulaşılammaktadır. Tüm vücudun 1 Minimal Eritemal Doza (MED) maruz bırakılması ağızdan alınan 10.000-20.000 IU Vitamin D2 dozuna eşdeğer oranda serum kolekalsiferol düzeyinde artışa neden olmaktadır. Bir çalımda ise vücut yüzeyinin % 6'sının haftada 5 dakika süre ile 2-3 kez MED'de güneşe maruz bırakılması 1000 İU vitamin D sentezi sağlayabilmektedir (121).

e- Melanin: Melanin UVB ışınının absorpsiyonunda çok fazla etkilidir ve bu nedenle artmış cilt pigmentasyonu vitamin D3 sentezini belirgin şekilde azaltır (126). Koyu renkli insanların cildindeki melanin içeriğinin yüksek olması doğal bir güneş koruyucudur. Afrikalı

zenciler ve İspanyollar beyaz ırktan benzerleriyle karşılaştırıldığında kan 25(OH) D vitamin seviyeleri daha düşük bulunmuştur (127).

f- Güneşten Koruyucular: Koruma faktörü 8 olan bir güneş kremi ile cildin previtamin D3 üretimi % 95'in üzerinde azalır, 15 koruma faktörlü bir güneş kremi uygulanması cildin UVB ışınlarının % 99'unu absorbe eder ve vitamin D3 üretimini % 99 azaltır (10, 126, 128).

g- Yaşlanma: Yaşla vitamin D prekürsörü olan 7-DHC'nin azalması nedeniyle cildin vitamin D3 üretim kapasitesi yaşlanma ile azalır (126, 127). Yetmiş yaşında bir bireyde genç erişkine göre 7DHC miktarı yaklaşık % 25'tir ve bu nedenle cildin vitamin D3 yapma kapasitesi % 75 azalır (126, 128).

h- Obezite: Morbid obez kişilerde serum D vitamini düzeyi düşük bulunmuştur. Bunun sebebi olarak yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin yağlı dokuda birikmesi gösterilmektedir. Şişman yetişkinlerde karın yağlarında 4-400ng/gr D vitamin olduğu bildirilmektedir (129, 130).

i- Giyinme şekli: Giyim cilt yüzeyine UV maruziyetini azaltan önemli bir koruyucu tabakadır. Ancak UV maruziyetinin hepsi previtamin D3 sentezi için 316 nm dalga boyu altında UVB gerektirdiği için biraz maruziyet sağlığa zararlı etkilerle ilişkilendirilmemelidir (131).

2.2.3. D Vitamini Düzeyinin Değerlendirmesi

Dolaşımdaki 25(OH) D vitamin konsantrasyonu ciltteki sentez ve vitamin D destekleri dahil diyetle alımın kombine katkısını yansıtır (11). Vitamin D seviyesi tespitinde serum 25(OH) D vitamin ölçümü en güvenilir olanıdır (9, 10). Biyolojik olarak en aktif vitamin D metaboliti olan 1,25(OH)₂ D'nin bu amaçla kullanılmamasının birkaç sebebi vardır. Bunlar;

i. 1,25(OH)₂ D'nin plazma seviyeleri sekonder hiperparatiroidizme bağlı hafif-orta osteomalazide normal veya yüksek olabilir.

ii. Plazma 25(OH) D seviyeleri 1,25(OH)₂ D seviyelerinden 1000 kat daha fazladır.

iii. Kemik hücrelerini de içeren birçok periferel doku dolaşımdaki 25(OH) D'yi 1,25(OH) D'ye dönüştürme kapasitesine sahiptir ve böylece bölgesel ihtiyaçlar karşılanır (9).

Sağlıklı popülasyondaki serum 25(OH) D'nin optimal seviyesi konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Çoğu uzman serum vitamin D seviyesinin 20 ng/ml'nin altında olmasını eksiklik olarak kabul eder (132). Serum 25(OH) D seviyesinin 10 ng/ml'nin altı (<25 nmol/L) eksiklik, 10-20 ng/ml arası (25-50 nmol/L) yetersizlik, 20-30 ng/ml arası (50-75 nmol/L)

yeterli, >30 ng/ml (>75 nmol/L) ise optimal olarak tanımlanabildiği gibi (Tablo 2.1) (10), serum 25(OH) D seviyesi 10 ng/ml altı (<25 nmol/L) eksiklik, 10-30 ng/ml arası (25-75 nmol/L) yetersizlik, 30 ng/ml ve üzeri (75 nmol/L) yeterlilik olarak da tanımlanabilmektedir (133).

Tablo 2.1. Serum 25(OH) D vitamini konsantrasyonları

Serum 25(OH)D konsantrasyonu*	Vitamin D durumu	Belirti	Tedavi
<25 nmol/L (<10 ng/ml)	Eksiklik	Rikets, osteomalazi	Yüksek doz kalsiferol
25-50 nmol/L (10-20 ng/ml)	Yetersizlik	Hastalık riskiyle ilişki	Vitamin D desteği
50-75 nmol/L (20-30 ng/ml)	Yeterli	Sağlıklı	Yaşam tarzı tavsiyeleri
>75 nmol/L (>30 ng/ml)	Optimal	Sağlıklı	Öneri yok

(*nmol/L'yi ng/ml'ye çevirmek için 2,5'e bölünür.)

2.2.4. D Vitamin Eksikliği Nedenleri

Her ne kadar kalıtsal veya ikincil D vitamin metabolizma bozukluklarına bağlı D vitamin eksikliği görülse de ülkemizde en sık neden vitamin D'nin ciltten yetersiz sentezi ve besinlerle yetersiz alımıdır. Tablo 2.2'de D vitamin eksikliği nedenleri görülmektedir (8).

Tablo 2.2. D vitamin eksikliği nedenleri

1-	D vitamininin yetersiz sentezlenmesi ya da yetersiz alımı
	Yetersiz güneş ışını maruziyeti
	Tüketilen besinlerin D vitamin içeriklerinin düşük olması
	Gebelikte kötü beslenme
	Koyu cilt rengi
2-	Yağda eriyen vitaminlerin düşük emilimi
	Kolestatik karaciğer hastalıkları
	Pankreatik yetmezlik
	Biliyer obstrüksiyon
	Çölyak hastalığı
	Kısa barsak sendromu
3-	D vitamini metabolizması bozuklukları
	Sitokrom P 450 enzim sisteminin indüksiyonu (fenitoin, fenobarbital, rifampisin)
	25- OH D vitamin sentezindeki bozukluk
	Ağır karaciğer hastalığı
	1,25(OH) vitamin sentezinde düşüklük
	İlerlemiş böbrek hastalıkları
	Kalıtsal alfa-1 hidroksilaz eksikliği (D vitamini bağımlı raşitizm tip 1)
	1,25- OH vitamin D'ye son organ direnci (D vitaminine bağımlı raşitizm tip 2)

2.2.5. D Vitamininin Etki Mekanizması

2.2.5.1. Kalsiyum metabolizması ile ilgili fonksiyonları

Kalsiyum metabolizması üzerine D vitaminin üç temel etkisi vardır:

i. D vitamini bağırsaktan kalsiyum emilimini artırır. Bağırsak epitelyum hücrelerinde VDR'e bağlanan D vitamini kalsiyum bağlayan proteinin sentezini arttırarak kalsiyumun aktif transportunu arttırır. Aktif transport yanında kalsiyum bağırsaklarda hücre kenarlarında difüzyon yoluyla emilir. Aktif transportun eşik değeri varken difüzyon sisteminin eşik değeri yoktur ve diyetle alınan kalsiyum miktarına bağlıdır. D vitamini varlığında diyetteki kalsiyumun % 30-40'ı emilirken D vitamini yetersizliğinde kalsiyumun % 10-15'i emilir. D vitamini bağırsaklardan fosfor emilimini de arttırır (134, 135).

ii. D vitamini kemik dokusu üzerine etki ederek kalsiyum mobilizasyonunu arttırır. Bunun için PTH ile birlikte hareket eder. Aktif D vitamini kemik dokusunda osteoblastlardaki VDR'e bağlanarak osteoblastlarda NF- κ B (RANKL) proteinin sentezini arttırır. Daha sonra

osteoblastlar üzerindeki nükleer faktör-kappa beta ligandın reseptör aktivatörü (RANKL) proteini preosteoklastlardaki RANKL reseptörüne bağlanarak preosteoklastların olgun osteoklastlara dönüşmesini sağlar. Olgun osteoklastlar çeşitli hidrolitik enzimler salgılayarak kemik matriksinden kalsiyum mobilizasyonunu ve bunun yanında diğer minerallerin de dolaşıma salınmasını sağlarlar (134, 135).

iii. D vitamini böbreklerden de kalsiyum emilimini artırır. Distal tübül hücrelerinden filtre edilen kalsiyumun % 1'i emilir. D vitamini PTH ile birlikte distal tübül hücrelerine etki ederek etkisini gösterir. Kalsiyum düşüklüğünde ilk aşamada D vitamini bağırsaklarda kalsiyum ve fosfor emilimini artırır, eğer bu yeterli olmaz ise PTH kemik kalsiyumunu mobilize etmek için D vitamini sentezini artırır. PTH ve hipofosfatemi böbreklerde 1,25(OH)₂ D sentezini arttıran önemli faktörlerdir. PTH renal proksimal ve distal tübül hücrelerinde kalsiyum emilimini artırırken fosfor atılımını artırır. Hipofosfatemi PTH'dan bağımsız olarak böbreklerde 1,25(OH) D sentezini artırır (134, 135).

2.2.5.2. Kalsiyum metabolizması dışı fonksiyonları

1980'li yılların başına kadar D vitamininin yalnızca kalsiyum, fosfor ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmaları yürütülmekte iken son 20-25 yılda yapılan çalışmalarda kemik metabolizması dışında da fonksiyonları olduğu görülmüştür. Bugün D vitamininin optimal sağlık için gerekli olduğu bilinen bir gerçek olup, birçok hastalığın gelişmesini engellemekte veya bulguların hafiflemesine neden olduğu bildirilmektedir. Bunlardan otoimmün hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi, kalp hastalıkları, osteoporoz, enfeksiyöz hastalıklar ve cilt hastalıkları gibi birçok hastalıkta etkili olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmektedir (5, 128).

Enterosit, osteoblast ve distal renal tubulusların hücre nükleusları dışında birçok dokuda 1,25(OH)₂ D vitaminin lokal olarak yapımının olduğu ve bu dokularda VDR reseptörlerinin gösterilmesi en önemli bulgulardan birisidir (136). Tablo 2.3'te D vitaminin hedef olabileceği dokular görülmektedir (136).

Tablo 2.3. 1,25(OH)₂ D vitamininin hedef hücreleri

Kanıtlanmış	Varsayılan
Enterosit(bağırsak)	Adacık hücreleri, pankreas
Osteoblast	Mide, endokrin hücreleri
Distal renal tubulus	Hipofiz hücreleri
Paratiroid hücreler	Over hücreleri
Ciltteki keratinositler	Plasenta
Promiyelosit, Monosit	Beyin (hipotalamus)
Lenfosit	Epididimis
Kolon enterositleri	Gelişimdeki miyoblast
Shell gland	Aortik endotelyal hücreler
Tavuk korioalantoid membranı	Cilt fibroblastları

a- Diyabet: D vitamini reseptörleri, aktif T ve B lenfositlerinde, aktif makrofajlar, dentritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere bütün immun sistem hücrelerinde ve yanı sıra pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmıştır. Tip 2 diyabet gelişiminde VDR polimorfizminin rol oynayabileceği öne sürülmüştür (129). Hypponen ve ark, bir yaşından itibaren 2000 İÜ/gün D vitamini desteği alımı olanlarda tip 1 diyabet gelişme riskinin %80 azaldığını tespit etmişlerdir (138).

b- Kanser: Vitamin D kanserden koruyucu etki gösterir. Neoplastik hücreler VDR taşımaktadırlar. Proliferasyon, invazyon, angiogenez, metastaz üzerine azaltıcı, diferansiasyon, apoptozis üzerine ise artırıcı etkileri vardır. Vitamin D₃, fotoprotektif etki gösterir. Vitamin D₃, keratinositlerde iyi bilinen bir antioksidan olan metallothionein proteinin sentezini artırır. Yaşlanmış derinin vitamin D'yi daha az ürettiği göz önünde bulundurulduğunda, tüm bu veriler vitamin D'nin derinin sağlıklı yapısının sürdürülmesinde, normal immun reaktivitede, güneş hasarının önlenmesinde ve tümör gelişiminde ne kadar etkili olduğunu göstermektedir (114).

c- Enfeksiyon hastalıkları: Tüberküloz enfeksiyonu olan hastalarda D vitamin değerlerinin tespit edilemeyecek kadar düşük olduğu ve D vitamin eksikliğinin tüberküloz enfeksiyonu için bir risk oluşturduğu bildirilmektedir (139).

Bunun yanında viral gribal enfeksiyon sıklığının D vitamin serum değerleri ile ilişkili olduğu, daha düşük serum değerlerinde viral gribal enfeksiyonların arttığı bildirilmektedir (140).

Çocuklukta pnömoni tanısı alan hastalarda %80 oranında D vitamini eksikliği olduğu bildirilirken, raşitik çocuklarda raşitik olmayanlara göre 13 kat daha fazla pnömoni gelişme riski olduğu görülmüştür (141, 142).

d- Beyin gelişimi: Eyles ve arkadaşları, annelerinde şiddetli D vitamin eksikliği olan yavru farelerin beyinlerinde kalıcı hasar geliştiğini saptamışlardır (143). D vitamin eksikliği durumunda korteks anomalileri, lateral ventriküllerin genişlemesi ve beyinde daha fazla hücre proliferasyonu gözlenmiştir. Yetersiz D vitamini desteği gören erkek çocuklarda ileri yaşlarda şizofreni görülme riskinin arttığı bildirilmektedir (144).

e- Kalp hastalıkları: Yapılan çalışmalar gebe deney hayvanlarında D vitamininin iskelet, kardiyovasküler ve nörolojik gelişim üzerine önemini göstermektedir. Kardiyovasküler etkilerinden, vasküler musküler kontraksiyon fonksiyonlarını arttırdığı ve histolojik olarak ventrikül kas hücreleri arasındaki boşluğu arttırdığı görülmüştür (145). D vitamini değerleri daha yüksek olan hastalarda daha az kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite görüldüğü bildirilmektedir. Kuzey ülkelerinde daha yüksek oranda kalp hastalıkları görüldüğü ve özellikle kalp krizinin kış aylarında daha fazla geliştiği bildirilmektedir (146).

f- Transplantasyon: Transplantasyon sonrası doku kabulünde D vitamininin önemli yeri olduğu bildirilmektedir. Özellikle kalp, karaciğer, böbrek, pankreas, akciğer ve barsak transplantasyonunda önemli yeri olduğu ve deney farelerinde yeni dokunun yaamasını %10–30 oranında arttırdığı bildirilmektedir (147).

g- Kronik böbrek hastalığı: Önemli buluşlardan biri, VDR'nin paratiroid bezlerinde bulunmasıdır. $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ vitamini PTH üzerine inhibitör etki gösterir. Bu da PTH ile $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ vitamini arasındaki negatif geri denetim mekanizmasının varlığına delildir. Kronik böbrek hastalarında D vitamin yapımı yetersiz olduğundan hiperparatiroidi gelişmektedir. Burada paratiroid bezin hücre proliferasyonu VDR aracılığıyla meydana gelir. Diyaliz hastalarında gelişen renal osteodistrofinin D vitamini ve analogları ile tedavisinin paratiroidlerde bulunan VDR ile mümkün olduğu anlaşılmıştır (148, 149).

h- Kas-iskelet hastalıkları: D vitamini eksikliğin klinik bulguları çocuklarda raşitizm olarak adlandırılırken, yetkinlerde ise osteomalazi olarak karşımıza çıkmaktadır (123). İskelet kaslarında $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ vitamin için reseptörler bulunmaktadır. D vitamin eksikliğinde

hastalar çoğu zaman kemik ve kaslarda ağrıdan şikayet etmektedir. Bu hastalar çoğu zaman fibromiyalji ve nonspesifik kollajen vasküler hastalıklar gibi yanlış tanı almaktadırlar. Fibromiyalji şikayetleri olan hastaların %40-60 oranında D vitamini eksikliği veya osteomalazi mevcuttur (128).

ı- Tiroid hastalıkları: 1,25 (OH)₂ D vitamini, D vitaminin en aktif formu olup hayvan modellerinde otoimmün tiroidit gelişmesini etkili bir şekilde önlediği ve endokrin hücrelerde HLA class II ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (150). Almanlarda yapılan bir çalışmada intron 6'da lokalize vit D 1 α -hidroksilaz geninin C/T polimorfizminin Hashimoto tiroiditi ile ilişkili olduğu görüldü (151).

j- İmmün fonksiyonları ve otoimmün hastalıklar: D vitamininin immün sistem üzerindeki düzenleyici etkisiyle ilgili olan bilgilerimiz her geçen gün artmaktadır. 25 (OH) D vitamininin CYP27B1 enzimi ile 1 alfa hidroksilasyonu, pek çok doku ve hücrede gerçekleşir. Lokal olarak sentezlenen 1,25 (OH)₂ D vitamini parakrin etkiyle immün cevapları düzenler. D vitamini; T ve B lenfositler, makrofaj, monosit, DH ve NK hücrelerin farklılaşması ve düzenlenmesi yanında in vivo ve in vitro sitokin üretimini de düzenler. IL-2, INF-gama ve TNF-alfa üretiminde azalma, IL-6 ekspresyonunun inhibisyonu ve B lenfositler tarafından otoantikorların üretimini ve sekresyonunun baskılanmasını sağlar (152, 153). CD4⁺ T lenfositlerin aktivasyonunun ve farklılaşmasının düzenlenmesi, T regülatör hücrelerin sayı ve fonksiyonlarının artırılmasını, in vitro monositlerin dendritik hücrelere dönüşmesinin baskılanması, Th1 hücreler tarafından IL-2, TNF-alfa, INF-gama üretiminin azaltılıp Th2 hücrelerin fonksiyonlarının uyarılması, Th1 hücrelerin IL-17 üretiminin baskılanmasını ve NK hücrelerinin in vitro stimülasyonunu sağlar. Sonuç olarak, D vitamini adaptif immün sistemde aşırı inflamatuvar yanıtları engeller. Böylece inflamasyona bağlı aşırı hücre ve doku harabiyeti önlenir. İnflamasyon, proinflamatuvar sitokinlerin (özellikle IL-12 ve TNF-alfa) artmış üretimlerinin D vitamini tarafından sınırlanması ile düzenlenir (154).

k- Dermatolojik hastalıklar: Son gelişmelerde vitamin D'nin kalsiyum ve kemik metabolizması dışında çeşitli dokuların hücre büyümesi ve farklılaşmasında da düzenleyici etkileri olduğu gösterilmiştir. Kanıtlar aktif vitamin D ve analoglarının keratinositlerde büyümeyi baskıladığı ve terminal diferansiyasyonu tetiklediği lehinedir. Bu etkileri sayesinde psoriasis tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır (114).

Vitamin D'nin, vitamin D reseptörleri bulunan melanositlerin proliferasyonunu ve melanin sentezini stimüle ettiği gösterilmiş, böylece vitiligoda kullanım alanı bulmuştur (120). Vitamin D aktif T hücrelerinin fonksiyonunu inhibe ederek kollajen sentezini inhibe

eder ve morfea tedavisinde kullanılabilir (120). Alopesi areata, seboreik dermatit ve atopik dermatit tedavisinde de kullanılmış olup eritema anulare sentrifugum, ekstrasgenital liken sklerozus, prurigo nodularis, liken amiloidozis, pitriasis rubra pilaris, epidermolitik palmoplanter keratoderma, büllöz iktiyoziform eritroderma, Netherton Sendromu, Darier hastalığı, Hailey-Hailey hastalığı, epidermal nevus, akantozis nigricans, konfluent and retiküler papillomatozis, peeling skin sendromu, oral leukoplaki, akrodermatitis kontinue gibi diğer dermatolojik hastalıklarda da denenmektedir (155).

2.3. PSORİASİS VE D VİTAMİNİ İLİŞKİSİ

Psoriasis, epidermisteki keratinositlerin diferansiasyonunda azalma ve proliferasyonunda artma ile karakterize ve muhtemelen Th1 ve Th17 hücrelerinin yönlendirdiği immün aracılıklı kronik bir hastalıktır. Tedavide aktif D vitamininin T hücreler üzerinden inflamasyonu önleyici olmasının (IFN- gama, IL-2, IL-4, IL-5, IL-8 azaltır, IL-10 arttırır) yanı sıra keratinositlerde proliferasyonu inhibe, diferansiyasyonu uyarıcı (involukrin, transglutaminaz 1, keratin 1 ve 5 üzerinden) etkisi vardır (114).

Aktif vitamin D3'ün biyolojik etkileri, nükleer reseptöre bağlanma ile başlar. Bu bağlanma sonrası transkripsiyonel faktörler aktive olarak çeşitli genleri eksprese eder. Vitamin D3, keratinositlerde hücre proliferasyonunu süprese ederek involucrin ve transglutaminaz-1 gibi diferansiyasyon moleküllerini indükler ve kornifiye hücre zarfı oluşumunu arttırır. Psoriatik epidermisteki keratinositlerde, diferansiyasyon belirteçleri olan involucrin ve transglutaminaz-1 yüksek düzeyde eksprese edilir. Keratin 1 ve Keratin 10 gibi diğer belirteçler ise düşüktür (156). Yapılan bir çalışmada aktif vitamin D3 'ün kültüre edilmiş normal insan keratinositlerine olan etkileri araştırılmış ve diğer vitamin D3 analogları ile etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Involucrin, transglutaminaz-1, keratin-1 ve keratin-5 ekspresyonu ve kornifiye hücre zarfı formasyonu kantitatif olarak saptanmıştır. Tüm vitamin D3 analogları arasında antiproliferatif etki yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışma sonunda tüm vitamin D3 analoglarının, hücre proliferasyonunu süprese etmede ve diferansiyasyonu indüklemeye benzer potense sahip oldukları görülmüştür (157).

Vitamin D, keratinositlerin diferansiyasyonu ve proliferasyonu üzerinde etkilidir (158). Yapılan bir çalışmada, Vitamin D'nin büyüme inhibitörü ve diferansiyasyon stimülatörü olarak etki ettiği, farenin lösemik hücrelerini matür beyaz kürelere diferansiye ettiği gösterilerek kanıtlanmıştır (159). Vitamin D3, 10^{-8} M konsantrasyonda fare keratinositlerinde büyümeyi süprese eder ve terminal diferansiyasyonu stimüle eder. İn vitro ortamda dermal fibroblastlar ve melanositler de Vitamin D3'e duyarlıdır (160).

Normal epidermis, psoriatik ve non-psoriatik epidermisten alınan keratinositlerin in vitro ortamda kültüre edilmesi ile yapılan bir çalışmada, VitD3 10^{-8} M üzerindeki konsantrasyonlarda keratinositlerin gelişimini inhibe etmiştir. Bu süpresyon in vivo ve in vitro insan keratinositlerinde gösterildiği gibi, hücre siklusunun G1/ S fazının blokajına bağlıdır. Vitamin D3 aynı zamanda, diferansiyasyonu da stimüle eder (161, 162). Vitamin D 10^{-6} - 10^{-9} M arasında keratinosit gelişim ve diferansiyasyon modülatörü olarak etki gösterir ve keratinosit gelişiminin arttığı psoriatik lezyona uygun konsantrasyonda topikal olarak uygulandığında bu lezyonları düzeltebilir ($2\mu\text{g/g}=10^{-5}$ M). Vitamin D3'ün serum seviyesi ve in vitro efektif düzeyi arasında bin kat fark mevcuttur (163). Epidermal keratinositler vitamin D'yi aktive edebilecek enzim sistemine sahiptir. Ayrıca 25(OH) D vitamini de keratinositlerde büyümeyi inhibe eder. Bu nedenle Vitamin D ve keratinositler arasındaki ilişki, vitamin D' nin psoriasisteki önemini göstermektedir (156, 163).

Ayrıca psoriasis fizyopatolojisinin bir diğer önemli fazı da immüno-inflamatuar reaksiyonlardır. Örneğin vitamin D3, T lenfosit çoğalmasını ve IFN-gama, IL-2, IL-4 ve IL-5 oluşumunu inhibe eder. Aktif vitamin D3 uygulaması ile psoriatik lezyonda proinflamatuar IL-8 düzeyi azalır ve antiinflamatuar IL-10 artar. İlginç olarak, vitamin D3 ile keratinositlerdeki IL-10 reseptör gen ekspresyonu da 10 kat artar (164, 165).

Osteoporozlu ve uzun süredir psoriasis olan 83 yaşında erkek bir Japon hastaya osteoporozu tedavi etmek amacıyla $1\mu\text{g/}$ gün vitamin D3 verilmiş, tedavi devam ederken psoriasis için herhangi bir tedavi almayan hastanın deri lezyonlarında beklenmedik bir gerileme olmuştur. Böylece psoriasis tedavisinde vitamin D kullanımı, tesadüfen bulunmuş ve klinik uygulamaya girmiştir (166).

Vitamin D içeren topikal krem ve pomadlar psoriasis tedavisinde uzun süredir kullanılmakta ve bir süredir steroid, UVB, PUVA, retinoid ve siklosporin ile kombinasyon tedavileri uygulanmaktadır (167). UVB ve UVA ile kombinasyonlarında Vitamin D' nin degrade olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. UVB irradyasyonundan birkaç saat sonra keratinositlerdeki VDR ve mRNA' sında doz bağımlı down-regülasyon bildirilmiştir (168). Psoriasisli 104 hastayla yapılan çift-kör klinik çalışma, aktif vitamin D3 ve UVB kombinasyonunun belirgin şekilde etkili olduğunu göstermiştir (169). VDR, RXR (retinoik X reseptör) ile heterodimer oluşturduğunda, Vitamin D ve retinoidlerin aynı reseptör için yarıştıkları ve antagonist etki gösterdikleri sanılmaktadır (170).

Günümüzde, ticari olarak Vitamin D3' ün tacalcitol, calcipotriol ve maxacalcitol olmak üzere üç analogu bulunmaktadır (114). 1985'te Morimoto ve Kumahara kalsitriol

kullanan bir osteoporoz hastasında psoriatik deri lezyonlarının gerilediğini rapor etmişler (166). Kalsitriol'ün sentetik analogu olan kalsipotriol Avrupa'da psoriasis için 1990 yılında onay alarak kullanılmaya başlanmıştır (114, 171). Vitamin D analoglarının özellikle el tırnaklarında daha başarılı olduğu vurgulanmaktadır (114). Tırnak psoriasisinde kullanılan topikal calcipotriol solüsyon ile 3 aylık oklüzyonsuz tedavi sonrasında, %68 hastada belirgin ve tam düzelme sağlanmıştır. Calcipotriol'ün özellikle subungual hiperkeratoz, onikoliz ve diskolorasyonda etkili olduğu görülmüştür (172). Tırnak yatağının etkilendiği olgularda kortikosteroidlerle birlikte kullanımları önerilmektedir (114). Kalsipotriol, psoriasisın püstüler formlarında da oldukça etkili bulunmuştur. Nadiren eritem, kserozis, kontakt dermatit, fotosensitivite, hiperkalsemi ve lokal irritasyona neden olabilirler (114). Yeni bir Vitamin D analogu olan tisocalcitate, hafif-orta şiddetteki psoriasis tedavisinde Faz-2 klinik çalışma aşamasındadır. Yapılan çalışmalar, tisocalcitate'nin diğer vitamin D analoglarından farklı olarak kalsiyum metabolizmasını etkilemediğini göstermiştir (173).

Vitamin D analoglarının psoriasis lezyonlarında belirgin iyileşme sağlaması üzerine birçok çalışmada psoriasis hastalarının serum 25(OH) D vitamin seviyeleri ölçülmüştür:

Parlak ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada psoriasis hastalarında D vitamini ortalaması sağlıklı kontrollere oranla anlamsız oranda düşük bulundu (12). Suudi Arabistan' da yapılan bir çalışmada buna benzer veriler elde edilmiştir; psoriasis ve RA hastalarında serum 25(OH) D vitamin seviyesi sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulundu (13).

Romani ve arkadaşları İspanya'da psoriasis ve kontrol grubunda D vitamin eksikliğinin yaygın olduğunu saptadılar; ancak eşleştirilmiş kontrol grubunda psoriasis olan hastalardan daha fazla yetersizlik oranı vardı (14).

Gisondi ve arkadaşları İtalya' da kış mevsiminde yaptıkları bir çalışmada psoriasis hastalarının %81'inde ve sağlıklı kontrollerin %30'unda serum 25(OH) D vitamin seviyesini 50 nmol/l' nin altında buldular. Ayrıca psoriasisle ilişkilendirilen D vitamin eksikliğinin yaş, cinsiyet ve BKİ ' den bağımsız olduğunu gösterdiler (15).

Staberg ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada orta dereceli tutulum gösteren psoriasis olgularının 1,25 (OH) D vitamin değerlerinin kontrollerden anlamlı oranda düşük bulunduğu bildirilmektedir (16). Ve bunlar dışında birçok çalışmada da psoriasis hastalarında düşük D vitamin seviyeleri rapor edilmiştir (17, 18).

2.4. PSORİASİSTE FOTOTERAPİ VE D VİTAMİNİ İLİŞKİSİ

D vitamini sentezinden sorumlu benzer dalga boylarındaki UVB spektrumu (280-315 nm) psoriasis ve diğer inflamatuvar cilt hastalıklarının tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır (19).

Fototerapi (geniş-band UVB, dar-band UVB, PUVA ve helioterapi-doğal güneş ışığı tedavisi) yaygın psoriasis tedavisinde kullanılan etkili bir tedavi yöntemidir (19).

Standart geniş-band UVB (280-315nm) tedavisine ek olarak, dar-band UVB (311-312nm) ve helioterapi(doğal güneş ışığı tedavisi) de psoriasisde önemli tedavi yöntemleri haline gelmiştir. Daha önceki araştırmalarda dar-band UVB'nin PASİ skorunu geniş-band UVB'e göre daha fazla düşürdüğü ve suberitemojenik dozlarda verildiğinde PUVA'ya göre daha güvenilir olduğu ve psoriasis hastalarının daha iyi tolere edebildiği gözlenmiştir (174). Ayrıca dar-band UVB'nin kullanım kolaylığı gibi avantajları sayesinde geniş-band UVB kullanımı azalmıştır (175). Ek olarak birçok çalışmada UVB ve kalsipotriol kombinasyon tedavisinin diğer monoterapi tedavileriyle karşılaştırıldığında psoriasisde daha hızlı iyileşme olduğu gösterilmiştir (19, 177).

Psoriasis, atopik dermatit hastalarında ve düşük 25(OH) D vitamin seviyesi olan diğer cilt hastalığı olanlarda düşük doz dar-band UVB tedavisi sonrasında D vitamini seviyesi önemli ölçüde artmıştır (178, 179).

Daha önceki çalışmalarda fototerapi alanlarda 25(OH) D vitamin seviyesindeki artışın yaş ile korelasyon göstermediği gözlenmiştir (180, 181, 182). Bu psoriasis hastalarında fototerapi tedavisi sırasında cildin vitamini D3 üretim kapasitesinin hastanın yaşından ve psoriasis şiddetinden bağımsız olduğunu gösterir. Daha yaşlı olan hastalarda ciltte yeterli D vitamini sentezini sağlamak için psoriasisde fototerapi yeterince uzun zaman alan bir işlemdir. Yetersiz güneş ışığı maruziyeti ve cildin fonksiyonel üretim kapasitesinin azalması nedeniyle cildin D vitamini üretme yeteneği yaşla birlikte azalır. Ayrıca düşük bazal D vitamin seviyesi olan hastalarda 25(OH) D vitamin artışı yüksektir (181, 183, 184, 185).

Psoriasis hastalarında vitamin D üretim artışı dar-band UVB'de geniş-band UVB'ye göre daha düşüktür (181). İn vivo ve in vitro vitamin D3 yolağının başlaması için gerekli olan optimum dalga boyu 300 ± 5 olduğu için 280-315 nm dalga boyunda olan geniş-band UVB'de vitamin D üretim artışı daha fazla olmuş olabilir. D vitamini sentezi 290-315 nm dalga boylarında uyarılmış, fakat 315'ten daha uzun dalga boylarında uyarılmamıştır (186, 187). Bir çalışmada 311 nm'lik dalga boyunda D vitamin sentezi etkili bir şekilde uyarılmıştır, fakat

geniş-band UVB aralığındaki dalga boyları ile aynı ölçüde değil. Dar-band UVB tedavisi de dahil olmak üzere UVB tedavisi, psoriasisde D vitamini düzeyini arttırmak için yeterince zaman alıcı bir yöntemdir. Geniş-band UVB'nin etkili olabilmesi için gereken süre iki fototerapi arasındaki D vitamin üretim potansiyeli farkını azaltabilir. Tedavi süresinin fototerapi tipi ile güçlü korelasyonu vardır. Dar-band UVB'e maruz kalan hastaların geniş-band UVB'nin 4 katı süreye ihtiyaçları vardır. Bununla tutarlı diğer çalışmalarda da dar-band UVB'nin eritemal tepki dozu geniş-band UVB'nin yaklaşık 4.2 katıdır (188). UVB dozu aynı zamanda fototerapi tipi ile de koreledir, fakat UVB dozu ile 25(OH) vitamin D3 seviyesindeki artış arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır (21). Bunun nedeni daha önceki çalışmada görüldüğü gibi serum 25(OH) vitamin D3 seviyesi farklı zaman periyotlarında ölçülmüştür ve bir plato seviyesine 3 hafta sonra ulaşılmıştır (189). Bir in vitro çalışma UV ışın maruziyeti ile kolekalsiferol sentezinin doz-yanıt ilişkisinin doğrusal olmadığını göstermiştir. Bu; ek UV maruziyetinin D vitamini düzeylerinde orantılı bir artışa yol açmadığı hipotezini ortaya koymuştur (190). Vitamin D3'ün ciltte sentezinin otoregülasyonla düzenlenmesi ve ciltten dolaşıma salınımının yavaş ve kararlı olması bunu açıklayabilir (191).

Ryan tarafından yapılan bir çalışmada, fototerapi ile tedavi edilen psoriasis hasta grubunda dar-band UVB maruziyet sayısı serum 25(OH) D vitamin seviyesindeki artışın tek belirleyici olarak bildirilmiştir (192).

Bazı çalışmalarda başlangıçta daha düşük 25(OH) D vitamin seviyesi olan hastaların güneş ışığı ve fototerapiye yanıtlarının daha iyi olduğu gözlenmiştir (180, 191). Osmancevik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tüm hastaların güneşe maruziyetinden 2 hafta sonra serum 25(OH) D vitamin seviyeleri 30 ng/ml (75 nmol/l)'e ulaştığı gözlenmiştir (182). Dolaşımdaki 25(OH) D vitamin seviyesinin D vitamininin yararlarını maximuma ulaştırması için >30 ng/ml, veya >75 nmol/L olması gerekmektedir (126).

Güneşe maruziyet insanlardaki vitamin D'nin önemli bir kaynağıdır (36). Kuzey enlemlerde yaşayan genç ve erişkinlerde kış aylarında D vitamini üretimi optimum ihtiyaçlarını karşılamak için yetersizdir (193). Psoriasis lezyonları genellikle kış aylarında kötüleşir bunun için bu mevsimde birçok hastaya tekrarlanan UVB tedavileri verilir. Psoriatik lezyonların iyileşmesine ek olarak kuzey ülkelerinde 25(OH) D vitamin seviyesi genellikle düşük olduğundan UVB tedavisi kış aylarında bu hastaların D vitaminini de sağlamış olur. Vitamin D takviyesi alan hastalarda da UVB tedavisi ile serum 25(OH) D vitamin seviyeleri artmaktadır. Bu daha önce yapılan bir çalışmayla uyumludur. Bu çalışmada UV kaynaklı D

vitamini sentezinin oral D vitamini alımına göre serum kalsidiol seviyesi üzerinde daha etkili olduğunu göstermiştir (194, 195).

Cilt pigmenti, güneş koruyucu kullanımı, yaşlanma, mevsimler ve enlemler previtamin D3 sentezini etkilerler (196). Mevcut çalışmalarda farklı cilt tipleri arasında 25(OH) D vitamin artışı açısından fark saptanmamıştır (197). Bunun sebebi büyük olasılıkla kişilerin cilt fototipine ve tedaviye eritamel cevabına göre UVB dozunun ayarlanmasıdır. Tüm hastalara öncelikle psoriasis için UVB tedavisi verilmişti. Beklendiği üzere açık tenlilerde cilt tipi III ve IV olanlara göre daha az UVB (geniş ve dar-band) tedavisine ihtiyaç olmuştur. Bu bulgu deri pigmentasyonunun D vitamini sentezi üzerindeki etkisini inceleyen diğer çalışmalarla uyumludur. İnsanların cildindeki melanin pigmenti D vitamini sentezinden sorumlu olan UV ışınları ile yarışır ve onları absorbe eder (198).

Heliotropi tedavisinin ilk 2 haftasındaki 25(OH) D vitamin artışı ile 2-3 aylık geniş-band UVB ve dar-band UVB tedavisindeki 25(OH) D vitamin artışı benzer bulunmuştur. Güneş koruyucular ve serum 25(OH) D vitamin arasındaki korelasyon belirgin şekilde zayıftır (199). Hastalar günlük güneş maruziyeti plato seviyesine ilk 1 haftadan sonra ulaşmaktadır. Büyük olasılıkla hastaların kızarıklığının olduğu ve bazılarında güneş yanığı olduğu ilk haftada vitamin D yapımı en belirgindir (182).

Hastaların psoriasis lezyonları olmasına rağmen ve güneş koruyucu kullanmalarına rağmen 15 günlük klimoterapi boyunca 25(OH) D vitamin artışı anlamlı bulunmuştur (182). Bu kısa süreli UVB tedavisinin psoriasis hastalarında D vitamini seviyesini arttırmak için yeterli olduğunu göstermektedir. SPF-8 güneş koruyucuların cildin vitamin D3 sentezini %95 oranında azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca kıyafetler de tüm solar UVB radyasyonu bloke eder ve bu şekilde vitamin D3 üretimini engeller (200).

Tüm tedavi rejimlerinde psoriasis hastalarının, PASİ skorunda yaklaşık %75 azalma olduğu bildirilmiştir (192, 197). Bir çalışmada psoriasisteki iyileşme 25(OH) D vitamini seviyesindeki artışla pozitif korele bulunmuştur ($p=0.047$; dar ve geniş-band UVB ile tedavi edilen hasta grubu) (181), ancak bu korelasyonun belirlenemediği çalışmalar da mevcuttur (179,180,182,192). İrlanda'da dar-band UVB tedavisi alan psoriasis hastalarında yapılan bir çalışmada serum 25(OH) D vitamin seviyesi ile PASİ veya DLQI değişikliği arasında korelasyon gösterilememiştir (192).

Bir başka çalışmada da 25(OH) D vitamin seviyesi ile psoriasis arasında herhangi bir ilişki bulunamadı, fakat bazal serum 1,25(OH)₂ D vitamini seviyesi ile psoriasis şiddeti

arasında negatif korelasyon bulunmuştur (201). Fizyolojik koşullar altında UVB ile induklenen, 7 dehidrokolesterolden son ürün olarak 1,25(OH)₂ D vitamini sentezlenen yolağı başlatan tek doku deridir (202). Yapılan bir çalışmada fototerapi sırasında 1,25(OH)₂ D vitamin seviyesi artma eğilimindeydi ancak; anlamlı artışlar helioterapi sırasında, 25(OH) D vitamin seviyesi 30 ng/ml'nin altında olan kadınlarda ve ≥ 70 yaş olanlarda saptanmıştır. Bu, tedavinin başlangıcında hastaların düşük serum 25(OH) D vitamin konsantrasyonuna sahip olmalarıyla açıklanabilir. 1,25(OH)₂ D vitamini sentezinin sıkı bir şekilde düzenlendiğı ve güneş ışığı sonrası 25(OH) D vitaminindeki artışın serum 1,25(OH)₂ D vitamin seviyesi üzerinde hiçbir etkiye sahip olmadığı öne sürülmüştür (126, 203). D vitamin eksikliği olan kişilerde, UVB maruziyeti ve takviye D vitamini sonrası 25(OH) D ve 1,25(OH)₂ D vitamininin her ikisinde de artış gözlemlendiğı daha önce rapor edilmiştir. Helioterapi tedavisi alan ve dar-band UVB tedavisi alan hastalar arasındaki 1,25(OH)₂ D vitamin seviye artışları farklıydı ($p=0.02$). Bu helioterapi tedavisi alan hastalardaki başlangıç 25(OH) D vitamin değerlerinin düşüklüğüyle açıklanabilir (197).

Psoriasis vulgaris gibi hiperproliferatif cilt hastalıklarının tedavisinde önem taşıyan UVB fototerapisindeki gibi 1,25(OH)₂ D molekülü ve onun analoglarının da keratinositler üzerinde antiproliferatif, prodiferentatif ve immunomodölatör etkileri vardır. Bununla birlikte UVB ve vitamin D' nin etkileri tam olarak anlaşılamamıştır (204, 205).

Yapılan bir çalışmada fototerapi tedavisi sonrası PTH azalmıştır (180). 30 ng/ml (75 nmol/l)'nin altındaki 25(OH) D vitamin konsantrasyonu sekonder hiperparatiroidizm ve kemik mineral yoğunluğunda azalma ile sonuçlanmıştır (206). PTH artan yaşla birlikte, güneş maruziyetinin azalmasıyla ve vitamin D/ kalsiyum alımının azalmasıyla artar (207). UVB maruziyetinden sonra serum PTH seviyesindeki belirgin azalma ileri yaşlarda ve psoriatik lezyonlarla kaplı cildin bir kısmında bile vitamin D sentez kapasitesinin muhafaza edildiğini göstermektedir. Bu çalışmada fototerapi sonrasında serum kalsiyum ve kreatinin konsantrasyonlarında değişiklik gözlenmemiştir (181).

2.5. OSTEOPONTİN

Osteopontin, diğer adıyla early T lymphocyte activation (Eta-1), Spp-1 geni tarafından kodlanan ve kemiklerde, böbrekte, dişte ve dokuların epitelyal hatlarında bulunan güçlü bir asidik fosfoproteindir. Osteopontin ilk olarak kemiğin ekstraselüler matriksinde tanımlanmış, kalsiyum bağlayan bir proteindir (208, 209, 210). Kemikte ilk kez bulunmasından beri osteopontinin çok farklı işlevlerine yönelik yoğun araştırmalar yapılmıştır. Osteopontin biyomineralizasyonda, enflamasyonda, distrofik kalsifikasyonda, yara iyileşmesinde,

granüloamatöz oluşumlarda, fibroziste, nitrik oksitin düzenlenmesinde, tümöral metastazda ve hücre canlılığını korumada da rol alır (208).

Kemik rezorbsiyonunda anahtar olaylardan biri de kemik yüzeyinin mineral matriksine osteoklast bağlanmasıdır. Bu bağlanmayı düzenleyenlerden biri de osteopontin ve osteoblasttan sentezlenen hidroksiapatit bağlatıcı proteindir. Bu hipotezi destekleyen bulgulardan biri de kemik rezorbsiyonunu arttıran osteopontinin kalsitriol tarafından uyarılmasıdır. 1,25(OH)₂ D vitamininin osteoblast aktivitesini etkileyerek ALP, osteokalsin, osteopontin, matriks Glaprotein'i için mRNA indüksiyonuna, kollajen için mRNA baskılanmasına neden olduğu bilinmektedir (208, 211).

Osteopontin güçlü bir kalsifikasyon inhibitörüdür (212). Aterosklerotik dokuda, aort stenozunda, böbrek taşlarında ve tümörlerde osteopontin ekspresyonunun olduğu bilinmektedir (213). Bir fosfoprotein adezyon molekülü olarak salgılanan osteopontin kalsiyum iyonlarına karşı yüksek afinite gösterir (214, 215). Yaklaşık olarak 1 mol osteopontin 50 mol kalsiyum bağlar (216). Ayrıca osteopontin monositik hücrelerde karbonik anhidraz II enziminin ekspresyonunu ve ekstrasellüler ortamın asidifikasyonunu artırır. Karbonik anhidraz enzim eksikliğinde ise yumuşak doku kalsifikasyonlarına yatkınlığın arttığı bilinmektedir (212). Ciltte kalsifikasyonu olan kronik böbrek yetmezlikli vakalarda immunohistokimyasal boyama ile kalsifiye dokuda birikimi olduğu gösterilmiştir (217). Osteopontin in-vitro ortamda kalsiyum okzalat kristallerinin nukleasyonunu, gelişimini ve agregasyonunu inhibe eder (218, 219). Vasküler kalsifikasyondaki bu önemli rolünün yanında osteopontin son zamanlarda otoimmün hastalıklarda önem kazanan bir sitokindir. RA' in patogeneğinde TNF-alfa ile birlikte osteopontinin rolü olduğu ve geliştirilen yeni tedavi modalitelerinde hedefi oluşturdukları yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (220, 221).

Osteopontin aktive Th1 hücrelerinden üretilen proinflamatuvar bir sitokindir (24). Osteopontin makrofaj, dendritik hücreler, natural killer hücreleri, T ve B hücreleri tarafından da salgılanır (222). İmmün sistem sinyal iletiminde ve hücre migrasyonunda da önemli yere sahiptir (24). Psoriasis patogeneğindeki rolü ise Th1/ Th17 yolağını aktive ederek inflamatuvar sitokinlerde artış, apoptozis ve anjiogenezis üzerine etki, endotelyal hücre ve keratinosit proliferasyonunu indüklemesidir (24). Psoriasisın Th1/ Th17 ilişkili inflamatuvar bir hastalık olması, osteopontinin de Th1 ve Th17 üzerinden otoimmün hastalıklarda önemli rol oynaması, osteopontinin psoriasis patogeneğindeki rolü olduğunu düşündürmüştür. Literatürde bu ilişkiyi değerlendiren bazı yayınlar bulunmaktadır (209, 24, 223, 224, 225).

Kardiyovasküler hastalıklarda da benzer etkisi olduğu gösterilen osteopontinin, psoriasisde kardiyovasküler hastalığa yatkınlıkta da rolü olduğu düşünülmektedir (223, 226).

Buback ve arkadaşları psoriasis lezyonlarını immünohistokimyasal olarak değerlendirmişler ve osteopontinin psoriatik lezyonlarda yüksek düzeyde olduğunu saptamışlardır. Osteopontinin psoriatik plakta CD1a+ DH, efektör T hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerde, mikrovasküler endotelial hücrelerde ve lezyonel keratinositlerde artmış üretimini gözlemlemişler, psoriasisde yüksek osteopontin düzeyinin Th1/ Th17 yolağı ile ilişkisini göstermişlerdir (24).

Buommino ve arkadaşları ise psoriasis hastalarında osteopontin ile beraber IL-1, IFN-gama, TNF-alfa, IL-8 ve ICAM-1 düzeylerini serum ve doku örneklerinde değerlendirmişlerdir. Osteopontinin psoriasis hastalarının deri örneklerinde başlıca epidermiste keratinositleri ve dermiste lenfositleri boyadığını gözlemlemişlerdir (224). Bulur ve arkadaşları da benzer olarak psoriasis lezyonunda osteopontinin epidermiste keratinositleri ve dermiste lenfositleri boyadığını saptadılar. Psoriatik lezyonda lenfositlerde ve keratinositlerde osteopontin infiltrasyonunun bilinen normal infiltrasyon düzeylerinden yüksek saptanması osteopontinin psoriasis immünojenikliğinde rolü olduğunu düşündürmektedir (209).

2.6. STRONSIYUM

Stronsiyum toprak alkali bir metaldir ve ilk olarak 1798 yılında Martin Heinrich Klaproth tarafından bulunmuştur. Stronsiyumun bilinen 28 izotopu bulunmaktadır ve radyoaktif etkilerinden dolayı en çok bilinen izotopu Sr-90'dır (29, 30). Sr-90 ile karşılaşıldığında bunun %70-80' i vücudu geçer. Kemiklerde %20-30'u depo edilirken %1 oranı ise kan, ekstraselüler sıvı, yumuşak doku ve kemik yüzeyinde toplanır. Stronsiyum bulunduğu ortamda kalabilir, dokuyu bozabilir veya atılabilir. Stronsiyumun stabil formları sağlık problemi oluşturmaz. Eğer kontrolsüz dozlarda uygulanırsa kemikte malignite ve lösemi gelişimine neden olabilir. Bu risk Sr-90 ile artar (227, 228).

Stronsiyum bileşikleri (özellikle stronsiyum klorid ve stronsiyum ranelat) endüstri ve tıp alanlarında kullanılmaktadır (31). Stronsiyum, kimyasal ve biyolojik davranışının kalsiyuma benzemesi nedeniyle insan vücudunda, kemiklerde ve dişlerde birikerek bazı biyolojik etkilere neden olmaktadır (29, 30). Stronsiyumun iskelet sistemi üzerindeki etkisinin kalsiyuma kimyasal olarak benzerliği ve vitamin D metabolizmasını ve intestinal kalsiyum absorpsiyonunu inhibe etmesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (32). Stronsiyum böbreğin

proximal tubul epitellerinde 25(OH) D vitamininin, 1 alfa hidroksilaz enzimi aracılığı ile bugün için bilinen en aktif vitamin D metaboliti olan 1,25(OH)₂ D vitaminine dönüşmesini inhibe eder (229). Yüksek plazma stronsiyum ve 1,25(OH)₂ D vitamin düzeyi, D vitamini verilmesi 1,25(OH)₂ D vitamin sentezini inhibe ederek 24,25(OH)₂ D vitamin sentezini uyarır . Düşük serum kalsiyumu ise 24,25(OH)₂ D vitamin oluşumunu engeller (230). Stronsiyum kötü bir kalsiyum taklitçisidir ve kemikte kalsiyumla yer değiştirebilir. Stronsiyum ranelat; kemik oluşumunu artırır, kemik rezorbsiyonunu azaltır ve osteoporoz tedavisinde kullanılabilir (231, 232).

Stronsiyum bileşiklerinin cilt üzerine etkileri de vardır. Stronsiyum klorid cilt ve mukozalardaki antiirritan ve antiallerjik etkisinden dolayı kozmetik ve dermatoloji alanında kullanılabilir (233).

Akyol ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada stronsiyum kloridin fibroblast hücre kültürü üzerindeki sitotoksik ve proliferatif etkileri değerlendirildi. Bir fare konnektif doku fibroblast hücre hattı kültürü yapıldı. Fibroblastlar %20, %10, %5, %2.5, %1.25, %0.6 ve %0.3 konsantrasyonda Stronsiyum klorid heksahidrat ile muamele edildi. Stronsiyum kloridin test konsantrasyonlarının hiçbirinde hücre canlılığı üzerine negatif etkisinin olmadığı gösterildi (233).

Gu ve arkadaşları stronsiyum tuzlarının adenilat siklaz inhibisyonu ile cAMP'yi azalttıklarını göstermişlerdir (234). Bu etkisinden faydalanılarak deri ülserlerinin tedavisinde kullanılmaya aday olabileceği belirtilmiştir (233).

Celerier ve arkadaşları selenyum ve stronsiyum tuzlarının inflamatuvar sitokin seviyelerini modüle ettiklerini ve böylece langerhans hücrelerinin matürasyonunu ve antijen sunumunu önlediklerini belirtmişlerdir. Ayrıca stronsiyumun keratinositlerden salınan TNF-alfa, IL-1 ve IL-6'yı inhibe ettiğini belirtmişlerdir (33). Farelerde yapılan bir çalışmada stronsiyumun TNF-alfa seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir (235).

Psoriasis etyolojisinde hipokalsemi olması ve keratinositlerden inflamatuvar sitokinlerin salınması sebebiyle psoriasis ve stronsiyum arasında ilişki olabilir. Psoriasis hastalarında stronsiyumla ilişkili daha önce yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Özetleyecek olursak stronsiyum osteoporoz tedavisinde etkili bir şekilde kullanılmakta olup dermatolojik hastalıkların tedavisinde de kullanılmaya adaydır. Bunlar için daha fazla çalışmaya gerek vardır (233).

III. MATERYAL VE METOD

Çalışma onayı:

Çalışmaya başlamadan önce, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 28.08.2012 tarih ve 2012-08/17 numaralı kararı ile onay alındı.

Çalışmaya katılanlar:

Çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na başvuran psoriasis tanılı 25 hasta ve 25 sağlıklı birey alındı.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Hasta grubu için:

- 18 yaşından büyük olmak
- Klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis vulgaris tanısı almış olmak
- Psoriasis için son 6 ay içinde sistemik tedavi almamış olmak
- Okuryazar olmak
- Gönüllü olmak

Kontrol grubu için:

- 18 yaşından büyük olmak
- D vitamin metabolizmasını etkileyecek sağlık probleminin olmaması
- Okuryazar olmak
- Gönüllü olmak

3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Hasta ve kontrol grubu için:

- 18 yaşından küçük olmak
- Hamilelik ya da emzirme
- Böbrek, karaciğer ve/veya tiroid hastalığı olması
- Diabetes mellitus öyküsü
- Granüloamatöz hastalık öyküsü
- Kalsiyum metabolizma bozukluğu

-Kalsiyum metabolizmasını etkileyen ilaç kullanım öyküsü
(antikönvülzanlar, barbitüratlar, D vitamini takviyeleri ve kortikosteroidler)

-Son 4 haftada topikal D vitamin tedavisi alması

-Son 6 ayda fototerapi veya güneşli tatil öyküsü olması

-Fotosensitivite veya fotosensitif hastalık öyküsü

3.3. Çalışma Yöntemi

Çalışmamız sonbahar-kış mevsiminde yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce psoriasis hasta grubundaki ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylere çalışma hakkında bilgi verildi. Dar-band UVB tedavisinin etki mekanizması ve yan etkileri anlatıldı ve onam formunda belirtildi. Psoriasis hasta grubundaki ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin tümünün onayı alındı.

Tedavi öncesinde psoriasis hasta grubundaki ve kontrol grubundaki bireylerin yaşı, cinsiyeti, Fitzpatrick deri tipi ve sigara, alkol kullanma durumu gibi sosyodemografik verileri hazırlanan veri formuna kaydedildi. Kronik hastalık öyküsü ve kullandıkları ilaçlar, haftalık egzersiz süresi ve bir haftada dışarıda geçirdikleri ortalama süre sorgulandı. Hasta ve kontrol grubunda beden kitle indeksi (BKİ) değerlendirilmesi için vücut ağırlığı ve boy ölçümleri standart ölçüm aletleri ile yapıldı. Tansiyon ölçümleri yapıldı ve tümü hazırlanan formlara kaydedildi (Ek 7.1).

Psoriasis hasta grubundaki bireylerin psoriasis başlangıç yaşı ve psoriasis için daha önce kullandıkları tedaviler sorgulandı. Psoriasis hastalarının hastalık şiddeti psoriasis alan şiddet indeksi (PASI) skorlaması kullanılarak dar-band UVB tedavisinden önce, 6 seans tedavi sonrası, 12 seans tedavi sonrası ve tedavi bitiminden 1 ay sonra hesaplandı ve hazırlanan formlara aynı kişi tarafından kaydedildi (Ek 7.1).

Bu araştırmada psoriasis hasta grubundaki ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylere haftada 3 seans olacak şekilde toplam 12 seans dar-band UVB verildi. Waldmann UV 7002 K fototerapi cihazı kullanıldı ve bireylerin fototiplerine göre dozlar fototerapi cihazında otomatik olarak belirlendi. Buna göre Fitzpatrick deri tipi 3 olanlarda başlangıç dozu 0.3 J ve Fitzpatrick deri tipi 4 olanlarda 0.4 J olarak başlandı ve her 2 seansta bir %20'lik doz artışı yapıldı. Şiddetli eritem veya yanık oluşan hastalar tedavide doz değişimi gerekliliği nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Psoriasis hasta grubundaki ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylerden dar-band UVB tedavisinden önce, 6 seans tedavi sonrası, 12 seans tedavi sonrası ve tedavi bitiminden 1 ay sonra olacak şekilde toplam 4 kez kan tahlili alındı. Kan tahlilleri 12 saat açlık sonrası, sabah alındı. 25 (OH) D vitamini, PTH, Ca, P ve ALP için alınan kan örnekleri, aynı gün içerisinde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. 25 (OH) D vitamini ve PTH için kemilüminesan mikropartikül enzim immünolojik yöntemi (CMIA) kullanıldı. Ca ve P için fotometrik yöntem, ALP için kolorimetrik yöntem kullanıldı.

TNF-alfa, IL-6, osteopontin ve stronsiyum için alınan kan örneklerinin pıhtılaşma süresi beklendikten sonra santrifuj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar çalışmaya kadar -80°C'de saklandı. Tüm örnekler tamamlandığında çalışmanın yapılacağı gün -80°C'de bekletilen serumlar çıkarılarak oda ısısına gelmeleri sağlandı. Osteopontin, TNF-alfa ve IL-6 Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Stronsiyum ise İstanbul Üniversitesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda atomik absorpsiyon yöntemi ile çalışıldı.

Psoriasis hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri birbirleriyle karşılaştırıldı. Farklı dar-band UVB zamanlarında alınan kan değerleri, her iki grup arasında ve her bir grup içerisinde ayrı ayrı karşılaştırıldı. Ayrıca 25 (OH) D Vitaminin ve diğer parametrelerin birbirleriyle karşılaştırılması yapıldı, anlamlı olanlar tartışıldı.

3.4. Çalışmada Kullanılan Ölçekler Hakkında Genel Bilgi

3.4.1. Beden Kitle İndeksi Değerlendirmesi:

BKİ hesaplanması=kilo(kg) / boy(m²)

BKİ<18.5=Zayıf

18.5-24.9=Normal kilolu

25-29.9=Fazla kilolu

30-39.9=Obez

BKİ>40=İleri derecede obez

3.4.2. Fitzpatrick Cilt Sınıflaması:

Tip1:Çok beyaz ten, sarı veya kırmızı saç, mavi göz rengi

Tip2: Beyaz ten, sarı veya kırmızı saç, mavi, yeşil ya da elma göz rengi

Tip3:Buğday ten rengi, göz ya da saç rengi fark etmez

Tip4:Kahverengi ten rengi

Tip5:Koyu kahverengi ten rengi

Tip 6:Siyah ten rengi

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın verileri SPSS(Statistical Package for Social Sciences) veri 14.0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi tekrarlı ölçümlerde varyant analizi, Bonferroni testi; parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde Man Whitney U testi, Friedman testi, Wilcoxon testi, Khi-kare testi kullanıldı ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı.

IV. BULGULAR

Çalışmaya alınan 25 psoriasisli hasta grubunun 9 (%36.0)'u erkek, 16 (%64.0)'sı kadındı. Çalışmaya alınan 25 sağlıklı kontrol grubunun 12 (%48.0)'si erkek, 13 (%52.0)'ü kadındı. Cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık önemsizdi.

Psoriasis hasta grubunun minimum yaşı 20, maksimum yaşı 57 olup ortalama yaş değerleri 38.64 ± 9.35 'ti. Sağlıklı kontrol grubunun minimum yaşı 20, maksimum yaşı 60 olup ortalama yaş değerleri 39.45 ± 10.68 'di. Yaş açısından istatistiksel olarak gruplar arası farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 4.1).

Çalışmaya alınan 25 psoriasisli hasta grubunun ve 25 sağlıklı kontrol grubunun 19 (%76.0)'u Fitzpatrick tip 3, 6 (%24.0)'sı Fitzpatrick tip 4 cilt tipine sahipti. Cilt tipi yönünden gruplar arası farklılık yoktu.

Psoriasis hasta grubundaki bireylerin psoriasis başlangıç yaşı minimum 11, maximum 56 olup psoriasis başlangıç ortalama yaş değerleri 28.84 ± 11.20 olarak bulundu.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun yaş, boy, kilo, BKİ ve bel çevresine göre dağılımı

	Hasta	Kontrol	Sonuç
Yaş	38.64 ± 9.35	39.40 ± 10.46	$t=0.28$ $P=0.777$
Boy	164.20 ± 7.51	168.16 ± 8.08	$t=1.91$ $P=0.061$
Vücut ağırlığı	73.92 ± 13.54	69.87 ± 11.96	$t=1.11$ $P=0.269$
BKİ	27.36 ± 5.56	24.60 ± 3.13	$t=2.08$ $p=0.043^*$
Bel çevresi	102.8 ± 8.21	89.36 ± 15.84	$t=3.59$ $p=0.001^*$

Psoriasisli hastaların vücut ağırlıklarının ortalama değeri 73.92 ± 13.54 iken, sağlıklı kontrol grubunun vücut ağırlıklarının ortalama değeri 69.87 ± 11.96 olarak bulundu. Psoriasis hasta grubunun vücut ağırlık ortalama değerinin sağlıklı kontrol grubundan daha fazla olduğu gözlemlendi. Her iki gruptaki bireylerin ölçümleri karşılaştırıldığında vücut ağırlığı yönünden gruplar arası istatistiksel farklılık önemsizdi ($p > 0.05$) (Tablo 4.1).

Psoriasisli hastaların BKİ ortalama değerleri 27.36 ± 5.56 iken, sağlıklı kontrol grubunun BKİ ortalama değeri 24.60 ± 3.13 olarak bulundu. Psoriasis hasta grubunun BKİ değerinin sağlıklı kontrol grubundan daha fazla olduğu gözlemlendi ve BKİ değerlendirmesine göre psoriasis hasta grubunun aşırı kilolu olduğu saptandı. Her iki gruptaki bireylerin

ölçümleri karşılaştırıldığında BKİ yönünden farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.1).

Psoriasisli hastaların bel çevresi ortalama değerleri 102.8 ± 8.21 iken, sağlıklı kontrol grubunun bel çevresi ortalama değerleri 89.36 ± 15.84 olarak bulundu. Psoriasis hasta grubunun bel çevresi değerinin sağlıklı kontrol grubundan daha fazla olduğu gözlemlendi. Her iki gruptaki bireylerin ölçümleri karşılaştırıldığında bel çevresi yönünden farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun tansiyon değerlerinin dağılımı

			Tansiyon		Toplam
			Normotansif	Hipertansif	
Gruplar	Hasta	S	22	3	25
		%	88.0	12.0	100.0
	Kontrol	S	24	1	25
		%	96.0	4.0	100.0
Toplam		S	46	4	50
		%	92.0	8.0	100.0

X²=1.08 p=0.297 p>0.05 önemsiz

Psoriasis hasta grubunun 22 (%88.0)'si normotansif, 3 (%12.0)'ü hipertansifti. Sağlıklı kontrol grubunun 24 (96.0)'ü normotansif, 1 (%4.0)'i hipertansifti. Psoriasis hasta grubunun tansiyon değerlerinin sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olduğu gözlemlendi. Ancak her iki gruptaki bireylerin ölçümleri karşılaştırıldığında tansiyon yönünden farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun haftalık egzersiz sayısına göre dağılımı

			Egzersiz			Toplam
			yapmıyor	1-3	≥4	
Gruplar	Hasta	S	19	6	0	25
		%	76.0	24.0	0.0	100.0
	Kontrol	S	18	6	1	25
		%	72.0	24.0	4.0	100.0
Toplam		S	37	12	1	50
		%	74.0	24.0	2.0	100.0
		X ² =1.02	p=0.598	p>0.05 önemsiz		

Psoriasis hasta grubunun 19 (%76.0)'u hiç egzersiz yapmazken, 6 (%24.0)'sı haftada 1-3 kez egzersiz yapıyordu. Sağlıklı kontrol grubunun 18 (%72.0)'i hiç egzersiz yapmazken, 6 (%24.0)'sı haftada 1-3 kez ve 1 (%4.0)'i haftada ≥ 4 kez egzersiz yapıyordu. Her iki gruptaki bireylerin ölçümleri karşılaştırıldığında egzersiz yönünden farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunun sigara kullanma durumuna göre dağılımı

			Sigara		Toplam
			icior	icmiyor	
Gruplar	Hasta	S	13	12	25
		%	52.0	48.0	100.0
	Kontrol	S	8	17	25
		%	32.0	68.0	100.0
Toplam		S	21	29	50
		%	42.0	58.0	100.0
X²=2.05		p=0.152	p>0.05 önemsiz		

Psoriasis hasta grubunun 13 (%52.0)'ünde sigara kullanım öyküsü varken, 12 (%48.0)'inde sigara kullanım öyküsü yoktu. Sağlıklı kontrol grubunun 8 (%32.0)'inde sigara kullanım öyküsü varken, 17 (%68.0)'inde sigara kullanım öyküsü yoktu. Psoriasis hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla sigara kullanım öyküsü vardı. Ancak her iki gruptaki bireylerin ölçümleri karşılaştırıldığında sigara kullanımı yönünden farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubunun alkol kullanma durumuna göre dağılımı

			Alkol		Toplam
			kullanıyor	kullanmıyor	
Gruplar	Hasta	S	3	22	25
		%	12.0	88.0	100.0
	Kontrol	S	1	24	25
		%	4.0	96.0	100.0
Toplam		S	4	46	50
		%	8.0	92.0	100.0
p=0.302 p>0.05 önemsiz					

Psoriasis hasta grubunun 3 (%12.0)'ünde alkol kullanım öyküsü varken, 22 (%88.0)'inde alkol kullanım öyküsü yoktu. Sağlıklı kontrol grubunun 1 (%4.0)'inde alkol kullanım öyküsü varken, 24 (%96.0)'ünde alkol kullanım öyküsü yoktu. Psoriasis hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla alkol kullanım öyküsü vardı. Ancak her iki gruptaki bireylerin ölçümleri karşılaştırıldığında alkol kullanımı yönünden farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. Hasta grubunda dar-band UVB tedavisi ile PASI skorunun karşılaştırılması

dar-band UVB tedavisi	PASI skoru
1-(tedavi öncesi)	8.36±3.37
2-(6.seans sonrası)	7.25±4.38
3-(12.seans sonrası)	5.89±8.13
4-(tedavi sonrası 1.ay)	5.78±6.75

$$X^2=56.73, p=0.001*$$

Psoriasis hastalarının başlangıç ortalama PASI değerleri 8.36±3.37 idi. Tedavi süresince 6.ve 12.seanstaki ve tedavi bitiminden 1 ay sonraki PASI değerlerinde, başlangıç PASI değerlerine göre düşme olduğu saptandı. Tedavi öncesi ile 12.seans sonrası, tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1.ay, 6.seans sonrası ile 12.seans sonrası ve 6.seans sonrası ile tedavi sonrası 1.ay PASI değerlerinin ölçümleri karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$); ancak diğerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Psoriasis hastalarında farklı dar-band UVB zamanlarında ölçülen 25(OH) D Vitamin değerleri ile PASI değerleri arasındaki korelasyon değerlendirildi. Tedavi öncesi, 6.seans sonrası ve 12.seans sonrasındaki ölçümlerde negatif yönlü ilişki katsayıları bulundu. Fakat bulunan bu ilişki katsayılarının hepsi istatistiksel olarak önemsiz ve ilişki ölçütü olarak da çok küçüktür ($p>0.05$). Tedavi sonrası 1.aydaki ölçümler arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde ise pozitif yönlü korelasyon bulundu. Bu ilişki katsayısı da istatistiksel olarak önemsiz ve ilişki ölçütü olarak da çok küçüktür ($p>0.05$).

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunda dışarıda geçirilen saat ile 25(OH) D vitamin düzeylerinin karşılaştırılması

	25(OH) D vitamin düzeyi	
Dışarıda geçirdiği saat/hafta	Hasta	Kontrol
<10 saat/hafta	11.06±5.20	14.20±3.34
>10 saat/hafta	22.40±4.43	26.18±14.20

$$p=0.001*$$

$$p=0.001*$$

Hasta grubunun 19 (%76.0)'unun dışarıda geçirdiği süre haftada 10 saatten az iken, 6 (%24.0)'sının 10 saatten fazlaydı. Kontrol grubunun 17 (%68.0)'sinin dışarıda geçirdiği süre haftada 10 saatten az iken, 8 (%32.0)'inin 10 saatten fazlaydı.

Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda dışarıda geçirilen süre arttıkça 25(OH) D vitamin düzeylerinin arttığı bulundu. Her iki grupta da dışarıda geçirilen süre yönünden 25(OH) D vitamin değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (tablo 4.7).

Tablo 4.8. Hasta ve kontrol grubunun değişik zamanlarda ölçülen 25(OH) D vitamin seviyelerinin karşılaştırılması

	25(OH) D vitamin seviyesi		
	Hasta	Kontrol	Sonuç
1-(tedavi öncesi)	13.78-7.00	18.04-9.94	$t=1.47, p=0.087$
2-(6.seans sonrası)	22.14-6.71	23.51-9.08	$t=0.60, p=0.546$
3-(12.seans sonrası)	26.57-6.47	26.66-8.57	$t=0.04, p=0.967$
4-(tedavi sonrası 1.ay)	24.72-7.43	28.96-10.29	$t=1.66, p=0.102$
$F=23.12, p=0.001^*$		$F=18.94, p=0.001^*$	

Hasta grubu ve kontrol grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen 25(OH) D vitamin düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, ölçülen tüm zamanlarda hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulundu; ancak gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemsizdi ($p>0.05$) (tablo 4.8).

Hasta grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen 25(OH) D vitamin düzeyleri zamanlara göre karşılaştırıldığında tedavi süresince 25(OH) D vitamin düzeylerinin arttığı ve tedavi sonrası 1.ayda azaldığı bulundu. Ölçümler arası farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Ölçümler ikişerli karşılaştırıldığında tedavi öncesi ile 6.seans sonrası, tedavi öncesi ile 12.seans sonrası, tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1.ay ve 6.seans sonrası ile 12.seans sonrası ölçümler arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$), diğerleri arasındaki farklılık önemsizdi ($p>0.05$).

Kontrol grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen 25(OH) D vitamin düzeyleri zamanlara göre karşılaştırıldığında tedavi süresince 25(OH) D vitamin düzeylerinin arttığı; ancak tedavi sonrası 1.ayda da artmaya devam ettiği bulundu. Ölçümler arası farklılık anlamlıydı ($p<0.05$). Ölçümler zamanlar arasında ikişerli karşılaştırıldığında; tedavi öncesi ile 6.seans sonrası, tedavi öncesi ile 12.seans sonrası, tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1.ay ve 6.seans sonrası ile 12.seans sonrası ölçümler arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$), diğerleri arasındaki farklılık önemsizdi ($p>0.05$).

Tablo 4.9. Hasta ve kontrol grubunun değişik zamanlarda ölçülen kalsiyum seviyelerinin karşılaştırılması

	Kalsiyum seviyesi		
	Hasta	Kontrol	Sonuç
1-(tedavi öncesi)	9.25±0.49	9.30±0.40	t=0.37, p=0.708
2-(6.seans sonrası)	9.50±0.40	9.13±0.32	t=3.58, p=0.001*
3-(12.seans sonrası)	9.44±0.38	9.21±0.28	t=2.35, p=0.023*
4-(tedavi sonrası 1.ay)	9.55±0.37	9.41±0.33	t=1.03, p=0.308

F=3.04, p=0.094

F=4.06, p=0.052

Hasta grubu ve kontrol grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen kalsiyum düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, kalsiyum düzeylerinin tedavi öncesi hasta grubunda daha düşük olduğu, tedavi esnasında 6.seansta, tedavi esnasında 12.seansta ve tedaviden sonraki 1.ayda ise daha yüksek olduğu bulundu. Gruplar arası istatistiksel farklılık tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ayda önemsiz bulunurken(p>0.05); 6.seans sonrası ve 12.seans sonrasında anlamlı bulundu (p<0.05) (tablo 4.9).

Hasta grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen kalsiyum düzeyleri zamanlara göre ikişerli karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu (p>0.05).

Kontrol grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen kalsiyum düzeyleri zamanlara göre ikişerli karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu (p>0.05).

Tablo 4.10. Hasta ve kontrol grubunun değişik zamanlarda ölçülen parathormon seviyelerinin karşılaştırılması

	PTH seviyesi		
	Hasta	Kontrol	Sonuç
1-(tedavi öncesi)	58.90±20.58	63.72±24.51	t=0.635
2-(6.seans sonrası)	48.97±19.35	63.53±22.52	t=0.048*
3-(12.seans sonrası)	45.77±22.63	57.65±19.58	t=0.070
4-(tedavi sonrası 1.ay)	51.17±28.20	48.17±23.27	t=0.786

X²=8.51, p=0.036*

X²=9.88, p=0.020*

Hasta grubu ve kontrol grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen PTH düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, PTH düzeylerinin tedavi öncesinde ve tedavi esnasında 6. ve 12.seansta hasta grubunda daha düşük olduğu, tedaviden sonraki 1.ayda ise daha yüksek olduğu bulundu. Gruplar arası istatistiksel farklılık tedavi öncesi, 12.seans sonrası ve tedavi sonrası 1.ayda önemsiz bulunurken ($p>0.05$); 6.seans sonrasında ise önemli bulundu ($p<0.05$) (tablo 4.10).

Hasta grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen PTH düzeyleri zamanlara göre ikişerli karşılaştırıldığında tedavi süresince PTH düzeylerinin azaldığı ve tedavi sonrası 1.ayda arttığı bulundu. Ölçümler arası farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Ölçümler zamanlar arasında ikişerli karşılaştırıldığında; tedavi öncesi ile 6.seans sonrası ve tedavi öncesi ile 12.seans sonrası ölçümler arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$), diğerleri arasındaki farklılık önemsizdi ($p>0.05$).

Kontrol grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen PTH düzeyleri zamanlara göre ikişerli karşılaştırıldığında tedavi süresince ve tedavi sonrası 1. ayda PTH düzeylerinin azaldığı bulundu. Ölçümler arası farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Ölçümler zamanlar arasında ikişerli karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ay, 6.seans sonrası ile 12.seans sonrası, 6.seans sonrası ile tedavi sonrası 1.ay ve 12.seans sonrası ile tedavi sonrası 1.aydaki ölçümler arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$), diğerleri arasındaki farklılık önemsizdi ($p>0.05$).

Tablo 4.11. Hasta ve kontrol grubunun değişik zamanlarda ölçülen P seviyelerinin karşılaştırılması

	P seviyesi		
	Hasta	Kontrol	Sonuç
1-(tedavi öncesi)	3.56±1.26	3.52±0.55	t=0.13, p=0.892
2-(6.seans sonrası)	3.53±0.59	3.53±0.41	t=0.02, p=0.982
3-(12.seans sonrası)	3.42±0.64	3.58±0.49	t=0.97, p=0.335
4-(tedavi sonrası 1.ay)	3.42±0.55	3.68±0.40	t=1.88, p=0.065
	F=0.25, p=0.856		F=1.41, p=0.247

Hasta grubu ve kontrol grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen P düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, gruplar arası istatistiksel farklılık tüm zamanlarda önemsiz bulundu ($p>0.05$) (tablo 4.11).

Hasta grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen P düzeyleri zamanlara göre ikişerli karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$).

Kontrol grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen P düzeyleri zamanlara göre ikişerli karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$).

Tablo 4.12. Hasta ve kontrol grubunun değişik zamanlarda ölçülen ALP seviyelerinin karşılaştırılması

	ALP seviyesi		
	Hasta	Kontrol	Sonuç
1-(tedavi öncesi)	76.08±21.08	78.32±19.53	t=0.39, p=0.699
2-(6.seans sonrası)	78.12±20.19	74.40±20.68	t=0.64, p=0.523
3-(12.seans sonrası)	74.48±18.55	73.92±19.40	t=0.10, p=0.917
4-(tedavi sonrası 1.ay)	74.20±23.50	68.81±26.52	t=0.75, p=0.452

F=1.02, p=0.387

F=2.93, p=0.075

Hasta grubu ve kontrol grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen ALP düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, ALP düzeylerinin tedavi öncesi hasta grubunda daha düşük olduğu ve tedavi esnasında 6.seansta, tedavi esnasında 12.seansta ve tedaviden sonraki 1.ayda ise daha yüksek olduğu bulundu. Gruplar arası istatistiksel farklılık tüm zamanlarda önemsiz bulundu ($p>0.05$) (tablo 4.12).

Hasta grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen ALP düzeyleri zamanlara göre ikişerli karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$).

Kontrol grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen ALP düzeyleri zamanlara göre ikişerli karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$).

Tablo 4.13. Hasta ve kontrol grubunun değişik zamanlarda ölçülen TNF-alfa seviyelerinin karşılaştırılması

	TNF-alfa seviyesi		
	Hasta	Kontrol	Sonuç
1-(tedavi öncesi)	8.18±4.17	7.01±1.80	P=0.404
2-(6.seans sonrası)	7.53±4.00	7.09±2.03	P=0.741
3-(12.seans sonrası)	7.76±4.41	6.72±1.86	P=0.503
4-(tedavi sonrası 1.ay)	8.00±4.21	6.82±2.30	P=0.383

$X^2=2.86, p=0.413$ $X^2=2.72, p=0.437$

Hasta grubu ve kontrol grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen TNF-alfa düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, ölçülen tüm zamanlarda hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu; ancak gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemsizdi ($p>0.05$) (Tablo 4.13).

Hasta grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen TNF-alfa düzeyleri zamanlara göre ikişerli karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$).

Kontrol grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen TNF-alfa düzeyleri zamanlara göre ikişerli karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$).

Tablo 4.14. Hasta ve kontrol grubunun değişik zamanlarda ölçülen IL-6 seviyelerinin karşılaştırılması

	IL-6 seviyesi		
	Hasta	Kontrol	Sonuç
1-(tedavi öncesi)	23.78±6.49	13.03±3.46	$t=7.29, p=0.001^*$
2-(6.seans sonrası)	23.04±5.67	12.05±2.25	$t=9.00, p=0.001^*$
3-(12.seans sonrası)	23.98±6.56	11.99±2.23	$t=8.64, p=0.001^*$
4-(tedavi sonrası 1.ay)	24.01±6.48	12.92±2.77	$t=7.86, p=0.001^*$

$F=0.30, p=0.824$ $F=1.28, p=0.285$

Hasta grubu ve kontrol grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen IL-6 düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, ölçülen tüm zamanlarda hasta grubunda kontrol

grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu ve gruplar arası farklılık tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.14).

Hasta grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen IL-6 düzeyleri zamanlara göre ikişerli karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$).

Kontrol grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen IL-6 düzeyleri zamanlara göre ikişerli karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$).

Tablo 4.15. Hasta ve kontrol grubunun değişik zamanlarda ölçülen osteopontin seviyelerinin karşılaştırılması

	Osteopontin seviyesi		
	Hasta	Kontrol	Sonuç
1-(tedavi öncesi)	8.62±6.79	4.77±3.23	P=0.009*
2-(6.seans sonrası)	7.55±5.48	6.26±4.40	P=0.308
3-(12.seans sonrası)	9.49±7.10	5.64±4.41	P=0.011*
4-(tedavi sonrası 1.ay)	10.02±8.39	7.37±3.47	P=0.554
	X ² =4.89, p=0.180		X ² =16.03, p=0.001*

Hasta grubu ve kontrol grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen osteopontin düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, ölçülen tüm zamanlarda hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu. Gruplar arası istatistiksel farklılık 6.seans sonrası ve tedavi sonrası 1.ayda önemsiz bulunurken ($p>0.05$); tedavi öncesi ve 12.seans sonrasında önemli bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.15).

Hasta grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen osteopontin düzeyleri zamanlara göre ikişerli karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$).

Kontrol grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen osteopontin düzeyleri zamanlara göre ikişerli karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Ölçümler zamanlar arasında ikişerli karşılaştırıldığında tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ay ve 12.seans sonrası ile tedavi sonrası 1.aydaki ölçümler arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$), diğerleri arasındaki farklılık önemsizdi ($p>0.05$).

Osteopontin ile TNF-alfa ve IL-6 düzeyleri arasındaki değişiklikler karşılaştırıldığında, osteopontin ile TNF-alfa arasındaki değişiklikler anlamlı değilken, tedavi öncesi ($r=0.51$) ve 12.seans sonrasında ($r=0.35$) osteopontin ile IL-6 arasında aynı yönlü ilişki vardı ve bu ilişki istatistiksel olarak önemli olmasına rağmen zayıftı.

Hasta grubunda tedavi öncesi ölçülen 25 (OH) D vitamin ile osteopontin değerleri arasında aynı yönlü ($r=0.08$) ilişki katsayıları bulunmuştur. Fakat bulunan bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsiz ve ilişki ölçütü olarak da çok küçüktür ($p>0.05$).

Kontrol grubunda tedavi öncesi ölçülen 25(OH) D vitamin ile osteopontin değerleri arasında negatif yönlü ($r=-0.08$) ilişki katsayıları bulunmuştur. Fakat bulunan bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsiz ve ilişki ölçütü olarak da çok küçüktür ($p>0.05$).

Tablo 4.16. Hasta ve kontrol grubunun değişik zamanlarda ölçülen stronsiyum seviyelerinin karşılaştırılması

	Stronsiyum seviyesi		
	Hasta	Kontrol	Sonuç
1-(tedavi öncesi)	61.36±30.74	46.60±13.51	P=0.071
2-(6.seans sonrası)	59.36±31.02	44.08±14.49	P=0.036*
3-(12.seans sonrası)	56.64±27.15	48.60±14.02	P=0.662
4-(tedavi sonrası 1.ay)	59.20±29.61	47.96±16.46	P=0.268

$X^2=6.41$, $p=0.093$

$X^2=3.71$, $p=0.294$

Hasta grubu ve kontrol grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen stronsiyum düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, ölçülen tüm zamanlarda hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu. Gruplar arası istatistiksel farklılık tedavi öncesi, 12.seans sonrası ve tedavi sonrası 1.ayda önemsiz bulunurken ($p>0.05$); 6.seans sonrasında ise önemli bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.16).

Hasta grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen stronsiyum düzeyleri zamanlara göre ikişerli karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$).

Kontrol grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen stronsiyum düzeyleri zamanlara göre ikişerli karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$).

Hasta grubunda tedavi öncesi ölçülen 25 (OH) D vitamin ile stronsiyum değerleri arasında aynı yönlü ($r=0.02$) ilişki katsayıları bulunmuştur. Fakat bulunan bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsiz ve ilişki ölçütü olarak da çok küçüktür ($p>0.05$).

Kontrol grubunda tedavi öncesi ölçülen 25 (OH) D vitamin ile stronsiyum değerleri arasında negatif yönlü ($r=-0.29$) ilişki katsayıları bulunmuştur. Fakat bulunan bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsiz ve ilişki ölçütü olarak da çok küçüktür ($p>0.05$).

V. TARTIŞMA

Psoriasis vulgaris deri, saçlı deri ve tırnakların kronik, inflamatuvar ve proliferatif bir hastalığıdır (1). Psoriasis tüm dünyada yaygın bir dermatozdur; ancak epidemiyolojisi ile ilgili veriler kısıtlıdır. Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların %6-8'ini psoriasisli olgular oluşturmaktadır (2, 35).

Psoriasis etyopatogenezinde genetik, enfeksiyöz, psikolojik, travmatik ve immunolojik faktörler nedeniyle epidermal hücre turnoverında hızlanmanın bulunduğu bildirilmektedir. Ancak etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (3, 4). Bazı kaynaklarda hipokalseminin psoriasis vulgarisi alevlendirdiği ve püstüler formda etyolojik faktörlerden biri olduğu bildirilmektedir. Kalsiyum metabolizması üzerinde etkili olan D vitamini analoglarının psoriasis tedavisinde başarılı olduğu ve son yıllarda D vitamininin, sadece kemik gelişiminde değil, aynı zamanda çeşitli dokuların hücre büyümesi ve farklılaşmasında da düzenleyici etkileri olduğu bildirilmiştir. Aktif vitamin D3 analoglarının psoriasisde düzelmeye sağladığı gösterilmesine rağmen anormal vitamin D3 düzeylerinin hastalığa neden olabileceği gösterilememiştir. Bunlar psoriasis ve D vitamini ilişkisinin detaylı araştırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır (5, 6, 7).

Dolaşımdaki 25(OH) D vitamini konsantrasyonu ciltteki sentez ve vitamin D destekleri dahil diyetle alımın kombine katkısını yansıtır (11). Vitamin D seviyesi tespitinde serum 25(OH) D vitamini ölçümü en güvenilir olanıdır (9, 10). Sağlıklı popülasyondaki serum 25(OH) D vitamininin optimal seviyesi konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Çoğu uzman serum vitamin D seviyesinin 20 ng/ml'nin altında olmasını eksiklik olarak kabul eder (132). Bazı uzmanlar da serum 25(OH) D vitamin seviyesinin 10 ng/ml'nin altı (<25 nmol/L) eksiklik, 10-20 ng/ml arası (25-50 nmol/L) yetersizlik, 20-30 ng/ml arası (50-75 nmol/L) yeterli, >30 ng/ml (>75 nmol/L) ise optimal olarak tanımlamaktadır (10). Çalışmamızda 10-20 ng/ml altındaki 25(OH) D vitamini düzeylerini yetersizlik olarak değerlendirdik. Her ne kadar kalıtsal veya ikincil D vitamin metabolizma bozukluklarına bağlı D vitamin eksikliği görülse de ülkemizde en sık neden vitamin D'nin ciltten yetersiz sentezi ve besinlerle yetersiz alımıdır (8).

Vitamin D analoglarının psoriasis lezyonlarında belirgin iyileşme sağlaması üzerine birçok çalışmada psoriasis hastalarının serum D vitamin düzeyleri ölçülmüştür ve çoğu çalışmada serum 25(OH) D vitamin düzeyi psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Parlak ve arkadaşları (12) tarafından yapılan bir çalışmada psoriasis hastalarında 25(OH) D vitamin ortalaması sağlıklı kontrollere oranla anlamsız oranda düşük

bulunmuştur. Suudi Arabistan’da yapılan bir çalışmada buna benzer veriler elde edilmiştir; psoriasis ve RA hastalarında serum 25(OH) D vitamin seviyesi sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (13). Romani ve arkadaşları (14) İspanya’da psoriasis ve kontrol grubunda D vitamin eksikliğinin yaygın olduğunu saptamışlardır; ancak eşleştirilmiş kontrol grubunda psoriasis olan hastalardan daha fazla yetersizlik olduğu gösterilmiştir. Gisondi ve arkadaşları (15) İtalya’da kış mevsiminde yaptıkları bir çalışmada psoriasis hastalarının %81’inde ve sağlıklı kontrollerin %30’unda serum 25(OH) D vitamin seviyesini 50 nmol/l’ nin altında bulmuşlardır. Ayrıca psoriasisle ilişkilendirilen D vitamin eksikliğinin yaş, cinsiyet ve BKİ’den bağımsız olduğunu göstermişlerdir. Staberg ve arkadaşları (16) tarafından yapılan bir çalışmada orta dereceli tutulum gösteren psoriasis olgularının 1,25 (OH) D vitamin değerlerinin kontrollerden anlamlı oranda düşük bulunduğu bildirilmektedir. Bunlar dışında birçok çalışmada da psoriasis hastalarında düşük 25(OH) D vitamin seviyeleri rapor edilmiştir (17, 18).

Çalışmamızda bu çalışmalarla uyumlu olarak serum 25(OH) D vitamin seviyesi psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük bulundu; ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bu istatistiksel karşılaştırmada değerlerin anlamsız bulunmasında çalışma kitimizin 25(OH) D vitamin olmasının da rolü olabilir. 1,25(OH) D vitamini ile yapılabilecek bir çalışmada belki değerler daha da anlamlı olabilecekti. Çünkü D vitamininin serum düzeyini en iyi gösteren 25(OH) D vitamini olmasına rağmen, D vitamininin kalsiyum ve fosfor homeostazında sorumlu biyolojik en aktif şekli 1,25(OH) D vitamindir.

Her iki grupta da başlangıç 25(OH) D vitamin seviyeleri yetersiz düzeydeydi (<20 ng/ml). Bunun sebebi çalışmamızın sonbahar-kış mevsiminde yapılmış olmasından kaynaklanabilir.

D vitamini sentezinden sorumlu benzer dalga boylarındaki UVB spektrumu (280-315 nm) psoriasis ve diğer inflamatuvar cilt hastalıklarının tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır (19). Fototerapi (geniş-band UVB, dar-band UVB, PUVA ve helioterapi-doğal güneş ışığı tedavisi) yaygın psoriasis tedavisinde kullanılan etkili bir tedavi yöntemidir (19). Ayrıca psoriasis tedavisinde kullanılan dar-band UVB’nin keratinositlerden D vitamini sentezini aktive ettiği bildirilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda dar-band UVB tedavisi alanlarda serum 25(OH) D vitamin seviyesi artmıştır (20-22). Psoriasis, atopik dermatit hastalarında ve düşük 25(OH) D vitamin seviyesi olan diğer cilt hastalığı olanlarda düşük doz dar-band UVB tedavisi sonrasında D vitamini seviyesi önemli ölçüde artmıştır (178, 179).

Çalışmamızda bu çalışmalarla uyumlu olarak dar-band UVB tedavisi sonrasında (6.seans ve 12.seans sonrası) her iki grupta da ortalama 25(OH) D vitamini seviyeleri başlangıç seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmıştır ($p<0.05$).

Hipokalseminin jeneralize püstüler psoriasis için tetikleyici bir faktör olduğu uzun süredir bilinmektedir. Bununla birlikte gebelerde bazen hipokalsemi ile ilişkili impetigo herpetiformis olarak adlandırılan püstüler psoriasis gelişebilir (5). Parlak ve arkadaşları (12) tarafından yapılan bir çalışmada psoriasis hastalarında kalsiyum değerleri sağlıklı kontrollere oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak ortalama başlangıç kalsiyum seviyesi psoriasis hastalarında sağlıklı kontrol grubundan daha düşük bulundu; ancak istatistiksel olarak önemsizdi. Bunun sebebi olgularımızın ortalama başlangıç PASİ skorunun 8.36 ± 3.37 olması, yani şiddetli tutulum ve püstüler psoriasis bulunmamasından kaynaklanmış olabilir. Çünkü literatürde hipokalseminin özellikle püstüler formlar gibi şiddetli psoriasis tutulumlarında etyolojik faktör olduğu vurgulanmaktadır (5). Ancak bu değerlendirmeyi yaparken her iki gruptaki ortalama kalsiyum değerinin biyokimyasal olarak normal sınırlarda olduğunu ve gerçek bir hipokalsemiyi yansıtmadığını hatırlatmak gerekmektedir.

Daha önce yapılan bir çalışmada fototerapi sonrasında serum kalsiyum seviyelerinde değişiklik gözlenmemiştir (181). Çalışmamızda bununla uyumlu olarak her iki grupta da fototerapi sonrasında kalsiyum seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlenmedi ($p>0.05$). Ancak tedavi öncesinde psoriasis hastalarında kontrol grubundan daha düşük olan kalsiyum düzeyleri, 6.seans sonrası ve 12.seans sonrasında anlamlı şekilde yüksek hale gelmişti. Bunu dar-band UVB tedavisinden sonra 25(OH) D vitaminindeki anlamlı artışla açıklamak mümkündür.

Vücuttaki kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesinde iki hormon etkilidir. Bunlardan biri PTH, diğeri kalsitriol yani 1,25(OH) D vitaminidir. Vitamin D yetersizliği barsaktan kalsiyumun aktif transportunun azalması sonucunda dolaşımdaki iyonize kalsiyum konsantrasyonunun azalmasına ve PTH sekresyonunun artmasına yol açar. PTH iskelet ve diğer hedef dokulardan kalsiyumu mobilize ederek dolaşımdaki iyonize kalsiyum konsantrasyonunu normale getirir. PTH'nun yükselmesinin kemik rezorbsiyonunu ve kemik kaybını arttırdığı bilinmektedir. Serum 25(OH) D vitamin konsantrasyonu ile PTH konsantrasyonu ters ilişkilidir (236).

Parlak ve arkadaşları (12) tarafından yapılan bir çalışmada psoriasis hastalarında PTH değerleri sağlıklı kontrollere oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sonucun bu çalışmadaki düşük kalsiyum ve 25(OH)D vitamini değerleri ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Çünkü dolaşımdaki 1,25(OH) D vitamin artışı tarafından oluşturulan serum kalsiyumundaki artışın PTH sekresyonu ve renal kalsitriol oluşumunu inhibe ettiği, yani kalsiyum değerinin düşmesinin PTH sekresyonunu arttırmış olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak başlangıç PTH seviyesi psoriasis hastalarında sağlıklı kontrol grubundan daha düşük bulundu; ancak istatistiksel olarak anlamsızdı. Bu, psoriasis hastalarındaki başlangıç 25(OH) D vitamin ve kalsiyum seviyelerindeki düşüklüğün istatistiksel olarak anlamsız olması ile ilişkilendirilebilir.

Yapılan bir çalışmada fototerapi tedavisi sonrası PTH azalmıştır (180). 30 ng/ml (75 nmol/l)'nin altındaki 25(OH) D konsantrasyonu sekonder hiperparatiroidizm ve kemik mineral yoğunluğunda azalma ile sonuçlanmıştır (206). PTH artan yaşla birlikte, güneş maruziyetinin azalmasıyla ve vitamin D veya kalsiyum alımının azalmasıyla artar (207). UVB maruziyetinden sonra serum PTH seviyesindeki belirgin azalma ileri yaşlarda ve psoriatik lezyonlarla kaplı cildin bir kısmında bile vitamin D sentez kapasitesinin muhafaza edildiğini göstermektedir. Bu çalışmada fototerapi sonrasında serum kalsiyum ve kreatinin konsantrasyonlarında değişiklik gözlenmemiştir (181).

Çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde fototerapi tedavisi esnasında yapılan ölçümlerde her iki grupta da PTH seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı ve kalsiyum seviyelerindeki değişimlerin anlamsız olduğu gözlemlendi. Ancak 6.seans ve 12.seans sonrasında kalsiyum değerleri psoriasis hastalarında sağlıklı kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek hale gelmişti. PTH seviyesindeki anlamlı azalışın sebebi her iki grupta da 25(OH)D vitamin seviyelerinin dar-band UVB tedavisi esnasında anlamlı şekilde artması ve başlangıçta yüksek olan PTH salınımını inhibe etmesi olabilir.

Vitamin D'nin üretimini düzenleyen temel faktörlerden biri de serum fosfor düzeyidir. Hipofosfatemi ve fosfordan fakir beslenme, 1α -hidroksilaz aktivitesini zayıf bir şekilde uyarmaktadır. Kalsiyumun alışımlı karşıtı fosfattır ve ekstrasellüler sıvıda kalsiyum arttığında fosfat azalır (115). Parlak ve arkadaşları (12) tarafından yapılan bir çalışmada psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrollerin fosfor değerlerinin normal ve birbirine çok yakın olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde her iki gruptaki başlangıç fosfor düzeylerinin normal ve birbirine çok yakın olduğu gözlemlendi. Ayrıca her iki grupta da fototerapi tedavisinin değişik zamanlarında ölçülen fosfor seviyelerinin ölçümleri arasındaki farklılık önemsizdi. Bunu kalsiyum değerlerinin normal sınırlardan fazla sapmaması ile izah etmek mümkündür.

ALP kemik ve karaciğer gibi birçok dokudan salınan bir enzimdir. Vitamin D yetersizliği barsaktan kalsiyumun aktif transportunun azalması sonucunda dolaşımdaki iyonize kalsiyum konsantrasyonunun azalmasına ve PTH sekresyonunun artmasına yol açar (236). Hiperparatiroidi durumlarında kemik kaynaklı ALP daima yükselir (237). Karaman ve arkadaşlarının (238) psoriasisli hastalarda hepatit C virus antikör pozitifliğini değerlendirdikleri bir çalışmada psoriasis hastalarında ALT, AST ve ALP değerlerini normal düzeyde bulmuşlardır. Copeman ve arkadaşlarının (239) yaptığı bir başka çalışmada ise generalize püstüler psoriasisli bir hastada düşük kalsiyum ve plazma protein düzeyleri saptanırken; yüksek ALP değerleri saptanmıştır. Psoriasis lezyonları iyileştiğinde serum kalsiyum, plazma protein ve ALP'nin normale döndüğü gözlenmiştir.

Çalışmamızda Karaman ve arkadaşlarının (238) çalışmasına benzer şekilde psoriasis hastalarında yüksek ALP düzeylerine rastlanmadı. Bunu kalsiyum değerlerinin normal sınırlardan fazla sapmaması ile izah etmek mümkündür. Ayrıca her iki grupta da tedavi sonrasında farklı zamanlarda ölçülen ALP düzeyleri grupların kendi içlerinde karşılaştırıldığında farklılıklar önemsiz bulundu. Yani hastalık şiddetiyle ALP düzeyi arasında korelasyon gözlenmemiştir.

TNF-alfa çeşitli inflamatuvar, enfeksiyöz ve malign durumların patogenezinde önemli rolü olan proinflamatuvar bir sitokindir (240). TNF-alfa'nın, psoriasisli hastaların serumunda ve psoriatik deride yüksek miktarda bulunması, düzeyinin etkili tedavi sonrası serum ve lezyonel deride azaldığının gösterilmesi, TNF-alfa antagonistlerinin (etanercept, infliksimab, adalimumab) psoriasis tedavisinde etkili olması TNF-alfa'nın psoriasis patogenezindeki önemini desteklemektedir (241-243). Lezyonel deri veya serumdaki TNF-alfa konsantrasyonlarının PASI skoru ile doğrusal ilişkisini gösteren yayınlar da bu hipotezle uyumludur. Arıcan ve arkadaşları (244) psoriasisli hastalarda hastalık şiddetini belirlemede PASI değeri yerine kullanılabilecek basit bir laboratuvar tetkiki bulmak amacıyla psoriasis patogenezinde rol alan çeşitli sitokinlerin seviyesini ve bu sitokinlerin hastalık şiddetiyle olan ilişkisini araştırmışlardır. Serum TNF-alfa seviyelerini psoriasis hastalarında yüksek bulmuş, fakat TNF-alfa seviyeleri ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır. Bununla

birlikte Mussi ve arkadaşları (25) çalışmalarında TNF-alfa seviyelerini kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulmuşlardır. TNF-alfa seviyeleri ile PASI değerleri arasında anlamlı ilişki saptamış ve etkili tedavi sonrası hem PASI skorlarının hem de TNF-alfa seviyesinin anlamlı derecede azaldığını, TNF-alfa'nın hastalık şiddetini göstermede kullanılabilecek bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir. Hastalık şiddeti ve tedavi sonrasında TNF-alfa seviyesindeki değişim birçok çalışmayla da desteklenmiştir (26-28).

Bizim çalışmamızda da daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak psoriasis hastalarında TNF-alfa değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamsızdı ($P>0.05$).

Arıcan ve arkadaşlarının (244) yaptığı çalışmaya benzer şekilde psoriasis hastalarında PASI değerleri ile TNF-alfa seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bununla beraber, birçok çalışmada savunulduğu gibi TNF-alfa'nın hastalık şiddetinin bir göstergesi olduğuna dair bir sonuca ulaşamamıştır. Bunun sebebi çalışmamızda verilen dar-band UVB tedavisinin 12 seans gibi kısa süreli olmasından kaynaklanmış olabilir. Bu konudaki bilgiler çelişkilidir.

IL-6 proinflamatuvar bir sitokindir. IL-6'nın psoriasiste görülen kronik inflamasyonda ve keratinosit proliferasyonunda etkili olduğu bilinmektedir (54). Zalewska ve arkadaşları (245) serumda IL-6 düzeyini psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ve tedavi sonrası IL-6 seviyesinin düştüğünü gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak serum IL-6 düzeyinin psoriasis aktivitesini ve tedaviye yanıtı gösteren bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir. IL-6'nın psoriasis patogenezinde önemli rolünün olması yanında hastalığın şiddetini ve tedaviye olan yanıtı değerlendirmede kullanılabilecek objektif bir gösterge olabileceği de savunulmaktadır (26-28).

Çalışmamızda daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak serum IL-6 düzeyi psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. Bu IL-6'nın psoriasiste kronik inflamasyonda ve keratinosit proliferasyonunda etkili olduğunu destekler niteliktedir.

Ancak dar-band UVB tedavisinden sonra IL-6 seviyesinde belirgin değişiklik gözlenmedi, yani tedaviye yanıtın göstergesi olduğuna dair bir sonuca ulaşamamıştır. Bunun sebebi çalışmamızda verilen dar-band UVB tedavisinin 12 seans gibi kısa süreli olmasından kaynaklanmış olabilir.

Osteopontin aktive Th1 hücrelerinden üretilen proinflamatuvar bir sitokindir (24). Osteopontin makrofaj, dendritik hücreler, natural killer hücreleri, T ve B hücreleri tarafından

da salgılanır (222). İmmün sistem sinyal iletiminde ve hücre migrasyonunda da önemli yere sahiptir (24).

Osteopontinin psoriasis patogenezindeki rolü ise Th1/ Th17 yolağını aktive ederek inflamatuvar sitokinlerde artış, apoptozis ve anjiogenezis üzerine etki, endotelyal hücre ve keratinosit proliferasyonunu indüklemesidir (24). Psoriasisın Th1/ Th17 ilişkili inflamatuvar bir hastalık olması, osteopontinin de Th1 ve Th17 üzerinden otoimmün hastalıklarda önemli rol oynaması, osteopontinin psoriasis patogenezinde rolü olduğunu düşündürmüştür. Literatürde bu ilişkiyi değerlendiren bazı yayınlar bulunmaktadır (24, 209, 223, 224, 225). Kardiyovasküler hastalıklarda da benzer etkisi olduğu gösterilen osteopontinin, psoriasisde kardiyovasküler hastalığa yatkınlıkta da rolü olduğu düşünülmektedir (223, 226).

Buback ve arkadaşları (24) psoriasis lezyonlarını immünohistokimyasal olarak değerlendirmişler ve osteopontinin psoriatik lezyonlarda yüksek düzeyde olduğunu saptamışlardır. Osteopontinin psoriatik plakta CD1a+ DC, efektör T hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerde, mikrovasküler endotelyal hücrelerde ve lezyonel keratinositlerde artmış üretimini gözlemlemişler, psoriasisde yüksek osteopontin düzeyinin Th1/ Th17 yolağı ile ilişkisini göstermişlerdir.

Buommino ve arkadaşları (224) ise psoriasis hastalarında osteopontin ile beraber IL-1, IFN-gama, TNF-alfa, IL-8 ve ICAM-1 düzeylerini serum ve doku örneklerinde değerlendirmişlerdir. Osteopontinin psoriasis hastalarının deri örneklerinde başlıca epidermiste keratinositleri ve dermiste lenfositleri boyadığını gözlemlemişlerdir. Bulur ve arkadaşları (209) da benzer olarak psoriasis lezyonunda osteopontinin epidermiste keratinositleri ve dermiste lenfositleri boyadığını saptamışlardır. Psoriatik lezyonda lenfositlerde ve keratinositlerde osteopontin infiltrasyonunun bilinen normal infiltrasyon düzeylerinden yüksek saptanması osteopontinin psoriasis immünpatogenezinde rolü olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak hasta grubu ve kontrol grubundaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen osteopontin düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, ölçülen tüm zamanlarda hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu. Gruplar arası istatistiksel farklılık 6.seans sonrası ve tedavi sonrası 1.ayda önemsiz bulunurken ($p>0.05$); tedavi öncesi ve 12.seans sonrasında önemli bulundu ($p<0.05$).

Çalışmamızda dar-band UVB tedavisinden sonra psoriasis hastalarında osteopontin seviyelerinde anlamlı değişiklikler gözlenmedi, yani tedaviye yanıtla korele değildi. Farklı zamanlarda ölçülen osteopontin seviyelerindeki değişiklikler diğer inflamatuvar sitokinler olan TNF-alfa ve IL-6 seviyeleri ile karşılaştırıldı. Osteopontin ile TNF-alfa arasındaki değişiklikler anlamlı değildi. Fakat osteopontin ile IL-6 arasında genel olarak aynı yönlü bir ilişki vardı; ancak bu ilişki istatistiksel olarak önemsizdi.

Stronsiyum toprak alkali bir metaldir ve ilk olarak 1798 yılında Martin Heinrich Klaproth tarafından bulunmuştur (29, 30). Stronsiyum bileşikleri (özellikle stronsiyum klorid ve stronsiyum ranelat) endüstri ve tıp alanlarında kullanılmaktadır (31). Stronsiyum, kimyasal ve biyolojik davranışının kalsiyuma benzemesi nedeniyle insan vücudunda, kemiklerde ve dişlerde birikerek bazı biyolojik etkilere neden olmaktadır (29, 30).

Stronsiyumun iskelet sistemi üzerindeki etkisinin kalsiyuma kimyasal olarak benzerliği ve vitamin D metabolizmasını ve intestinal kalsiyum absorpsiyonunu inhibe etmesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (32). Stronsiyum böbreğin proximal tübül epitellerinde 25(OH) D vitamininin, 1 alfa hidroksilaz enzimi aracılığı ile bugün için bilinen en aktif vitamin D metaboliti olan 1,25(OH) D vitaminine dönüşmesini inhibe eder (229). Yüksek plazma stronsiyum ve 1,25(OH) D vitamini düzeyi, D vitamini verilmesi 1,25(OH) D vitamini sentezini inhibe ederek 24,25(OH) D vitamini sentezini uyarır. Düşük serum kalsiyumu ise 24,25(OH) D vitamini oluşumunu engeller (230).

Stronsiyumun inflamasyon üzerinde etkileri de vardır. Celerier ve arkadaşları (33) selenyum ve stronsiyum tuzlarının inflamatuvar sitokin seviyelerini modüle ettiklerini ve böylece Langerhans hücrelerinin matürasyonunu ve antijen sunumunu önlediklerini belirtmişlerdir (33). Stronsiyum keratinositlerden salınan TNF-alfa, IL-1 ve IL-6'yı inhibe etmektedir (33).

Çalışmamızda ölçülen tüm zamanlarda psoriasis hastalarında stronsiyum değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu, fakat sadece 6.seans dar-band UVB tedavisi sonrasında istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuçlar stronsiyumun psoriasiste artmış olan TNF-alfa veya IL-6'yı inhibe etmek için artmış olabileceğini düşündürebilir. Çalışmamızda farklı zamanlarda ölçülen stronsiyum değerlerinde her iki grupta da anlamlı değişiklikler olmadığı gözlemlendi. Yani dar-band UVB tedavisi ile azalan hastalık şiddetinin stronsiyum düzeyleriyle korele olmadığı söylenebilir.

Stronsiyum ile kalsiyum arasındaki ilişki değerlendirildiğinde belirgin bir ilişki olmadığı gözlemlendi. Ancak hasta grubunda tedavi öncesi ölçülen 25(OH) D vitamin ile stronsiyum değerleri arasında aynı yönlü ($r=0.02$) ilişki katsayıları bulunmuştur. Fakat bulunan bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsiz ve ilişki ölçütü olarak da çok küçüktür ($p>0.05$). Kontrol grubunda tedavi öncesi ölçülen 25(OH) D vitamin ile stronsiyum değerleri arasında negatif yönlü ($r=-0.29$) ilişki katsayıları bulunmuştur. Fakat bulunan bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsiz ve ilişki ölçütü olarak da çok küçüktür ($p>0.05$). Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak sağlıklı bireylerde stronsiyum ile 25 (OH) D vitamin ters yönde etki göstermektedir fakat, psoriasisle bozulmuş D vitamin metabolizması nedeniyle stronsiyum-25 (OH) D vitamin ilişkisi bozulmuş olabilir.

Özetleyecek olursak çalışmamızda psoriasisli hastalarda D vitamini ve kalsiyum metabolizmasında değişiklikler olduğu gözlenmiştir; ancak bu değişikliklerin psoriasis sonrası mı geliştiği veya psoriasis mi tetiklediği net değildir. Dar-band UVB tedavisinden en çok etkilenenler 25(OH) D vitamini ve PTH'dur. Yani çalışmamız psoriasis patogenezinde ve tedaviye yanıtta D vitamini ve PTH'nun rolünü vurgulamakta ve tedaviye dirençli psoriasis olgularında kalsiyum ve D vitamini metabolizmasının daha dikkatli araştırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Literatürle uyumlu olarak inflamatuvar sitokinler olan TNF-alfa, IL-6 ve osteopontin düzeyleri psoriasis hastalarında daha yüksek bulundu. Bu psoriasisin kronik, inflamatuvar bir hastalık olmasıyla uyumluydu. Ancak dar-band UVB tedavisinin farklı zamanlarında yapılan ölçümlerin bazılarındaki yükseklikler anlamlı değildi ve hastalık şiddetiyle korele değildi. Buna göre başlangıç PASI değeri yüksek olan hastalar çalışmaya alınsaydı ve daha uzun süreli tedavi uygulansaydı daha anlamlı sonuçlar elde edilebilirdi.

Çalışmamızda psoriasis hastalarında stronsiyum değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamsız şekilde daha yüksek bulundu. Kalsiyumla yarışan alkali bir metal olarak bilinen stronsiyumun, kalsiyum ile arasında belirgin korelasyon saptanamadı. Literatürde stronsiyumun keratinositlerden salınan TNF-alfa, IL-1 ve IL-6'yı inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar stronsiyumun psoriasisle artmış olan TNF-alfa veya IL-6'yı inhibe etmek için artmış olabileceğini düşündürülebilir ve bununla ilgili ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak tüm bunlar D vitamini ve kalsiyum metabolizmasının, inflamatuvar sitokinlerin ve stronsiyum gibi metal elementlerin psoriasis ile ilişkilerinin detaylı araştırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Psoriasis vulgariste bu kadar geniş kapsamlı

yapılmış çalışma bulunmadığından, daha sonraki çalışmalarda elde edilebilecek sonuçlar psoriasisın etyolojisini aydınlatmaya ve dar-band UVB tedavisi alanlarda ek takip olanağı sunmaya yardımcı olabilir. Ayrıca parametrelerde belirgin değişiklikler gözlenmesi halinde psoriasisite belirtilen parametrelerle ilgili yeni tedavi olanakları sağlanabilir ve diğer pahalı, yan etkisi fazla olan anti-TNF gibi ajanların uygulanması azaltılabilir.

VI. SONUÇ

Çalışmamızda psoriasisli hastalarda D vitamini ve kalsiyum metabolizmasında değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Fototerapiden en çok etkilenenler ise 25(OH) D vitamini ve PTH düzeyleriydi. IL-6 ve osteopontin gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve stronsiyumun başlangıç seviyeleri psoriasis hastalarında daha yüksek düzeydeydi; ancak bunlar fototerapi sonrasında hastalık şiddetiyle (PASI) korele değişim göstermediler. Bu değişikliklerin psoriasis sonrası geliştiği veya psoriasisimi tetiklediği net değildir. Psoriasis patogeneğinde ve tedaviye yanıtta D vitamini ve PTH'nun rolü önemlidir ve tedaviye dirençli psoriasis olgularında kalsiyum ve D vitamini metabolizması daha ayrıntılı değerlendirilmelidir.

VII. KAYNAKLAR

1. Bilen N. Non-püstüler psoriyazis. T Klin Dermatol 2005;13:22-6.
2. Güneş AT, Altiner D. Psoriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. T Klin Dermatol 2005;13:1-4.
3. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Editörler Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. 745-64.
4. Türsen Ü. Psoriasis etyolojisi. Dermatose 2007; 4: 195-214.
5. Van De Kerkhof PC. Psoriasis. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatology. 1sted. Edinburgh, Mosby Company 2003;125-49.
6. Camp RDR. Psoriasis. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathach SM Editors. Textbook of dermatology. 4th ed. United Kingdom: Blackwell Scientific Publication; 1998. 1589-649.
7. Odom BR, James WD, Berger TG. Seborrheic Dermatitis, Psoriasis, Recalcitrant Palmoplantar Eruptions, Pustular Dermatitis, and Erythroderma. Andrews' Disease of the Skin. 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000. 218-35.
8. Özkan B, Döneray H. Vitamin D eksikliğine bağlı rikets. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2008;4(5): 38-44.
9. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 62(3):265-281.
10. Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. BMJ 2010;340:142-147.
11. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, Puil L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. Am J Clin Nutr 2008; 88(2):513-519.
12. Parlak M, Kuşkay S, Erdem T, Altay Z, Umudum Z, et al: Psoriasis ve D vitamini metabolizması T Klin Dermatoloji 1997, 7:92-95.
13. Mona A. Atwa, MD, Mona G. Balata, MD, Ashraf M. Hussein, MD, Nashwa I. Abdelrahman, MD, Hazem H. Elminshawy, MD. Saudi Med J 2013; Vol. 34 (8): 806-813.

14. Romaní J, Caixàs A, Carrascosa JM, Ribera M, Rigla M, Luelmo J. Effect of narrowband ultraviolet B therapy on inflammatory markers and body fat composition in moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1237–1244.
15. Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, Idolazzi I, Farina S, beltrami G, et al. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *British Association of Dermatologists* 2012; 166: 505–510.
16. Staberg B, Oxholm A, Klemp P, Christiansen C. Abnormal vitamin D metabolism in patients with psoriasis. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1987, 67:65-8.
17. Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: A case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 931–938.
18. Caitriona Ryan, MB, BCh, BAO; Benvon Moran, MB, BCh, BAO; Malachi J. McKenna, MD; Barbara F. Murray, MSc; Jennifer Brady, PhD; Paul Collins, MD; Sarah Rogers, MD; Brian Kirby, MD The Effect of Narrowband UV-B Treatment for Psoriasis on Vitamin D Status During Wintertime in Ireland *Arch Dermatol*. 2010;146(8):836-842.
19. Nguyen T, Gattu S, Pugashetti R, Koo J. Practice of phototherapy in the treatment of moderate-to-severe psoriasis. *Curr Probl Dermatol*. 2009;38:59-78.
20. Anadolu Brasie RF. Psoriyazisde dermatopatolojik özellikler. *T Klin Dermatol* 2005;13:16-21.
21. Habif TP. Psoriasis and other papulosquamous diseases. *Clinical Dermatology*. Ed. Habif TP. Edinburg, Mosby, 209-239, 2004.
22. Aktaş A. Püstüler psoriyazis ve tedavisi. *T Klin Dermatol* 2005;13:27-31.
23. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H: Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol*. Jan;135:1-8, 2004.
24. Buback F, Renkl AC, Schulz G, Weiss JM: Osteopontin and the skin: multiple emerging roles in cutaneous biology and pathology. *Exp Dermatol* 2009;18:750-9.
25. Mussi A, Bonifati C, Carducci M, et al: Serum TNF-alpha levels correlate with disease severity and reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. *J Biol Regul Homeost Agents* 1997;11:115-8.

26. Abanmi A, Al Harthi F, Al Alga R, et al: Serum levels of proinflammatory cytokines in psoriasis patients from Saudi Arabia. *Int J Dermatol* 2005;44:82-3.
27. Chodorowska G: Plasma concentrations of INF-gama and TNF-alpha in psoriatic patients before and after local treatment with dithranol ointment. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1998;10:147-51.
28. Takahashi H, Tsuji H, Hashimoto Y, et al: Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:645-9.
29. Başçetin E, Atun G, Adsorption behavior of strontium on binary mineral mixtures of Montmorillonite and Kaolinite, *Applied Radiation and Isotopes*, 64, 957-964, 2006.
30. Chegrouche S, Mellah A, Barkat M, Removal of strontium from aqueous solutions by adsorption onto activated carbon: kinetic and thermodynamic studies, *Desalination* 235, 306-318, 2009.
31. Concise International Chemical assessment document 77. Strontium and strontium compounds. First draft prepared by Mr Peter Watts, Toxicology Advice & Consulting Ltd, Sutton, England; and Mr Paul Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, England. World Health Organization 2010.
32. Armbrrecht HJ, Boltz MA, Christakos S, et al. 1998. Capacity of 1,25-dihydroxyvitamin D to stimulate expression of calbindin D changes with age in the rat. *Arch Biochem Biophys* 352(2):159-164.
33. Celerier P, Richard A, litoux P. Modulatory effects of selenium and strontium salts on keratinocyte-derived inflammatory cytokines. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 680-2.
34. Aydemir EH. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O (Editörler). *Dermatoloji'de*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994.s.315-32.
35. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Psoriasis. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin: Springer-Werlag, 2000.p.585-613.
36. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003;361:1197-204.
37. Christophers E, Mrowietz U. Epidermis: Disorders of persistent inflammation, cell kinetics and differentiation. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wollf K, Austen KF,

- Goldsmith LA, Katz SI et al.(Eds.). *Dermatology in General Medicine*. 5th ed. NewYork: Mc Graw Hill 1999.p.495-521.
38. Kundakci N, Türsen Ü, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002;41:220-4.
39. Lav O. Hastalarda psoriasisli oranı. *Deri Hast ve Frengi Arş* 1969;16-17:967-9.
40. Ekber E, Aydemir EH, Tüzün Y. Psoriasis sıklığı. *Deri Hast ve Frengi Arş* 1980;14:71-4.
41. Görgülü A. Trakya’da deri hastalıkları. *Deri Hast ve Frengi Arş* 1982;16:113-6.
42. Pişkin S, Görgülü A, Akgün N, Öztürk A, Şen Ö, Gürkök F. Edirne’de deri hastalıklarının durumu. *Trakya Üniv Tıp Fak Derg* 1991-1993 (Bileşik sayı);8.9.10:81-4.
43. Nijsten T ,Whalley D , Gelfand J, Margolis D,McKenna SP, Stern RS.The psychometric proproties of the psoriasis disability index in United states patients. *J Invest Dermatol* 2005;125(4):665-72.
44. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis.Fitzpatrick’s *Dermatology in General Medicine*.Ed.Freedberg IM, Eisen AZ. Wolff K. Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI..6th edition.New York, McGraw-Hill 2003:407-427.
45. Tüzün B, Tüzün Y. Psoriasis Dipnotlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1998:26-196.
46. De Jong EM. The course of psoriasis. *Clin Dermatol* 1997;15:687-92.
47. Görgülü A. Psoriasis başlama yaşı. *Lepra Mec* 1997:80-3.
48. Görgülü A, Akgün N. Psoriasiste familyal yansımalar. *T Klin Dermatol* 1998;8:81-3.
49. Farber EM: The language of psoriasis. *Int J Dermatol* 1991;30:295-302.
50. Barker JNWN: Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001 ; 26 : 321-5.
51. Erkek E. Psoriazis etyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Psoriyazis Özel Sayısı* 2008; 1: 1-14.
52. Tüzün Y, Engin B. Psöriasiste genetik. *Dermatose*, 2: 16-9, 2002.
53. Jullien D, Barker JN. Genetics of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006;20:42–51.
54. Yazıcı AC, Karabulut AA. Psoriasisin genetik özellikleri ve patogenezi. *Dermatose* 2003;2:95-102.

55. Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunol Today* 1999;20:40-6.
56. Pişkin G. Psoriyazisin patogenezi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:5-12.
57. Shen Z, Wang G, Fan JY, Li W, Liu YF. HLA DR B1*04, *07-restricted epitopes on Keratin 17 for autoreactive T cells in psoriasis. *J Dermatol Sci* 2005;38:25-39.
58. Mallon E, Bunce M, Savoie H, Rowe A, Newson R, Gotch F, Bunker CB. HLA-C and guttate psoriasis. *Br J Dermatol* 2000;143: 1777-82.
59. Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol*, 49:S51-6, 2003.
60. Torti DC, Feldman SR. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol*, 57: 1059-68, 2007.
61. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, Pişkin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol*, 152:1098-107, 2005.
62. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *Br J Dermatol* 2004; 151: 3-15.
63. Weiss G, Shemer A, Trau H. The koebner phenomenon: review of the literature. *J Acad Dermatol Venerol* 2002;16: 241-8.
64. Memişoğlu H.R. Psoriasis tedavisinde Yenilikler. IX. Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler Simpozyumu Kitabı. Ankara: Yargıçoğlu matbası; 1990. 1-16.
65. Koo J, Lebwohl M. Duration of remission of psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 51-9.
66. Çayır H. Kangal Balıklı Kaplıca'da Psoriasis Tedavisinin Etkinliği ve Psikolojik Değişimler. Yayınlanmamış uzmanlık tezi. Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas. 2004
67. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol* 2005; 153: 706-714.
68. Veale DJ, Ritchlin C, Fitzgerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 262-9.

69. Paukkonen K, Naukkarinen A, Horsmanheimo M: The development of manifest psoriatic lesions is linked with the invasion of CD8⁺ T cells and CD11c⁺ macrophages into the epidermis; 284:375-379, 1992.
70. Kapsenberg ML: Dendritic-cell control of pathogen –driven T-cell polarization. *NatRev Immunol* No:3: 984-993, 2003.
71. Neumann E: The nature and role of epidermal regressive changes in the development of the psoriatic lesion. *Acta Derm Venereol.*;58:481-6, 1978.
72. Szepietowski J, Wasik F, Bielicka E, Nockowski P, Noworolska A: Soluble E-selectin serum levels correlate with disease activity in psoriatic patients, *Clin Exp Dermatol*, 24: 33-36 ,1999.
73. Das PK, De Boer OJ, Wissler A, Verhagen CE, Bos JD, Pals ST: Differential expression of ICAM -1, E-selectin and VCAM-1 by endothelial cells in psoriasis and contact dermatitis, *Acta Derm Venerol (Stochk) (suppl)*, 186: 21-22 ,1994.
74. James WD, Berger TG, Elston DM. *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology*. 10th ed. Canada: Elsevier Inc.; 2006.p.193-201.
75. Lizuka H, Takahashi H, Yamamoto AI: Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res*, 295: 55-59, 2003.
76. Akkaya VB, Ceyhan AM. Psoriyazisde tanı ve ayırıcı tanı. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:62-7.
77. TüzünY, Kotoğyan A. Tırnak psoriasisi. *Deri Hast ve Frengi Arş* 1981;15:31-9.
78. Tüzün Y. Tırnak hastalıkları. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O (Editörler). *Dermatoloji'de*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994.s.528-36.
79. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F: Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. Jan; 303: 33-39, 2001.
80. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat* 2008;19:5-21.
81. Erbağcı I, Erbağcı Z, Güngör K, Bekir N: Ocular anterior segment pathologies and tear film changes in patients with psoriasis vulgaris. *Acta Med Okayama*. Dec; 57: 299-303, 2003.

82. Maddedu P, Ena P, Gloriso N, Cerimele D, Rappelli A: High prevalence of microproteinuria, early index of renal impairment, in patients with diffuse psoriasis. *Nephron* ,48: 222-225,1988.
83. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005; 152: 861-7.
84. Harari M, Shani J, Hristakieva E, Stanimirovic A, Seidl W, Burdo A. Clinical evaluation of a more rapid and sensitive Psoriasis Assessment Severity Score (PASS), and its comparison with the classic method of Psoriasis Area and Severity Index (PASI), before and after climatotherapy at the Dead-Sea. *Int J Dermatol* 2000; 39: 913-8.
85. Öztürkcan S, Bilaç C. Psoriaziste yaşam kalitesi. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Psoriyazis Özel Sayısı* 2008; 1: 82-90.
86. Straube MD, Zesch A. Current guidelines applicable for the approval of topically applied dermatological drugs in the EU. *Fundamental Clin Pharmacol* 2004; 18: 503-11.
87. Sterry W, Barker J, Boehncke WH et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004; 151: 3-17.
88. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman S. Case studies in severe psoriasis: a clinical strategy. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 26-46.
89. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002; 146: 351-64.
90. Lebwohl M, Ali S. Treatment of Psoriasis. Part 1. Topical Therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487-98.
91. Kaya Tİ. Psoriyazisin topikal tedavisi. *T Klin Dermatol* 2005;13:68-73.
92. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CE. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Ther* 2000;25:1-10.
93. Watsky KL, Freije L, Leneveu MC, Wenck HA, Leffell DJ. Water-in-oilemollients as steroid-sparing adjunctive therapy in the treatment of psoriasis. *Cutis* 1992;50:383-6.
94. American Academy of Dermatology Work Group, Menter A, Korman NJ. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:137-74.

95. Van de Kerkhof PC, Vissers WH: The topical treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 16, 69-83, 2003.
96. Bayramgürler D, Demirsoy O E. Psoriyaziste Topikal Tedavi. *Türkiye Klinikleri Psoriasis Özel Sayısı* 35,5-3,2012.
97. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. 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;60:643-59.
98. Özçelik S, Akyol M. Psoriyaziste balneoterapi ve alternatif tedaviler (Sivas kangal balıklı kaplıcası). *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Psoriyazis Özel Sayısı*, 1: 89-94, 2005.
99. Coven TR, Walters IB, Cardinale I, Krueger JG. PUVA-induced lymphocyte apoptosis: mechanism of action in psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15: 22-7.
100. Krutmann J. Therapeutic photomedicine; Phototherapy. In: Freed-berg IM, Eisen AZ, Wolff K editors. *Dermatology in general medicine*. New York, Mc Graw Hill;1999:2870-9.
101. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, Hawk JL. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of PUVA therapy vs narrow-band UVB therapy. *Arch Dermatol* 2006;142:836-42.
102. Onsun N. Psoriasis tedavi yöntemleri ve algoritmik yaklaşım. *Türkderm* 2008; 42 özel sayı 2: 31-41.
103. Esin Özdemir ve ark. Darbant UVB ve UVA 1 Fototerapileri. *T Klin J Dermatol* 2002, 12:44-51.
104. Zanolli M: Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol*, 49: 78-86, 2003.
105. Lebwohl M, Ali S. Treatment of Psoriasis. Part 2. Systemic Therapies. *J Am Acad Dermatol*, 45: 649-61, 2001.
106. Abel E.A, Farber EM. Psoriasis. In: Demis DJ, Thiers BH, Burgdorf WHC, Raimer SS, editors. *Clinical Dermatology*. 19th revision. Philadelphia: JB Lippincott Company Publ; 1992. 1-30.

107. Aytekin S. Psoriyazis tedavisinde sistemik ilaçlar ve tedavi rejimleri. Türkiye Klinikleri Dermatoloji Psoriyazis Özel Sayısı 2005; 1: 74-9.
108. Erdem C. Psoriyaziste biyolojik tedavi ajanları. Türkiye Klinikleri Dermatoloji Psoriyazis Özel Sayısı 2005; 1: 84-8.
109. Başkan EB. Psoriasisste biyolojik ajanlar. Türkderm 2008; 42 özel sayı 2: 42-50.
110. Silva AJ, Brickelmaier M, Majeau GR, Li Z, Su L, Hsu YM, Hochman PS. Alefacept, an immunomodulatory recombinant LFA-3/IgG1 fusion protein, induces CD16 signaling and CD2/CD16- dependent apoptosis of CD2(+) cells. J Immunol 2002;168 (9): 4462-71.
111. Aktan Ş: Biyolojik ajanlar. Editörler Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2008;2241-50.
112. Menter A et all. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomize, controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol 2008; 58 (1): 106-15.
113. Özarmağan G, Babuna G. Psoriaziste klasik sistemik tedaviler ve hasta seçimi. Türkiye Klinikleri Dermatoloji Psoriyazis Özel Sayısı 2008; 1: 68-76.
114. Aktaş A, Özyiğit H. Deri dokusu ve dermatolojik hastalıklar. Türkiye Klinikleri J Pediatri Sci 2012;8(2):138-42.
115. Ersöz B. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen hormonlar. In: Onat T, Emerk K, Sözmen EY, Eds. İnsan Biyokimyası Ankara: Palme Yayıncılık, 2002:467-472.
116. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. Bakırköy Tıp Dergisi 2008; 4:1-7.
117. Holick MF, Krane SM. Kemik ve mineral metabolizmasına giriş. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, Eds. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Çeviri editörü: Sağlık Y). 15. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2004;2192-2205.
118. Lamberg-Allardt CJ, Viljakainen HT. 25-Hydroxyvitamin D and functional outcomes in adolescents. Am J Clin Nutr 2008; 88(2):534-536.
119. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004; 80(6):1678-1688.
120. Özmen İ, Köse O. Vitamin D ve Deri. Türk Dermatoloji Dergisi 2008;2(3):77-83.

121. Özkan B. Rikets. Güncel Pediatri 2007; 5(1):34-41. 17.
122. Smith C, Marks AD, Lieberman M. Kolesterolün emilmesi, sentezi, metabolizması ve yazgısı. In: Smith C, Marks AD, Lieberman M, Eds. Marks Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım (Çeviri editörleri: Erden inal M, Atik U, Aksoy N, Haşimi A). 2. Baskı, Ankara: GüneTıp Kitabevleri, 2007:619-613.
123. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, KDL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık 2004;S.2060-207511.
124. Koo WWK, Tsang RC. Calcium and Magnesium Homeostasis. In: MacDonald MH, Seshia MMK, Mullet MD, editors. Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn, 6th edition. Philadelphia: Lippincott W&W, 2005; p.847- 875.
125. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. Photochem Photobiol 2005; 81(6):1287-1290.
126. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr 2008; 87(4):1080-1086.
127. Holick MF. MrOs is D-ficient. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(4):1092-1093.
128. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Am J Clin Nutr 2004; 79:362-371.
129. Arunabh S, Pollack S, Yeh J. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 157- 61.
130. Mc Kinney K, Breitkopf CR, Berenson AB. Association of race, body fat, and season with vitamin D status among young women: A cross sectional study. Clin Endocrinol(Oxf) 2008 Mar 10.
131. Parisi AV, Wilson CA. Pre-vitamin D3 effective ultraviolet transmission through clothing during simulated wear. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2005; 21:303-310.

132. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S. Vitamin D: An Evidence-Based Review. *J Am Board Fam Med* 2009; 22(6):698-706.
133. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(2):537-540.
134. Dursun A. D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. *Beslenme Yenilikler I- II, Katkı Pediatri Dergisi* 2007; 28:225-234.
135. Bringhurst FR, Demoy MB, Kronenberg HM. Vitamin D. *Williams Textbook of Endocrinology* (Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS ed). Tenth edition. Philadelphia, Saunders Elsevier 2003; 1317-1323.
136. DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15: 2579- 85.
137. Ogunkolade BW, Boucher BJ, Prahl JM. Vitamin D receptor(VDR) mRNA and VDRprotein levels in relation to vitamin D status, insulin secretion capacity and VDR Genotype inBangladeshia Asians. *Diabetes* 2002; 51: 2294-300.
138. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. İntake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth- cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-3.
139. Ustianowski A, Shaffer R, Collin S. Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign born persons with tuberculosis in London. *J Infect* 2005; 50: 432-7.
140. Norval M. The Effect of ultraviolet radiation on human viral infections. *Photochem Photobiol* 2006; 82: 1495-504.
141. Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr* 2004; 50: 364-8.
142. Muhe L, Lulseged S, Mason KE & Simoes EAF: Case control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997; 349: 1801-4.
143. Eyles D, Brown J, Mackay Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003; 118: 641-53.

144. McGrath JJ, Saha S, Lieberman DE. Season of birth is associated with anthropometric and neurocognitive outcomes during infancy and childhood in a general population birth cohort. *Schizophr Res* 2006; 81: 91-100.
145. Morris GS, Zhou Q, Hegsted M. Maternal consumption of a low vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1245– 50.
146. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92: 39-48.
147. Hullett DA, Cantorna M, Redaelli C. Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Transplantation* 1998; 66: 824- 8.
148. İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G, iç Hastalıkları cilt 2 2. Baskı Ankara: Güneş Kitabevi ISBN 975- 8531- 78- 6. S:2217-2219.
149. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 1026-33.
150. Hahn HJ, Kuttler B, Mathieu C. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ reduced MHC antigen expression on pancreatic beta cell in vitro. *Transplant Proc* 1997; 26: 2156-7.
151. Pani MA, Regulla K, Segni M. Vitamin D 1 alpha-hydroxylase (CYP 1 alpha) polymorphism in Grave's disease, Hashimoto's thyroiditis and type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 777-81.
152. Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity* 1992;12(2): 143-148.
153. Linker-Israeli M, Elstner E, Klinenberg JR, Wallace DJ, Koeffler HP. Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. *Clin Immunol* 2001;99: 82-93.
154. Yu S, Cantorna MT. The vitamin D receptor is required for İNKT cell development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105: 5207-5212.
155. Shahzad A, Shahzad M, Khurshid K. Topical calcipotriol in dermatology. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2006;16(2):104-7.

156. Hashimoto K, Matsumoto K, Higashiyama M, Nishida Y, Yoshikawa K. Growth-inhibitory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on normal and psoriatic keratinocytes. *Br J Dermatol* 1990;123:93-8.
157. Takahashi H, Ibe M, Kinouchi M, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto Y, Iizuka H. : Similarly potent action of 1,25-dihydroxy-VitD₃ and its analogues, tacalcitol, calcipotriol, and maxacalcitol on normal human keratinocyte proliferation and differentiation. *J Dermatol Sci* 2003;31:21-8.
158. Hosomi J, Hosoi J, Abe E, Suda T, Kuroki T. Regulation of terminal differentiation of cultured mouse epidermal cells by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology* 1983;113:1950-7.
159. Abe E, Miyaura C, Sakagami H, et al. Differentiation of Mouse myeloid leukemia cells induced by 1 alpha,25-dihydroxy-VitD₃. *Proc Natl Acad Sci* 1981;78:4990-4.
160. Oyama N, Iwatsuki K, Satoh M, Akiba H, Kaneko F. Dermal fibroblasts are one of the therapeutic targets for topical application of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃: the possible involvement of transforming growth factor-beta induction. *Br J Dermatol*. 2000;143:1140-8.
161. Kobayashi T, Hashimoto K, Yoshikawa K. Growth inhibition of human keratinocytes by MC903 (calcipotriol) is linked to dephosphorylation of retinoblastoma gene product. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995;5: 132-8.
162. Mommers JM, Ter Meulen AC, Van Erp PE, Van de Kerkhof PC. Influence of tacalcitol on cell cycle kinetics of human keratinocytes following standardized injury. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1999;12:174-81.
163. Schuessler M, Astecker N, Herzig G, Vorisec G, Schuster I: Skin is an autonomous (3): CYP27 in epidermis completes the set of essential vitamin D (3)-hydroxylases. *Steroids* 2001;66: 399-408.
164. Kang S, Yi S, Griffiths CE, Fancher L, Hamilton TA, Choi JH: Calcipotriene-induced improvement in psoriasis is associated with reduced interleukin-8 and increased interleukin-10 levels within lesions. *Br J Dermatol* 1998;138:77-83.
165. Michel G, Gailis A, Jarzebska-Deussen B, Muschen A, Mirmohammadsadegh A, Ruzicka T: 1,25-(OH)₂-vitamin D₃ and calcipotriol induced IL-10 receptor gene expression in human epidermal cells. *Inflamm Res* 1997;46:32-4.

166. Morimoto S, Kumahara Y. A patient with psoriasis cured by 1 alpha-hydroxyVitD3. *Med J Osaka Univ* 1985;35:51-4.
167. Van de Kerkhof PC. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:356-61.
168. Courtois SJ, Segaert S, Degreef H, Bouillon R, Garmyn M. Ultraviolet B suppresses vitamin D receptor gene expression in keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;8;246:64-9.
169. Ring J, Kowalzick L, Christophers E, et al. Calcitriol 3 microg g-1 ointment in combination with ultraviolet B phototherapy for the treatment of plaque psoriasis: results of a comparative study. *Br J Dermatol.* 2001;144:495-9.
170. Gibson DF, Bikle DD, Harris J. All-trans retinoic acid blocks the antiproliferative prodifferentiating actions of 1,25-dihydroxyVitD3 in normal human keratinocytes. *J Cell Physiol* 1998;174:1-8.
171. Fenton C, Plosker GL. Calcipotriol/betamethasone dipropionate: a review of its use in the treatment of psoriasis vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:463-78.
172. Zakeri M, Valikhani M, Mortazavi H, Barzegari M. Topical calcipotriol therapy in nail psoriasis: a study of 24 cases. *Dermatol Online J* 2005;1;11:5.
173. Kira M, Kobayashi T, Yoshikawa K. VitD and the skin. *J Dermatol* 2003;30:429-37.
174. Barbagallo J, Spann CT, Tutrone WD, Weinberg JM. Narrowband UVB phototherapy for the treatment of psoriasis: a review and update. *Cutis.* 2001 Nov;68(5):345-7.
175. Larko O. Treatment of psoriasis with a new UVB-lamp. *Acta Derm Venereol.* 1989;69(4):357-9.
176. Kragballe K. Vitamin D and UVB radiation therapy. *Cutis.* 2002 Nov;70(5 Suppl):9-12.
177. Schiener R, Behrens-Williams SC, Pillekamp H, Kaskel P, Peter RU, Kersch M. Calcipotriol vs. tazarotene as combination therapy with narrowband ultraviolet B (311 nm): efficacy in patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2000 Dec;143(6):1275-8.
178. Cicarma E, Mork C, Porojnicu AC, Juzeniene A, Tam TT, Dahlback A, et al. Influence of narrowband UVB phototherapy on vitamin D and folate status. *Exp Dermatol.* 2009 Oct 22.

179. Vahavihu K, Ala-Houhala M, Peric M, Karisola P, Kautiainen H, Hasan T, et al. Narrowband ultraviolet B treatment improves vitamin D balance and alters antimicrobial peptide expression in skin lesions of psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2010 Aug;163(2):321-8.
180. Osmancevic A, Landin-Wilhelmsen K, Larko O, Mellstrom D, Wennberg AM, Hulthen L, et al. UVB therapy increases 25(OH) vitamin D syntheses in postmenopausal women with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007 Oct;23(5):172-8.
181. Osmancevic A, Landin-Wilhelmsen K, Larko O, Wennberg AM, Krogstad AL. Vitamin D production in psoriasis patients increases less with narrowband than with broadband ultraviolet B phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2009 Jun;25(3):119-23.
182. Osmancevic A, Nilsen LT, Landin-Wilhelmsen K, Soyland E, Abusdal Torjesen P, Hagve TA, et al. Effect of climate therapy at Gran Canaria on vitamin D production, blood glucose and lipids in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Apr 24.
183. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J Clin Invest*. 1985 Oct;76(4):1536-8.
184. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet*. 1989 Nov 4;2(8671):1104-5.
185. Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1993 Dec;58(6):882-5.
186. MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D₃ and its photoisomers in human skin. *Science*. 1982 May 28;216(4549):1001-3.
187. Lehmann B, Knuschke P, Meurer M. The UVB-induced synthesis of vitamin D₃ and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol) in organotypic cultures of keratinocytes: effectiveness of the narrowband Philips TL-01 lamp (311 nm). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007 Mar;103(3-5):682-5.

188. Leenutaphong V, Sudtim S. A comparison of erythema efficacy of ultraviolet B irradiation from Philips TL12 and TL01 lamps. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1998 Jun-Aug;14(3-4):112-5.
189. Porojnicu AC, Bruland OS, Aksnes L, Grant WB, Moan J. Sun beds and cod liver oil as vitamin D sources. *J Photochem Photobiol B*. 2008 May 29;91(2-3):125-31.
190. Olds WJ, McKinley AR, Moore MR, Kimlin MG. In vitro model of vitamin D(3) (Cholecalciferol) synthesis by UV radiation: Dose-response relationships. *J Photochem Photobiol B*. 2008 Nov 13;93(2):88-93.
191. Holick MF. The cutaneous photosynthesis of previtamin D3: a unique photoendocrine system. *J Invest Dermatol*. 1981 Jul;77(1):51-8. 2008 Nov 13;93(2):88-93.
192. Ryan C, Moran B, McKenna MJ, Murray BF, Brady J, Collins P, et al. The effect of narrowband UV-B treatment for psoriasis on vitamin D status during wintertime in Ireland. *Arch Dermatol*. 2010 Aug;146(8):836-42.
193. Devgun MS, Paterson CR, Johnson BE, Cohen C. Vitamin D nutrition in relation to season and occupation. *Am J Clin Nutr*. 1981 Aug;34(8):1501-4.
194. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Nov;89(11):5387-91.
195. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem*. 2003 Feb 1;88(2):296-307.
196. Holick MF. Sunlight, UV-radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need. *Adv Exp Med Biol*. 2008;624:1-15.
197. Osmancevic A, Landin-Wilhelmsen K, Larko O, Krogstad AL. Vitamin D status in psoriasis patients during different treatments with phototherapy. *J Photochem Photobiol B*. 2010 Nov 3;101(2):117-23.
198. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*. 2007 Apr 15;460(2):213-7.
199. McCarty CA. Sunlight exposure assessment: can we accurately assess vitamin D exposure from sunlight questionnaires? *Am J Clin Nutr*. 2008 Apr;87(4):1097-101.

200. Matsuoka LY, Wortsman J, Hollis BW. Use of topical sunscreen for the evaluation of regional synthesis of vitamin D3. *J Am Acad Dermatol*. 1990 May;22(5 Pt 1):772-5.
201. Morimoto S, Yoshikawa K. Psoriasis and vitamin D3. A review of our experience. *Arch Dermatol*. 1989 Feb;125(2):231-4.
202. Lehmann B, Querings K, Reichrath J. Vitamin D and skin: new aspects for dermatology. *Exp Dermatol*. 2004;13 Suppl 4:11-5.
203. Chesney RW, Rosen JF, Hamstra AJ, Smith C, Mahaffey K, DeLuca HF. Absence of seasonal variation in serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D despite a rise in 25-hydroxyvitamin D in summer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981 Jul;53(1):139-42.
204. Bar M, Domaschke D, Meye A, Lehmann B, Meurer M. Wavelength-dependent induction of CYP24A1-mRNA after UVB-triggered calcitriol synthesis in cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2007 Jan;127(1):206-13.
205. Van de Kerkhof PC. Biological activity of vitamin D analogues in the skin, with special reference to antipsoriatic mechanisms. *Br J Dermatol*. 1995 May;132(5):675-82.
206. Sahota O, Munday MK, San P, Godber IM, Lawson N, Hosking DJ. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone*. 2004 Jul;35(1):312-9.
207. Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Lappas G, Rosen T, Lindstedt G, Lundberg PA, et al. Serum intact parathyroid hormone in a random population sample of men and women: relationship to anthropometry, life-style factors, blood pressure, and vitamin D. *Calcif Tissue Int*. 1995 Feb;56(2):104-8.
208. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, Wesson JA, Johnson R, Hughes J. Osteopontin: a molecule for all seasons. *QJM* 2002;95(1):3-13.
209. Bulur ve ark. Osteopontin ve ilişkin sitokin düzeyleri, *Türkderm* 2013; 47: 142-7
210. Mutluay ve ark. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(1):323-32
211. Finn P, Reinholt, Kjell Hultenby, Ake Oldberg, and Dick Heinegard. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990;Vol. 87, pp. 4473-4475

212. Steitz SA, Speer MY, McKee MD, Liaw L, Almeida M, Yang H, et al. Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol* 2002;161(6):2035-46.
213. Giachelli CM, Schwartz SM, Liaw L. Molecular and cellular biology of osteopontin. *Trends Cardiovasc Med* 1995;5(3):88-95.
214. Shen M, Marie P, Farge D, Carpentier S, De Pollak C, Hott M, et al. Osteopontin is associated with bioprosthetic heart valve calcification in humans. *C R Acad Sci III* 1997;320(1):49-57.
215. Srivatsa SS, Harrity PJ, Maercklein PB. Increased cellular expression of matrix proteins that regulate mineralization is associated with calcification of native human and porcine xenograft bioprosthetic heart valves. *J Clin Invest* 1997;99(5):996-1009.
216. Chen Y, Bal BS, Gorski JP. Calcium and collagen binding properties of osteopontin, bone sialoprotein, and bone acidic glycoprotein-75 from bone. *J Biol Chem* 1992; 267(34):24871-8.
217. Rivet J, Lebbe C, Urena P, Cordoliani F, Martinez F, Baglin AC, et al. Cutaneous calcification in patients with end-stage renal disease: a regulated process associated with in situ osteopontin expression. *Arch Dermatol* 2006;142(7):900-6.
218. Kohri K, Nomura S, Kitamura Y, Nagata T, Yoshioka K, Iguchi M, et al. Structure and expression of the mRNA encoding urinary Stone protein (osteopontin). *J Biol Chem* 1993;268(20):15180-4.
219. Worchester EM, Blumenthal SS, Beshensky AN, Lewand DL. The calcium oxalate crystal growth inhibitor protein produced by mouse kidney cortical cells in culture is osteopontin. *J Bone Miner Res* 1992;7(9):1029-36.
220. Petrow PK, Hummel KM, Schedel J, Franz JK, Klein CL, Müller-Ladner U, et al. Expression of osteopontin messenger RNA and protein in rheumatoid arthritis: effect of osteopontin on the release of collagenase 1 from articular chondrocytes and synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2000;43(7):1597-605.
221. Yumoto K, Ishijima M, Rittling SR, Tsuji K, Tsuchiya Y, Kon S. Osteopontin deficiency protects joint against destruction in anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(7):4556-61.

222. Cantor H, Shinohara ML: Regulation of T-helper-cell lineage development by osteopontin: the inside story. *Nat Rev Immunol* 2009;9:137-41.
223. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J: Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496-509.
224. Buommino E, Tufano MA, Balato N, et al: Osteopontin: a new emerging role in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2009;301:397-404.
225. Kadry D, Rashed L: Plasma and tissue osteopontin in relation to plasma selenium in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:66-70.
226. Kurata M, Okura T, Watanabe S, Fukuoka T, Higaki J: Osteopontin and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2006;111:319-24.
227. Brandi ML. New treatment strategies: ipriflavone, strontium, vitamin D metabolites and analogs. *Am J Med* 1993; 95:69–74.
228. Marie PJ. Optimizing bone metabolism in osteoporosis: insight into the pharmacologic profile of strontium ranelate. *Osteoporos Int* 2003; 14(1 3):9-12.
229. Haussler MB, TA Mc Cain: Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action (second of two parts), *N. Engl. J. Med.* 297:1041, 1977.
230. Proosal DA, WH Okamura and AW Normen: Vitamin D, its metabolites and analogs, *Am. J- Clin. Nutr.* 29:1271, 1976.
231. Schroder SL, Knudsen CM, Volk EC Marking salmon fry with strontium chloride solutions. *Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 1995;52:1141-49.
232. Chowdhury MJ, Van Ginneken L, Blust R, et al: Kinetics of waterborne strontium uptake in the common carp, *Cyprinus carpio*, at different calcium levels. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2000;19(3):622–630.
233. Akyol M, Polat Akın Z, Özçelik S, Kaya Ö. Fare konnektif doku fibroblast hücre canlılığı üzerine stronsiyum kloridin etkileri. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2013;35:33-38
234. Gu C, Cooper DMF. Ca²⁺, Sr²⁺, and Ba²⁺, Identify distinct regulatory sites on adenyl cyclase (AC) types VI and VIII and consolidate the apposition of capacitative cation entry channels and Ca²⁺-sensitive Acs *J Biol Chem* 2000; 275: 6980-6.
235. Topal F, Yonem O, Tuzcu N, Tuzcu M, Ataseven H, Akyol M. Strontium Chloride: Can It Be a New Treatment Option for Ulcerative Colitis. *BioMed Research International*

Volume 2014 (2014), Article ID 530687, 5 pages.

236. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):537-540.
237. Günşar F, et al: Karaciğer enzim profilindeki değişikliklerde yaklaşımlar. *Güncel Gastroenteroloji* 2013;196-99.
238. Karaman G, Şavk E, Şendur N, Şahinkarakaş E, Aydın N, et al: Psoriasisli hastalarda Hepatit C virus antikoru pozitiflik oranı. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2001;11(4):181-4.
239. PW M Copeman MRCP, A M Bold BM. Generalized Pustular Psoriasis (von Zumbush) with Episodic Hypocalcemia. *Section of Dermatology* 1965;425-27.
240. JR Bradley: TNF mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008;214:149-60.
241. Bonifati C, Carducci M, Cordiali-Fei P, et al: Correlated increases of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and granulocyte monocyte colony stimulating factor levels in suction blister fluids and sera of psoriatic patients: relationships with disease severity. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:383-87.
242. Jonhnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, et al: Obesity in psoriasis: leptin and resistinas mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol* 2008;159:342-50.
243. Berkoz M, Yalın S: Immunologic and inflammatory functions of adipose tissue. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg* 2008;1:1-9.
244. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, INF-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005;2005:273-79.
245. Zalewska A, Glowacka E, Wyczolkowska J, et al: Interleukin 6 and 8 levels in plasma and fibroblast cultures in psoriasis. *Mediators Inflamm* 2006;1:1-6.

VIII. EKLER

8.1. Hasta Bilgi Formu

HASTA BİLGİ FORMU

Hasta :

Hastanın kimlik bilgileri

Kontrol :

Adı-soyadı:

Yaş:

Cinsiyet:

Dosya no:

Telefon no:

İkamet Adresi:

Hastalık süresi (psoriasis için):

Aldığı tedaviler (psoriasis için):

Diğer ciddi/kronik hastalıkları:

Kullandığı ilaçlar (diğer hastalıklarıyla ilgili):

HASTANIN RİSK PROFİLİ

EGZERSİZ:

- Yapmıyor
- 1-3 kez/hafta
- >4 kez/hafta

HİPERTANSİYON :

Var:

Yok:

DİABETES MELLİTUS:

Var:

Yok:

SİGARA KULLANMA DURUMU:

- Hiç içmemiş
- Denemiş fakat toplam beş paketi bulmadan ya da daha az içmişken içmemeyi seçmiş
- Yaşam boyu toplam içme miktarı beş paketi geçmiş ve halen içmeyi sürdürüyor
- Günde ortalama kaç sigara içiyor:.....adet/gün
- Hayatının ilk yüz sigarasının (5 paket) çoğunu içtiğindeki yaşı:.....
- Arada bıraktığı dönem olduysa (kaç yıl bırakmıştır?):.....
- Toplam içtiği sigara miktarı:.....paket/yıl
- Yaşam boyu toplam içme miktarı beş paketi geçmiş fakat artık içmiyor
- Son bırakışından bu yana geçen süre:.....yıl
- Daha önceki bırakma dönemleri için :önceki bırakma dönemlerinin toplamı:.....yıl
- Bırakmadan önceki günlük içme miktarı:.....adet/gün
- Hayatının ilk yüz sigarasının (5 paket) çoğunu içtiğindeki yaşı:.....
- Toplam içtiği sigara miktarı:.....paket/yıl

ALKOL KULLANMA DURUMU:

- Hiç ya da arada sırada kullanım:
- Günde bir kadeh kullanım:
- Günde iki kadeh kullanım:
- Günde üç kadeh ve daha fazla kullanım:

ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER:

- B(Boy;cm):
- A(Kilo;kg):
- Beden Kitle İndeksi(BKİ): A/B^2
- Bel çevresi(cm):

- DERİ TİPİ :
(Fitzpatrick)

Tip 1	Tip 2	Tip 3	Tip 4	Tip 5
-------	-------	-------	-------	-------

- PASI SKORU:

- DIŞARDA GEÇİRDİĞİ SAAT/HAFTA: 10 saatten az: 10 saatten fazla:

BİYOKİMYASAL ANALİZ

	Tedavi öncesi	6.seans sonrası	12.seans sonrası	Tedavi sonrası 1.ay
25(OH) D Vitamini				
Kalsiyum				
PTH				
P				
ALP				
TNF-alfa				
IL-6				
Osteopontin				
Stronsiyum				
AKŞ				
Trigliserit				
HDL				
LDL				
Kreatinin				
Albumin				
ALT				
AST				
TSH				