

T1831



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PSORİASİS HASTALARINDA SERUM VASCULAR  
ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF)  
DÜZEYLERİNE PUVA, RE-PUVA  
VE DAR BAND UV-B TEDAVİLERİNİN ETKİSİ**

+

**Dr. Fikriye YILMAZ**

**Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Özlem YEREBAKAN**

‘Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir  
Proje No: 2004 04 0103 006 ’

*“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”*

**Antalya, 2005**

## TEŐEKKÜR

Tez çalıőmam ve uzmanlık eğitimim suresince her turlu yardım ve bilimsel desteği esirgemeyen saygıdeğer hocam tez danıőmanım Doç. Dr. Özlem Yerebakan'a ayrıca bana emeği geçen değerli hocalarım Sayın Prof.Dr. Erdal Baőaran, Sayın Prof.Dr. őahin Yazar, Sayın Prof.Dr. Ertan Yılmaz, Sayın Prof. Dr. Erkan Alpsoy'a, İbbi Biyolog Mesut Coőkun'a, tez istatistik analizlerini yapan Uzm.Dr. Birsen Yılmaz'a ve aileme teőekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	iv
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	v
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b>	vi
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3-18
2.1. Psoriasis	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Sıklık	3
2.1.4. Patogenez	3
2.1.5. Presipite Edici Faktörler	6
2.1.6. Sınıflandırma	6
2.1.7. Klinik Özellikler	6
2.1.8. Laboratuvar	8
2.1.9. Histopatoloji	8
2.1.10. Tanı	9
2.1.11. Ayırıcı Tanı	9
2.2. Psoriasis Tedavisi	10
2.2.1. Topikal Tedaviler	10
2.2.2. Sistemik Tedaviler	12
2.2.3. Fototerapi ve Fotokemoterapi	16
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	19-22
3.1. Klinik ve Yan Etki İzlemi	20
3.2. PASI Değerinin Hesaplanması	20
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	21
<b>4. BULGULAR</b>	23-29
<b>5. TARTIŞMA</b>	30-32
<b>SONUÇLAR</b>	33
<b>ÖZET</b>	34-35
<b>KAYNAKLAR</b>	36-42

## SİMGELER ve KISALTMALAR

A.P	Aktivatör Protein
C.R.A.B.P.	Cellular Retinoic Acid Binding Protein
D.N.A.	Deoksiribonücleic Acid
E.P.I.-6	Epi Info Version 6
H.a.C.a.T.	Keratinocyte-derived Cell Line
H.I.V.	Human Immunodeficiency Virus
H.L.A.	Human Leukocyte Antigen
M.H.C.	Major Histocompatibility Complex
M.E.D.	Minimal Eritem Doz
M.O.P.	Metoksipsoralen
m.R.N.A.	Messenger Ribonucleic Acid
P.A.S.I.	Psoriasis Area and Severitiy Index
R.A.R.s	Retinoic Acid Receptors
R.X.R.s	Retinoid X Receptors
P.S.O.R.S.	Psoriasis Susceptibility
P.U.V.A.	Psoralen Ultraviole A
R.e.P.U.V.A.	Retinoid Psoralen Ultraviole A
S.P.S.S.	Statistical Packages For Social Sciences
T.P.A.	Tetradecanoylphorbol Acetate
U.V.B.	Ultraviole B
V.E.G.F.	Vascular Endothelial Growth Factor
V.E.G.F.R.	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
V.P.F.	Vascular Permeability Factor
$\chi^2$	Chi-square

## ŒEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

**Œekil 4.1.** Tedavi gruplarında serum VEGF düzeyi

25

## ÇİZELGELER DİZİNİ

	<b>Sayfa No:</b>
<b>Çizelge 3.1.</b> Klinik bulguların skorlandırılması ve PASI değerlerinin hesaplanması	<b>21</b>
<b>Çizelge 4.1.</b> Tedavi gruplarının klinik özellikleri	<b>23</b>
<b>Çizelge 4.2.</b> Cinsiyete göre hasta ve kontrol grupları	<b>24</b>
<b>Çizelge 4.3.</b> Hasta grubunun PASI ve VEGF düzeyleri	<b>25</b>
<b>Çizelge 4.4.</b> Kontrol grubunun VEGF düzeyleri	<b>26</b>
<b>Çizelge 4.5.</b> Psoriasis klinik tipine göre VEGF düzeyleri	<b>26</b>
<b>Çizelge 4.6.</b> Psoriasis hastalarında tedavi tipine göre VEGF düzeyleri	<b>28</b>

## 1.GİRİŞ

Psoriasis, epidermal hiperproliferasyon ile karakterize, kronik, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, eritemli, skuamlı, inflamatuvar bir hastalıktır.<sup>1-3</sup> Bu inflamatuvar dermatozdaki epidermal proliferasyon, süperfisyal dermal mikrovasküler pleksustaki anormal genişleme ile yakından ilişkilidir. Psoriasisde süperfisyal dermal mikrovasküler pleksustaki genişleme angiogenezis olarak bilinen aktif vazoproliferatif süreç aracılığı ile yürütülmektedir. Angiogenezisdeki vasküler proliferasyon angiogenik faktörlerin lokal ekspresyonu ile sağlanmaktadır.<sup>3-6</sup> Vascular permeability factor (VPF) olarak da bilinen vascular endothelial growth factor (VEGF), angieneziste temel regülatör olarak tanımlanmış angiogenik bir faktördür. İn vitro endotel hücreleri için güçlü ve selektif mitojen olduğu gösterilmiştir.<sup>3,7</sup> VEGF'ün, psoriasis hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında; serum ve doku düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ve bu yükseklik hastalığın klinik şiddeti ile korelasyon göstermektedir.<sup>8-11</sup>

Kronik tekrarlayıcı bir dermatoz olan psoriasis tedavisinde amaç, hastalığın klinik formuna en uygun ilaç ve yöntemlerle deri lezyonlarını kontrol altına almak ve uzun remisyon dönemleri sağlamaktır. Psoriasis tedavisi; hastanın yaşı, tedaviye uyumu, hastalığın yaygınlığı, klinik şekil ve süresine bağlı olarak belirlenmektedir. Şiddetli psoriasis hastalarında sistemik ve kombinasyon tedavilerine gereksinim duyulmaktadır.<sup>1,12</sup> Psoriasisde güneş ışınlarının iyileştirici etkilerinden yola çıkılarak ultraviole (UV) tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. PUVA veya fotokemoterapi; psoralen ile UVA radyasyonun kombinasyonudur ve psoriasis tedavisinde uzun yıllardır etkili ve güvenli bir tedavi şekli olarak kullanılmaktadır. Sistemik retinoidlerle kombinasyonu olan Re-PUVA ise sinerjistik etki ve monoterapiye göre görülen yan etkilerin azalması nedeni ile tercih edilmektedir. Son yıllarda psoriasisde en uygun tedavi edici ultraviole dozunun 311-312 nm dalga boyu ışınları ile sağlandığı gösterilmiştir. Bu dalga boyunda ışın veren floresan lambalar ile oluşturulan dar-band UVB tedavisi; hızlı iyileşme, uzun remisyon süresi ve yan etkilerin daha az gözlenmesi nedeni ile

kullanımı gün geçtikçe artmaktadır.<sup>12-15</sup> Fotokemoterapinin mikrovasküler endotel hücrelerinde in-vitro olarak angiogenesisi inhibe ettiği ve apoptozisi uyardığı gösterilmiştir.<sup>16</sup> Retinoidlerin VEGF düzeyi üzerine etkisi incelenmiş ve keratinositlerde VEGF ekspresyonunu inhibe ettiği saptanmıştır.<sup>17</sup> UVB radyasyon ile keratinosit ve keratinosit kökenli hücrelerde, in vivo ve in vitro olarak VEGF sekresyonunun uyarıldığı gösterilmiştir.<sup>18,19</sup>

Bu çalışmada; Re-PUVA, PUVA ve dar-band UV-B tedavisinin serum VEGF düzeyleri üzerine olan etkisine, psoriasis tedavisinin VEGF inhibisyonu ile ilişkisine ve ayrıca psoriasisde yeni tedavi seçeneklerinin oluşumunda muhtemel hedef olarak gösterilen VEGF'nin etki mekanizmasına da açıklık getirmeye çalışmak amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. PSORİASİS

#### 2.1.1 Tanım

Psoriasis, epidermiste proliferasyon artışı ile karakterize, kronik, tekrarlayıcı, eritemli ve skuamli inflamatuvar bir hastalıktır.<sup>1-3</sup>

#### 2.1.2 Tarihçe

Halk arasında sedef hastalığı olarak bilinen psoriasis, ilk kez Hippocrates (MÖ 460-377) tarafından "Psora Lepra" olarak tanımlanmıştır. Yüzyıllar boyunca lepra ile karıştırılan hastalık; 1809 yılında R Willian tarafından doğru olarak tanımlanmıştır.<sup>1</sup>

#### 2.1.3 Sıklık

Her iki cinsi eşit sıklıkta tutan psoriasis, dünyanın her yerinde yaygın olarak görülmektedir. Hastalığın ortaya çıkışı 20-30 ve 50-60 yaşları arasında artış göstermektedir. Irk, coğrafik bölge ve çevresel faktörlere göre farklılıklar gösteren psoriasisin prevalansı, % 0.5 ile 4.6 arasında değişmektedir.<sup>1,2</sup>

#### 2.1.4. Patogenez

Psoriasisin patogenezini tam olarak bilinmemekle birlikte bir çok faktör suçlanmaktadır. Hastalığın monozigot ikizlerde, dizigotlara göre birlikteliğinin daha fazla olması, anne veya babasında veya her ikisinde psoriasis bulunan kişilerde hastalığın sıklığının, normal popülasyondan daha fazla olması, hastalıkla major histocompatibility complex (MHC) antijenleri arasında disequilibrium saptanması, psoriasisli hastalarda genetik bir zemin olabileceği fikrini doğrulamıştır.<sup>1,2</sup> HLA B13, B17, BW57, ve CW6 sıklığının normal popülasyondan

daha fazla olduğu bilinmektedir.<sup>1,2</sup> Genom tarama sonuçları psoriasis için kromozomlar üzerinde hassas bölgeler olduğunu göstermektedir. Bu hassas bölgeler içinde majör olarak 6. kromozomun kısa kolunda human leukocyte antigen (HLA) bölgesi yakınında ki PSORS 1 (Psoriasis Susceptibility 1) olarak tanımlanan lokus yer almaktadır.<sup>20</sup>

Uzun zamandır psoriasisın epidermal bir hastalık olduğu düşünülmekteydi. Bugün psoriasisde epidermal hücre hiperplazisinin sekonder geliştiği ve keratinositlerle inflamatuvar sitokinlerin etkileşimine bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>21</sup> Bir dizi kanıt, psoriasisin patogenezinde T hücrelerin öncelikli rolü olduğuna işaret etmektedir. Psoriasisde T hücrelerin rolü, ilk olarak immunsuprese fare modellerinde yapılan deneylerle ortaya çıkmıştır. Bu modelde, psoriasisde duyarlı hastanın sağlam deri parçasının immunsuprese fareye transplantasyonundan sonra in vitro ortamda aktive edilen T hücreleri transplante deriye enjekte edilmiştir. Klinik olarak psoriasis ile eşdeğer görünümde lezyonlar gelişmiştir. Bu verilere dayanarak psoriasisde duyarlı deride aktive T hücrelerinin psoriasisde neden olabileceği ileri sürülmektedir.<sup>22</sup> Ayrıca, psoriasisde epidermal otoantijenlere karşı çapraz reaksiyon gösteren streptokok spesifik T hücre bağlantılı steril antibakteriyel deri reaksiyonu geliştiği gösterilmiştir.<sup>23</sup> Psoriasis tedavisinde etkili bir tedavi şekli olan siklosporinin, T hücre aktivasyon inhibisyonu da psoriasisin etyolojisinde T hücrelerin rolüne kanıttır.<sup>24</sup> Primer olarak lenfositlerin yürüttüğü hastalıkta belirgin dermal vasküler genişleme psoriasisin angiogenesis bağımlı bir hastalık olduğunu desteklemektedir. Angiogenesis var olan damar yataklarından yeni kan damarlarının oluşumudur ve stimulatör ile inhibitör düzenleyicilerin kontrolü altındadır. Psoriasis gibi inflamasyonla seyreden bir çok hastalık ve kanser patogenezinde rol oynamaktadır.<sup>7,10</sup> Angiogenesisdeki vasküler proliferasyon angiogenik faktörlerin lokal ekspresyonu ile sağlanmaktadır.<sup>3</sup> Psoriasis lezyonlarında yapılan çalışmalarda deride birçok angiogenik peptidin overekspresyonu gösterilmiştir. Bu faktörler transforming growth factor- $\alpha$ , tumour necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-8, thymidine phosphorylase, endothelial cell-stimulating angiogenesis factor, angiopoietin ve vascular endothelial growth factor (VEGF)'dür.<sup>9,25-29</sup> Vascular permeability factor (VPF) olarak da bilinen VEGF'nin in vitro endotel hücreleri için güçlü ve selektif

mitojen olduğu gösterilmiş ve angiogeneziste temel regülatör olarak tanımlanmıştır.<sup>3,7</sup> VEGF, homodimerik, 34-42 kDa ağırlığında bir proteindir. Epidermal keratinositlerden salınmakta ve angiogenesisi uyarmaktadır. VEGF'ün alternatif bağlama sonuçları ile 121, 165, 189 ve 206 aa içeren dört farklı izoformu saptanmıştır. VEGF 121 ve 165 dominant olan formlarıdır.<sup>7,30,31</sup> VEGF'lerin angiogenik yanıtları iki reseptör aracılığıyla olur. Yüksek afiniteli, tip-3 tirozin kinaz reseptörleri olan VEGFR-1 (Flt-1) ve VEGFR-2 (KDR/FLK-1)'dir. Bu reseptörler, hemen hemen sadece endotel hücrelerinden ifade olurlar.<sup>9,32</sup> İn vitro olarak hipoksinin keratinositler, dermal fibroblastlar ve endotel hücrelerinden VEGF oluşumunu uyardığı gösterilmiştir.<sup>8</sup> Normal insan derisi epidermal keratinositlerinden ifade ve sekrete edilen VEGF'ün dermal mikrodamarlarda hiperpermeabilite ile ilişkili olarak; psoriasis, büllöz pemfigoid, eritema multiforme ve dermatitis herpetiformis gibi deri hastalıklarında ve fizyolojik bir süreç olan yara iyileşmesinde overekspresyonu gösterilmiştir.<sup>9,33,34</sup> Brushan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; kronik plak tip psoriasis hastalarından alınan biyopsi materyallerinde, VEGF düzeyi lezyonlu deride, normal kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca VEGF doku düzeyi hastalığın klinik şiddeti ile yakından ilişkili bulunmuştur. Diğer yandan serum VEGF düzeyleri de psoriasisli hastalarda normal kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.<sup>8</sup> Creamer ve arkadaşları serum VEGF düzeyi ve yaygın psoriatik tutulum arasında benzer sonuçlar elde etmişlerdir.<sup>11</sup> Eritrodermik psoriasis hastalarında VEGF serum düzeyi yüksek saptanmış ve hastalığın sistemik morbiditesinde sirkülasyondaki sitokinlerin etkili olabileceği belirtilmiştir.<sup>35</sup> VEGF geni, PSORS 1 ile yakından ilişkili olarak kromozom 6p.21 lokalizasyonundadır. VEGF gen polimorfizmleri, VEGF oluşumunu düzenlemektedir. VEGF +405 CC genotipi ve C alleli şiddetli psoriasis ve 20-40 yaş arasında başlangıçlı olan psoriasis hastalarında anlamlı olarak daha sık bulunmuştur. Bu sonuçlar VEGF biyolojisindeki değişikliklerin psoriasis patogenezinde yer aldığını göstermektedir.<sup>36-38</sup>

### 2.1.5. Presipite Edici Faktörler

**İlaçlar;**  $\beta$ -Blokler, lityum, sentetik antimalaryal, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, anjiotensin converting enzim inhibitörleri, tetrasiklinler, interferonlar mevcut lezyonların artışına ya da hastalığın ortaya çıkışının tetiklenmesine neden olabilirler.<sup>1,39,40</sup>

**Enfeksiyon;** Guttat psoriasis, A grubu  $\beta$  hemolitik streptokok enfeksiyonu ile birliktelik göstermektedir. Burada streptokokun M6 proteinine karşı gelişmiş antikorlar ile keratinin çapraz reaksiyon verdiği ya da bir superantijen reaksiyonu olabileceği düşünülmektedir.<sup>1,39,41</sup> Ayrıca HIV-1 (Human immunodeficiency virus type 1) enfeksiyonu da tetekleyici faktör olabilir.<sup>1</sup>

**Alkol ve sigara;** Alkolün erkeklerde psoriasisın ilerlemesinde, sigaranın ise kadınlarda daha dirençli psoriasis gelişmesinde etkili oldukları bildirilmiştir.<sup>39,42</sup>

Ayrıca, fiziksel ve kimyasal travmalar, ruhsal stres hastalığın alevlenmesine neden olmaktadır. Hastalık üzerine sıcak ve güneşin olumlu, soğğun ise olumsuz etkisi vardır.<sup>1</sup>

### 2.1.6. Sınıflandırma

Psoriasis klinik olarak;

#### 1. Nonpüstüler Psoriasis

- a) P. Vulgaris (Kronik plak tipi)
- b) P. Guttata
- c) Eritrodermik psoriasis

#### 2. Püstüler Psoriasis

- a) Jeneralize püstüler psoriasis
- b) Lokalize püstüler psoriasis (Palmoplantar ve Acrodermatitis continua)

#### 3. Artropatik Psoriasis, olmak üzere 3 ana grupta değerlendirilir.<sup>1</sup>

### 2.1.7. Klinik Özellikler

En sık görülen klinik tip olan psoriasis vulgariste, keskin sınırlı eritemli lezyonlar tipik olarak kuru, gümüş renkli, lameller skuamla ile kaplıdır. Skuamın altındaki deri parlak ve homojen eritemli görülür. Başlangıçta 1-5 mm çapında

olan ve üzerinde çok az kepek bulunan eritemli makül veya papüller, zamanla birleşerek geniş ve değişik şekillerde plaklar oluştururlar. Lezyonlar büyüklüklerine göre; punktata, guttata, nummuler ve plak, şekil ve görünüşlerine göre ise; folliküler, annüler, sirsine, coğrafik ve jeneralize gibi özel adlarla da tanımlanırlar.<sup>1,2,39</sup> Koebner fenomeni; hastanın derisi, hastalığın aktif dönemlerinde tahriş edilirse lezyonların yayılma eğilimi göstermesidir. Tedavi yaklaşımında koebner fenomeni pozitif olan hastalarda irrite edici tedavilerden kaçınılmalıdır. Auspitz işareti psoriasisite eritemli-skuamli lezyonlar için spesifik özellik gösteren bir fenomendir. Psoriasis plağı kazındığında, skuamın mekanik olarak ayrılması ile önce nemli bir tabaka görülür, kazınmaya devam edildiğinde papillaların tepe kısımlarının kesilmesiyle, nokta tarzında kanama odakları gözlenir. Psoriasis için tanısal değer taşıyan bu fenomen püstüleri psoriasis ve invers psoriasisite izlenmez.<sup>1</sup> Psoriasis derinin hemen her bölgesinde görülebilirse de en sık görüldüğü bölgeler; diz, dirsek, saçlı deri ve lomber bölgedir. Guttata psoriasis lezyonları ise sıklıkla gövde ve ekstremitte proksimallerinde ortaya çıkar. Psoriasisin başlangıç yaşı erken olan bu formunda lezyonlar 0.5-1.5cm çapındadır. Streptokokal boğaz enfeksiyonu hastalığın ortaya çıkmasına veya alevlenmesine neden olmaktadır.<sup>1,2</sup>

Psoriasis, klasik yerleşimin tersine, aksiller, popliteal, antekubital ve genitokruural bölge ve boyun lokalizasyonu gösterirse, bu tabloya invers psoriasis adı verilir. Bu yerleşimde skuam görülmez, lezyonlar keskin sınırlı, parlak eritemlidir.<sup>1,2</sup>

Psoriatik eritoderma hastalığın tüm vücut bölgesinin etkilendiği jeneralize formudur. Eritem ve geniş alanlara yayılan skuam karakteristiktir. Derinin enfeksiyonlara karşı koruma, yüzeiden sıvı ve besin kaybını önleme ve vücut ısı kontrolü gibi koruyucu fonksiyonlarının kaybı görülür. Hastalar tedavisiz kalırsa sepsis ile kaybedilebilir. Psoriatik eritoderma topikal tedaviye yanıtızsızdır ve jeneralize koebner fenomeni görülür.<sup>1,2</sup>

Jeneralize püstüleri psoriasis (Von Zumbusch), gövde ekstremitelerde geniş alanları kaplayan aniden gelişen steril püstüleri ile karakteristiktir. 2-3 mm çapındaki püstüleri ile eş zamanlı olarak ateşte başlar. Tınak yatağı, el ve ayaklarda da püstüleri görülebilir. Eritem püstül çevresindedir ama bazen geniş

alanlara yayılarak eritroderma gelişebilir. Çoğu hastada püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasisin nedeni alınan sistemik kortikosteroid tedavileridir. Bu yüzden psoriasisli hastalarda mümkün olduğunca steroid tedavilerinden kaçınılmalıdır.<sup>2</sup>

Lokalize püstüler psoriasisin iki formu bulunmaktadır. Palmoplantar püstülozis ve Acrodermatitis continuadır. Bu formların hayatı tehdit edici özelliği yoktur ama hastaların yürümesini ve ellerini kullanmasını etkileyerek yaşamlarını güçleştirir.<sup>2</sup>

Psoriasisli hastalarda tırnak değişiklikleri sık gözlenir. Tırnak yüzeyinde çukurcuklanma, tırnak yatağı altında sarımsı renk değişiklikleri, onikodistrofi ve cisim kaybına kadar giden tırnak değişiklikleri görülebilmektedir. Psoriatik artrit hastalarında tırnak tutulumu artarken, püstüler psoriasis hastalarında azalmaktadır.<sup>1,2</sup>

Psoriatik artrit; psoriasisli hastaların %5-10 da görülen ve ligament, tendon, fascia ve eklemleri tutabilen otoimmün bir hastalıktır. Sıklıkla 35-45 yaşları arasında gelişir ve kadınlar ile erkeklerde psoriasisle paralel olarak eşit sıklıkta görülmektedir. Psoriasisin tüm klinik tiplerinde ortaya çıkabilir. Özellikle püstüler psoriasisli hastalarda ve deri tutulumu şiddetli olduğunda ortaya çıkar. %80 ve üzerinde hastada periferik asimetrik oligoartrit, %15 simetrik interfalangeal eklem tutulumu ve %5 distal interfalangeal eklem tutulumu şeklinde bulgu verir. Olguların çoğunda vücutta psoriasis lezyonlarında bulunmaktadır.<sup>1</sup>

#### **2.1.8. Laboratuvar**

Psoriasis için spesifik bir laboratuvar incelemesi yoktur. Hastalık aktivitesi ve lezyon dağılımı ile ilişkili olarak %50 hastada serum ürik asit seviyeleri yüksektir. Bu hastalarda gut artriti gelişim riski artmıştır. Tedavi sonrası ürik asit düzeyi normale döner. Hafif anemi, sedimentasyon hızı,  $\alpha_2$ -makroglobulin, C-reaktif protein ve serum Ig A düzeyinde artış görülebilir.<sup>1</sup>

#### **2.1.9. Histopatoloji**

Psoriasis lezyonlarında mikroskopik değişiklikler epidermis ve üst dermiste gözlenir. Püstüler ve guttat psoriasisde, plak tip psoriasisle göre

inflamatuvar değişiklikler daha belirgindir. Plak tip psoriasis histopatolojisinde; epidermis kalınlığı 3 ila 5 kat artmıştır. Hiperkeratoz, parakeratoz, akantoz ve papillamatoz ile birlikte granüler tabakanın incelendiği ya da kaybolduğu gözlenir. Dermiste, oldukça dilate ve kıvrımlı olan kan damarlarının çevresinde lenfosit, makrofaj, nötrofil ve yoğun mast hücrelerinden oluşan bir infiltrat vardır. Polimorfonükleer lökositlerin dermal papillalardan epidermise geçişi sonucunda fokal spongioz ve hücre nekrozu oluşur. Stratum korneumdaki bu nötrofil migrasyonu Munro mikroabseleri olarak adlandırılır. Püstüler psoriasisde belirgin epidermal hiperplazi ile birlikte subkorneal zonda büyük spongioform abseler görülür. Guttat psoriasisde ise epidermal hiperplazi daha az belirgindir, reteler genellikle normal veya hafif uzamıştır. Spongiosis dermal papilla uçlarına lokalize olabilir. Yapılan ultrastruktural çalışmalar; başlangıç doku değişikliklerini mast hücre degranülasyonu, endotel hücre aktivasyonu ve epidermal değişiklikler oluşmadan önce makrofaj migrasyonunun olduğunu göstermektedir. Bu bulgular erken değişikliklerin papiller dermiste lokalize olduğunu desteklemektedir.<sup>1,2</sup>

#### **2.1.10. Tanı**

Psoriasis hastalarında tanı, sıklıkla karakteristik klinik özelliklerin izlenmesi ile koyulur. Nadiren histopatolojik incelemeye gerek duyulur. Keskin sınırlı eritemli, skuamlı plaklar tipik yerleşim yerlerinde izlenirler. Diz, dirsek tutulumu olmayan hastalarda saçlı deri ve intergluteal bölge muayenesinde karakteristik lezyonlar izlenebilir. Yüksük tırnak, subungual hiperkeratoz ya da diğer tırnak değişiklikleri karakteristik klinik özelliklerin yokluğunda tanı koymada yardımcı olur.<sup>1,2</sup>

#### **2.1.11. Ayırıcı Tanı**

Psoriasisin ayırıcı tanısı genellikle sınırlıdır. Yüz ve saçlı deri tutulumu seboreik dermatiti taklit edebilir. Liken simpleks kronikus, tinea korporis, liken planus, sifiliz, kutanöz T hücreli lenfoma, Bowen hastalığı, Paget hastalığı ve subakut lupus eritematosus ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Eritrodermik psoriasis pitriasis rubra pilaristen ya da Sezary sendromundan ayırmak güç olabilir.<sup>1,2</sup>

## 2.2. PSORİASİS TEDAVİSİ

Psoriasisin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmadığı için henüz nedene yönelik bir tedavi yöntemi yoktur. Hastanın yaşına, cinsine, lezyonun tipine, yaygınlığına ve daha önce uygulanmış olan tedavilere göre topikal ve sistemik ajanlar veya her ikisi kombine olarak uygulanmaktadır<sup>1,2</sup>

### 2.2.1. Topikal Tedaviler

#### **Kortikosteroidler**

Topikal kortikosteroidler psoriasis tedavisinde en fazla kullanılan ilaçlardır. Hızlı etkilidirler. Bir çok farklı potens ve losyon, krem, merhem, jel ve sprey şeklinde farklı formülasyon alternatifleri bulunmaktadır. Topikal kortikosteroidler diğer tedavi şekilleri ile kombine olarak kullanılabilir. Kortikosteroid kullanımına bağlı deride kutanöz atrofi, telenjektazi, stria gelişebilir. Ayrıca taşıflaksi, iatrojenik Cushing sendromu ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın supresyonuna neden olabilir. Topikal kortikosteroidlere bağlı gelişen bu yan etkiler, kullanımlarını sınırlandırmaktadır.<sup>2,15</sup>

#### **Antralin**

Antralin, keratinosit proliferasyon inhibisyon etkisi olan, kronik plak ve guttat tip psoriasis tedavisinde iyi yanıt alınan topikal bir ajandır. Uzun dönem yan etkilerinin olmaması avantajlı bir yönüdür. Antralin %1-5 gibi yüksek konsantrasyonda kısa süre (10-20 dakika) ya da düşük konsantrasyonlarda (%0.05-0.1) uzun süre (gece boyunca) şeklinde uygulanmaktadır. Uygulama süresi, lezyonlar gerileyinceye kadar haftalık artışlar ile düzenlenir. Antralin dermatiti olarak adlandırılan iritan reaksiyonlara neden olabilir. Özellikle konsantrasyonunun hızlı artırılması ile ortaya çıkar. Diğer istenmeyen bir yan etkisinde uygulama alanı ve giysileri boyayıcı özelliğidir. Tedavinin kesilmesi ile deride oluşan renk değişiklikleri normale döner.<sup>1,2,15</sup>

#### **Katran**

Topikal katran tedavisi psoriasis tedavisinde uzun yıllardan beri uygulanmaktadır. İlk olarak Goeckerman rejiminin bir komponenti olarak UVB tedavisi ile birlikte kullanılmıştır. İritan özelliği yoktur ve uzun dönem yan



etkileri gözlenmemiştir. Kronik plak tip psoriasisde %2-5 konsantrasyonlarında etkili bir tedavi seçeneğidir.<sup>1,2,14,15</sup>

### **Topikal Vitamin D Analogları**

Vitamin D analogları psoriasis tedavisinde topikal kortikosteroidlere alternatif bir tedavi şeklidir. Kalsipotriol (kalsipotrien), kalsitriol ve takalsitol psoriasis tedavisinde kullanılan ilk vitamin D analoglarıdır.<sup>2</sup> Keratinosit proliferasyonu inhibisyonu ve differansiyasyonunu uyararak etki ederler. Günde 1 veya 2 uygulama şeklinde kullanımı önerilmektedir. Salisilik asit ile inaktive olduğu için tedavi öncesi lezyon bölgesine uygulanmamalıdır.<sup>1</sup>

Kalsipotriol kullanımına bağlı en fazla izlenen yan etki uygulama alanında irritasyon gelişimidir. Yüz ve intertrijinöz alanlar irritasyon gelişimine daha eğilimli bölgelerdir ve bu bölgelerde kalsipotriol kullanımı ile hastaların %20'sinde irritasyon gelişmektedir.<sup>15</sup> Kalsipotriol kullanımı ile hiperkalsemi geliştiğine dair raporlar vardır.<sup>43</sup> Kalsiyum metabolizması ile ilgili yapılan bir çok çalışmada haftada 100 gr altında kullanımın güvenli olduğu gösterilmiştir.<sup>44</sup> Kalsipotriol iyi tolere edilen, uzun süreli kullanımda yan etkileri minimum olan bir ajandır.<sup>15,45</sup>

### **Retinoidler**

Topikal retinoidlerden tazaroten yeni asetilenik retinoiddir. Amerika'da psoriasis ve akne tedavisinde kullanılmaktadır. Tazarotenin %0.05-0.1 jel ve krem formulasyonları mevcuttur.<sup>15</sup> Ancak preparat Türkiye'de bulunmamaktadır. Kalsipotriol gibi kortikosteroidlerle gözlenen atrofi, taşıflaksi ve rebound gelişimi gibi yan etkiler izlenmez. En fazla gözlenen yan etki uygulama alanında gelişen irritasyondur. Topikal kortikosteroidlerle birlikte kullanımı irritasyonu azaltabilir.<sup>1,2,15</sup>

### **Diğer Topikal Tedaviler**

Keratolitik etkisi nedeniyle salisilik asit psoriasis tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır. %6 jel formulasyonunda kullanılabilir ve genellikle diğer tedavi şekilleri ile kombinasyona gidilir. Kortikosteroidlere salisilik asit eklenmesi steroidin penetrasyonunu arttırmaktadır.<sup>15,46</sup>

Topikal 5-florourasil; lokalize plak tip psoriasis tedavisinde etkilidir. Tırnak psoriasisinde günlük 5- florourasil uygulanması önerilmektedir. Uygulama

alanında gelişen irritasyon ve sistemik etki riski nedeni ile kullanımını yaygın değildir.<sup>15,47</sup>

Topikal takrolimus, siklosporin, metotreksat, lökotrien inhibitörleri ve topikal modülatörlerin psoriasis tedavisindeki etkileri incelenmektedir.<sup>15</sup>

### 2.2.2. Sistemik Tedavi

Topikal tedavilere dirençli lokalize formlar, yaygın lezyonlar veya püstüler form psoriasis ile psoriatik artriti olan hastalarda sistemik tedaviye ihtiyaç vardır. Sistemik tedavide metotreksat, siklosporin, mikofenalik asit, hidroksiüre, 6-tioguanin, oral retinoidler ya da bu tedavilerin kombinasyonları kullanılmaktadır.<sup>1,48-50</sup>

Ayrıca psoriasisin patogenezindeki basamaklara etki eden birçok biyolojik tedavi ajanları geliştirilmiştir. Ancak bu tedavilerin uzun dönemdeki etkileri ile ilgili yeterli deneyim yoktur.<sup>48</sup>

#### Metotreksat

Metotreksat folik asitin sentetik analogudur. Psoriasisin tedavisinde etkili ilk sistemik ilaçtır.<sup>1,48,50</sup> Metotreksat, psoriasisde antiproliferatif etkisini hızlı çoğalan epidermal hücreleri ve aktive lenfoid hücreleri direkt etkileyerek göstermektedir. Sistemik alımından sonra bu hücrelerde deoksiribonükleik asit (DNA) sentezi durur ve mitotik aktivite kaybolur.<sup>1,50,51</sup>

Psoriasisde metotreksat tedavisi uzun sürelidir. Özellikle hematolojik ve hepatik yan etkiler gelişmesine neden olabileceğinden, endikasyonu olan hastalarda başlanmalıdır. Psoriatik eritrodermi, psoriatik artrit, akut püstüler psoriasis, tutulum alanının %20 ya da üzerinde olması, lokalize püstüler psoriasis, topikal tedavilere dirençli lokalize psoriasis ve fototerapi, PUVA ve retinoidlere yanıtız hastalarda metotreksat tedavisi başlanabilir.<sup>1,50,51</sup> Hamilelik ve laktasyonda metotreksat kullanımı kesinlikle kontrendikedir.<sup>51</sup>

Psoriasis hastalarının tedavisinde metotreksat kullanımı ile ilgili genel kabul görmüş 2 doz planı vardır. İlki; haftalık tek doz oral ya da intramuskuler uygulama, ikincisi; haftada bir kez üçe bölünmüş dozda 12 saat ara ile verilen oral doz planıdır. Bölünmüş dozda uygulama haftalık tek doz uygulamasına göre daha başarılıdır. Genellikle oral başlama dozu haftada 7.5 ile 15 mg, maksimum doz

25 mg'dır. Tedavi yanıtına göre iki ile dört haftalık aralarla 2.5 mg'lık doz düşümü uygulanır.<sup>1,48,51</sup>

Metotreksat tedavisi sırasında görülen yan etkiler bulantı, kusma, ülseratif stomatit, hepatotoksisite, diyare, baş ağrısı, alopesi, azotemi, mikroskopik hematüri, nefropati, lökopeni, trombositopeni, kanama, megaloblastik anemidir.<sup>1,50</sup> Folinik asit (Lökovorin), metotreksatın hematolojik toksik etkilerinin antidotudur. Uzun süreli metotreksat kullanımının en önemli yan etkisi karaciğer toksisitesidir.<sup>51</sup> Metotreksat tedavisi sırasında karaciğerde fibrotik değişikliğin gelişip gelişmediğine dair en spesifik test karaciğer biopsisidir. Ciddi alkol alımı öyküsü, hepatit, karaciğer fonksiyon testlerinde ilerleyici yükselme, ailevi karaciğer hastalığı öyküsü gibi risk faktörleri yoksa kümülatif doz 1.5 gr'a ulaşıncaya dek karaciğer biopsi endikasyonu yoktur.<sup>1,50,51</sup> Metotreksat tedavisi alan hastalarda lenfoma, malign teratoma, akciğer kanseri, yassı hücreli karsinoma geliştiği bildirilmiştir.<sup>51</sup>

### **Siklosporin**

Siklosporin immünsupresif bir ajandır ve psoriasis tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Siklosporinin şiddetli kronik tip psoriasis tedavisinde 5mg/kg/gün altında düşük dozda kullanımında %70 oranında başarılı olarak bulunmuştur.<sup>1</sup> Siklosporin tedavisinin kısa süreli, aralıklı şekilde kullanımı ve tam iyileşme görülünce kesilmesi önerilmektedir. Dirençli vakalarda tedavi uzun süre devam ettirilebilir. Eritrodermik ve jeneralize püstüler psoriasis tedavisinde de etkilidir.<sup>1,48</sup> Başlangıç dozunun 2.5-3mg/kg olacak şekilde, günde 2 kez bölünmüş dozda alınması ve sonrasında maksimum 5mg/kg/gün olacak şekilde artırılması önerilmektedir.<sup>1</sup> Siklosporin tedavisi sırasında böbrek fonksiyon bozuklukları, hipertansiyon, kolesterol ve trigliserit düzeylerinde artış, gingival hiperplazi, hipertrikoz, tremor gibi yan etkiler görülebilir. Takipte kan basıncı ölçümü ve serum kreatinin düzeylerine bakılır. Serum kreatinin düzeylerinde başlangıç değerine göre %30 artış varsa doz düşümü yapılmalıdır.<sup>1,48</sup>

### **Retinoidler**

A vitamininin sentetik analogları olarak bilinen retinoidler, epitelyal hücrelerin büyüme ve farklılaşması, inflamasyon, malignite, hücrelerarası iletişim gibi pek çok olayda etkin rol oynayan moleküllerdir.<sup>52</sup>

1. Kuşak (Non-aromatik retinoidler);

İzotretinoin, tretinoin, retinil palmitat, 9-cis-retinoik asit, fenretinide

2. Kuşak (Mono-aromatik retinoidler);

Etretinat, asitretin, motretinat

3. Kuşak (Poli-aromatik retinoidler);

Temaroten, arotinoik asit, arotinoik etil ester, arotinoik etil sülfon, arotinoik metil sülfon, adapalen, tazaroten.<sup>53</sup>

Retinoik asit, vitamin A'nın doğal olarak oluşan derivesi olup, yağda çözünen bir moleküldür; hücre büyümesi, ayrışması, apoptoz, hemostaz ve embriyonik gelişme üzerine etkisi bulunmaktadır. Aslında retinoidler gen transkripsiyonunu düzenleme, hücrel ayrışma ve proliferasyon gibi aktivitelerle moleküler seviyede de etkilerini gösterirler.<sup>1,52</sup> Retinoik asitlerin bilinen biyolojik etkileri, hücrel retinoik asit bağlayan protein I ve III (Cellular retinoic acid binding protein-CRABP I and III), hücrel retinol bağlayan protein (Cellular retinol binding protein-CRBP) ve iki kategoriye ayrılan nükleer reseptörler-retinoik asit reseptörleri (Retinoic acid receptors-RARs) ve retinoid X reseptörleri (Retinoid X receptors-RXRs) olarak bilinen reseptörlerce yönetilir. Retinoik asit reseptör ailesi, 2 tip reseptörden oluşmaktadır; RAR ve RXR. RAR'lar ve RXR'ler de  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  alt tiplere ayrılmaktadır. RAR $\alpha$ , RAR $\beta$  ve RAR $\gamma$  genleri, sırasıyla 17q21, 3p24 ve 12q13 kromozomlarına lokalize olmuşlardır ve RXR $\alpha$ , RXR $\beta$  ve RXR $\gamma$  genleri de sırasıyla 9q34.3, 6p21.3 ve 1q22-23 kromozomlarındadırlar.<sup>17,52,54</sup> Retinoidler psoriasisde önemli tedavi ajanlarından birini oluşturmaktadır. Etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte; hastalık sürecinde etkili olan interferon- $\gamma$  gibi sitokinler ile hücrel retinoid metabolizmasının uyarılması suçlanmaktadır.<sup>54</sup>

Etretinat; psoriazisin sistemik tedavisinde ilk kullanılan retinoiddir. En iyi klinik yanıtlar, psoriazisin püstüler formlarında gözlenmektedir.<sup>1,55</sup> Etretinat, yanılanma ömrünün kısa olması (2-3 gün) nedeniyle yerini eşdeğer etkinlikteki bir metaboliti olan asitretine bırakmıştır. Asitretin benzer şekilde, eritrodermik ve püstüler psoriasisde oldukça etkili bulunmuştur.<sup>37,54-56</sup> Buna karşın etretinat gibi, kronik plak ve guttat tip psoriasisde diğer tedavi yöntemlerine göre düşük etkinliğe sahiptir.<sup>48</sup> Şiddetli psoriasis vulgaris ve eritrodermik psoriasisde asitretin dozunun

0.3-0.5 mg/kg/gün ile başlanıp, 3-4 haftalık aralıklarla arttırılarak 0.75 mg/kg/gün dozuna çıkılması önerilmektedir.<sup>1</sup> Bu endikasyonlarda tedavide yüksek doz ve 3-4 ay gibi bir süre gereklidir.<sup>1,57</sup> Ancak, doza bağlı olarak ilacın, deri ve sistemik yan etkilerinin sıklığı ve şiddeti artmaktadır.<sup>55-57</sup> Püstüler psoriasisde ise başlangıç dozu 1 mg/kg gündür ve klinik iyileşme görülünceye kadar tedavi devam ettirilir.<sup>1</sup> Asitretinin fototerapi ile kombinasyon tedavileri monoterapi tedavisine göre bir çok avantajlı yönü bulunmaktadır. PUVA ve UVB ile kombinasyonunda daha düşük kümülatif retinoid ve ultraviyole dozu ile yan etkilerde azalma gözlenmiştir. Ayrıca tedaviye hızlı yanıt ile başarılı sonuçlar alınmaktadır.<sup>48,49,54-58</sup> PUVA tedavisi ile Re-PUVA tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; asitretin 0.5-0.7 mg/kg/gün dozda 3 hafta süreyle kullanılmıştır. Tek başına PUVA tedavisi ile %92, asitretin-PUVA kombinasyonu ile %95.8 oranında tam remisyona elde edilmiştir. Ayrıca Re-PUVA ile tedavi edilen psoriasis hastalarında, PUVA ile tedavi edilenlere göre; daha kısa sürede (%33.5) ve daha düşük kümülatif UVA dozu ile (%48.5) tam iyileşme gözlenmiştir.<sup>59</sup>

Retinoidler psoriasis gibi deri hastalıkları dışında kanser tedavisinde de kullanılmaktadır.<sup>17,60-62</sup> Bu hastalıklarda VEGF'ün overekspresyonu gösterilmiştir. İnsan keratinosit kültürlerinde retinoidlerin VEGF düzeyi üzerine etkisini incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda; retinoidlerin VEGF mRNA bazal ekspresyonunu durdurduğu, bir forbol esteri olan TPA(12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate)'nın uyardığı VEGF ekspresyon inhibisyonu ve bu inhibitör etki RAR subtipinden bağımsız olarak saptanmıştır. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, bunu Aktivatör Protein 1 (AP1) transkripsiyon faktör aracılığı ile yaptığı düşünülmektedir.<sup>17</sup> Retinoidlerin VEGF ekspresyonunu azaltıcı etkileri, belki de tedavi edici etkilerine katkıda bulunuyor olabilir.<sup>61,62</sup>

Retinoidlere bağlı yan etkiler başlıca deri ve mukozalarda izlenen yan etkiler ve sistemik yan etkiler olmak üzere ikiye ayrılır. Retinoidlerin akut toksisitesinde A vitamini hipervitaminozuna benzer bulgular ortaya çıkar.<sup>57</sup> Yan etkiler genelde kabul edilebilir düzeyde olup yaşamı tehdit etmez, tedavi edilebilir ve doz azaltılması veya kesilmesi ile geri dönüşümlüdür. Tüm sistemik retinoidler kuvvetli teratojenik etkilere sahiptir. Teratojenite nedeniyle ilaç kullanımı sırasında ve eliminasyon süresine bağlı olmak üzere tedaviden sonra da güvenli

bir süre, etkin bir yöntemle kontrasepsiyon zorunludur.<sup>1,52,57</sup> Retinoidlerin en sık görülen yan etkileri dudaklarda kuruma-çatlama ile deri ve gözlerde kurumadır. Fotosensivite, alopesi, tırnak değişiklikleri ve kaşıntı da görülen diğer mukokutanöz yan etkilerdir. Ayrıca; başağrısı, bulantı, kusma, görme bozukluğu, pseudotümör serebri, akut ve kronik toksik hepatit, kolestatik hepatit, serum lipidlerinde yükselme, pankreatit, ligamentlerde kalsifikasyon, hiperosteosis, kaslarda ve eklemlerde ağrı yakınımı da görülebilir.<sup>1,50,57</sup>

### 2.2.3. Fototerapi ve Fotokemoterapi

#### Ultraviyole B Tedavisi

Fototerapi üniteleri psoriasis tedavisinde kullanılmadan çok önce güneş ışığının psoriasis olan faydaları bilinmekteydi. Psoriasis hastalarında fototerapi uygulanmasına 20. yüzyılın başlarında William Goeckerman tarafından başlanmıştır. Goeckerman'ın tedavi rejimi yıllar içerisinde çeşitli araştırmacılar tarafından modifiye edilmiştir.<sup>15,63</sup>

Psoriasisde 311-312 nm dalga boyundaki dar-band UVB ışınları ile en uygun tıropatik düzeyin sağlandığı bulunmuştur.<sup>14,63</sup> PUVA tedavisine göre avantajlı bir çok yönleri bulunmaktadır. Bu avantajlar; çocuk ve gebelerde güvenli kullanım, psoralene bağlı oluşabilecek gastrointestinal, hepatik ve diğer yan etkilerden korunma, tedavi bitiminde göz korumasına gerek kalmaması ve daha ucuz bir tedavi yöntemi olmasıdır.<sup>14,15</sup> Dar-band UVB tedavisi, geniş-band UVB tedavisi ile karşılaştırıldığında daha başarılı bulunmuştur. Bu çalışmalarda dar-band UVB tedavisi ile deri lezyonlarında daha hızlı iyileşme, yaygın eritemli dönemin daha az olduğu ve uzun remisyon süresinin sağlandığı saptanmıştır.<sup>14,15,64</sup> Ancak haftada 2 seans alınan PUVA kadar etkili olabilmesi için, UV-B tedavisinin haftada 3 seans alınması gerektiği saptanmıştır.<sup>14,65</sup> Psoriasisde dar-band UVB tedavisinin haftada 3 kez uygulamada, 2 kez uygulamaya göre lezyonlarda daha hızlı iyileşme gözlenmiş ve uygulama sayısının 3 veya 5 kez olması arasında da fark saptanmamıştır.<sup>14,66</sup> Kısa süreli UVB (280-320) maruziyeti ile in vivo ve in vitro olarak keratinosit ve keratinosit kökenli hücrelerde, VEGF de içeren sitokin sekresyonunun uyarıldığı gösterilmiştir.<sup>18,67</sup>

UVB tedavisi ile optimal dozun sağlanabilmesi için tedavi öncesi minimal eritem dozu (MED) hesaplanmalıdır. Tedavi planında; başlangıç dozu MED'nun %70'i olarak alınmakta, eritem yoksa doz her seansta %20 arttırılmaktadır. Hafif eritem varsa aynı dozda devam edilmekte veya doz %10 arttırılmakta, ağırlı eritem, bül oluşumunda ise hasta düzeline kadar tedaviye ara verilip, sonra doz yarıya düşölüp, %10 arttırılarak devam edilmektedir.<sup>1</sup> Psoriasisde kombinasyon tedavileri yüksek iyileşme oranı, remisyon süresinin uzun olması ve düşük karsinojenik etki nedeniyle tercih edilmektedir. Fototerapi topikal ve sistemik ajanlar ile kombine edilebilir. Topikal ajanlar arasında anthralin, vitamin D analogları, glukokortikoidler, tuzlu su banyoları ve tar tedavisi gelmektedir. Sistemik ajanlar olan glukokortikoidler, siklosporin A, retinoidler ve methotrexate kombinasyon tedavisinde kullanılabilir.<sup>1,14,15</sup> Fototerapi ile sistemik ajan kombinasyon tedavilerinde retinoidler sık kullanılmaktadır.<sup>1,14</sup> Retinoidler ile başlanan ön tedavide psoriatik plakların infiltrasyonu azalmakta, bu da ultraviyolenin etkinliğini arttırmaktadır. Dikkat edilmesi gereken nokta ise artan fototoksite riski nedeniyle dar-band UVB tedavisi ile doz daha düşük tutulmalıdır.<sup>14,15</sup> Retinoidlerin güçlü yan etkileri olduğu için püstüleri psoriasis ve eritrodermi ile kullanımı sınırlanmıştır.<sup>14</sup> Fototerapi ve fotokemoterapi ile sistemik steroidlerin kombinasyon tedavileri özellikle generalize püstüleri psoriasis tedavisinde etkilidir. Methotrexate ve siklosporin ile kombinasyonlar UV'nin uyardığı deri tümörü riskini arttırdığı için tavsiye edilmemektedir.<sup>1,14</sup> Fototerapi ile psoriasis lezyonlarında tamamen iyileşme olsa da kronik bir hastalık ve remisyonun geçici olduğu unutulmamalıdır. Çünkü kümülatif UVB dozu ile fotoyaşlanma ve deri kanseri riski artmaktadır.<sup>1,14,15</sup>

### **Psoralen ve Ultraviöle A**

Psoralen fotokemoterapi olarak da bilinen PUVA; etkinliği nedeniyle, diğer tedavilere dirençli, kronik ve yaygın psoriasis tedavisinde ilk seçenek durumuna gelmiştir.<sup>1,13</sup> Bu tedavide psoralenlerden 8-metoksipsoralen, 5-metoksipsoralen veya 3-5-8-trimetoksipsoralen oral alınımıyla birlikte 320-400 nm dalga boyunda UVA uygulanmaktadır. Derinin en fazla duyarlı olduğu dönem psoralenin oral alınımı izleyen 1-3. saatlerdir. Haftada 2-3 kez toplam 20-30 seans sonrasında hastaların %90'ında lezyonlarda belirgin iyileşme izlenir.<sup>1,13,63</sup>

PUVA tedavisinde en fazla rastlanılan yan etki mide bulantısıdır. Mide bulantısı psoralenin 15'er dakika aralarla ya da yiyeceklerle birlikte alımı ile azaltılabilir.<sup>15</sup> En fazla rastlanan bir başka yan etkisi fototoksisitedir. Uzun dönem PUVA tedavisi alan hastalarda; PUVA lentijinleri ve keratozları, yassı hücreli kanser ve melanoma gelişebilir.<sup>2,13,15,63</sup>

PUVA tedavisi UVB gibi diğer topikal ve sistemik tedavi alternatifleri ile birlikte kullanılabilir.<sup>15,63</sup> PUVA ve retinoidlerin kombinasyonu en idealdir. Retinoidlerin sık tercih edilme nedeni; antipsoriatik etkisi fototerapi ile sinerjistik etki göstermesi ve retinoidlerin antikarsinojenik etkisi ile uzun süreli ultraviyole tedavisinin sonuçlarından deri kanseri risk artışı azaltabilmeleridir.<sup>1,13,14,15</sup>

Fotokemoterapinin mikrovasküler endotel hücrelerinde in-vitro olarak angiogenesi inhibe ettiği ve apoptozisi uyardığı gösterilmiştir.<sup>16</sup> UVA'nın (320-400 nm) HaCaT keratinosit hücrelerinde (keratinocyte-derived cell line) ise VEGF/VPF ekspresyonunda güçlü uyarıcı olduğu saptanmıştır.<sup>68,69</sup> Ayrıca UVA'nın VEGF/VPF uyarımı UVB uyarımından daha hızlı ve de nova protein sentezinden bağımsız olarak bulunmuştur.<sup>68</sup> UVA'nın deneysel hayvan modellerinde UVB'den daha az karsinojenik olduğu saptanmıştır.<sup>70,71</sup> UVA radyasyonun epidermal keratinositlerde gen ekspresyon üzerine etkisinin moleküler mekanizması UVB' den farklı bulunmuştur.<sup>72</sup>



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; 01.10.2003 ile 01.05.2005 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalında yürütüldü. Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, klinik olarak kronik plak, guttat ve eritrodermik psoriasis tanısı alan, gerekli bilgilendirmeden sonra çalışmaya katılmayı kabul eden ve onayı alınan 60 hasta çalışmaya alındı. Hastalarda son 2 ay içinde sistemik tedavi veya fototerapi ve son 2 haftadır topikal tedavi almamış olma koşulu arandı. Hastalar her bir grupta 20 hasta olacak şekilde, randomize, Re-PUVA, PUVA ve dar band UV-B tedavilerine alındı. Klinik ve laboratuvar değerlendirilmelerinde bu tedaviler yönünden kontrendikasyon saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışmayı kendi isteğiyle bırakan, şiddetli yan etkilerin gözlemlendiği veya kontrollere düzenli olarak gelmeyen hastalar tedaviden çıkarıldı. Bu nedenlerle çalışmada 33 hasta değerlendirildi. Tedavi gruplarını 20 UVB hastası, 10 PUVA hastası ve 3 Re-PUVA hastası oluşturdu. Çalışmada yaşları 17-72 arasında olan 11'i kadın 22 erkek hasta yer aldı.

Hastalar tedaviyi ünitemizde bulunan Waldmann 7001-K model UV cihazı ile aldı. UV-B ve PUVA tedavisi, her 3 grupta da, haftada 3 kez olmak üzere pazartesi, çarşamba ve cuma günleri uygulandı. Başlangıç dozu saptanmasında UV-B tedavisi için minimal eritem dozu ve PUVA tedavisi için minimal fototoksik doz hesaplandı. PUVA grubu hastaları 0.4-0.6 mg/kg dozda oral 8-Metoksipsoralen (8-MOP) kullanımından 1.5-2 saat sonra UV-A tedavisi aldı. Re-PUVA grubunda ise, tedavi protokolüne uygun olarak, 10 gün süreyle 0.5-0.7 mg/kg/gün dozda asitretin (Neotigason) başlandıktan sonra PUVA tedavisi eklendi ve asitretin, 3 haftanın sonunda kesilerek ve sadece PUVA tedavisi ile devam edildi.

Serum VEGF düzeyinin değerlendirilmesi için kan örnekleri her üç grupta da; tedavi öncesi, tedavinin 10. günü, 12 seans ve 24 seansa olmak üzere toplam 4 kez alındı. 24. seans öncesinde klinik düzelme olursa, serum VEGF düzeyi son PUVA seansında değerlendirildi.

Kontrol grubu olarak, gerekli bilgilendirmeden sonra çalışmaya katılmayı kabul eden ve gerekli onay alınan sağlıklı 20 olgu ile 10 PUVA ve 10 UVB

tedavisi alan 20 vitiligo hastası alındı. Vitiligo hastalarında tedavi öncesi ve tedavinin 12. seansında, sağlıklı kontrollerin ise 1 kez kan örneğine bakıldı

Venöz kan örnekleri hemen santrifüj edilerek -70 C de saklandı. Örnekler VEGF düzeyi açısından, VEGF 165 izoformu ile quantitative sandwich enzyme-linked monoclonal immünosorbent assay (R@D Systems Ltd, Abingdon, oxon, U.K.) yöntemi ile değerlendirildi. VEGF düzeyi pg/ml olarak kaydedildi.

### 3.1. Klinik ve Yan Etki İzlemi

Hastaların yaşı, cinsiyeti ve hastalık süreleri sorgulanarak kaydedildi. Hastalar tedavi öncesi, tedavinin 10. günü, 12. seans ve 24. seansta olmak üzere aynı hekim tarafından kontrol edildi. Lezyonların yaygınlığı ve şiddeti, serum VEGF düzeyi değerlendirildiği günlerde PASI (psoriasis area and severity index) skoru ile belirlendi. VEGF ölçümleri; VEGF 1, VEGF 2, VEGF 3, VEGF 4 ve bu ölçümlerdeki PASI değerleri PASI 1, PASI 2, PASI 3, PASI 4 olarak tanımlandı. Gözlenen deri-mukoza, gastrointestinal, hepatik, renal ve hematopoetik sistem yan etkileri ile anamnez ve sistemik muayeneleri kayıt edildi. Düzenli kontrole gelmeyen veya tedavinin seyrini etkileyebilecek ek ilaç kullanan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Tedavi süresince ciddi yan etki geliştiren hastalarda tedaviye 1-2 seans ara verildi. Semptomlarında gerileme olan hastalarda tedaviye devam edildi. Tedaviye ara verilmesine rağmen şiddetli yan etkilerin devam ettiği hastalarda tedavi sonlandırıldı.

### 3.2. PASI Değerinin Hesaplanması

Lezyonların dağılımı; baş, gövde, üst ekstremité ve alt ekstremité olarak bölgelere ayrıldı. Her bir lokalizasyonda yer alan lezyonlar eritem, skuam, infiltrasyon varlığı ve şiddetine göre 0 ile 3 arasında skorlandı. Hastalığın tuttuğu vücut alanı yüzdesi tespit edildi. Tutulum yüzdesini belirten "A" sayısı haline getirilmesinde; %1-10=1, %11-30=2, %31-50=3, %51-70=4, %71-90=5 ve %91-100=6 oranları esas alındı (Çizelge 3.1).

**Çizelge 3.1: Klinik bulguların skorlandırılması ve PASI değerlerinin hesaplanması**

	3	2	1	0
Eritem	Belirgin	Orta	Hafif	Yok
Skuam	Belirgin	Orta	Hafif	Yok
İnfiltrasyon	Belirgin	Orta	Hafif	Yok
Genel PASI skoru formülü; BAŞ: $0.1 \times Ax(\text{eritem} + \text{skuam} + \text{infiltrasyon})$ GÖVDE: $0.3 \times Ax(\text{eritem} + \text{skuam} + \text{infiltrasyon})$ ÜST EKSTREMİTE: $0.2 \times Ax(\text{eritem} + \text{skuam} + \text{infiltrasyon})$ ALTI EKSTREMİTE: $0.4 \times Ax(\text{eritem} + \text{skuam} + \text{infiltrasyon})$ PASI (toplam): BAŞ+GÖVDE+ÜST + ALTI EKSTREMİTE				

### 3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler, SPSS 10.0 istatistik programında analiz edildi Tanımlayıcı istatistikler (descriptive-frekans, ortalama), Mann-Whitney U (M-W U) testi, Kruskal Wallis testi, Pearson korelasyon testi ve bağımlı gruplarda varyans analizi (repeated measures) kullanıldı.

Psoriasis tiplerine göre serum VEGF düzeyleri arasında fark olup olmadığını saptamada (bağımsız iki grup) M-W U testi, üç tedavi grubunun serum VEGF düzeyleri arasında fark olup olmadığını saptamada (bağımsız üç grup) Kruskal Wallis testi, Re-PUVA ve PUVA'nın karşılaştırılmasında M-W U testi, psoriasis-vitiligo-sağlıklı kontrollerde VEGF1 düzeylerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, PASI skoru ile VEGF düzeyi arasında ilişki olup olmadığını saptamada Pearson korelasyon testi kullanıldı.

Psoriasis hastalarında, Re-PUVA, PUVA, UVB tedavileri sırasındaki serum VEGF düzeylerinin ardışık ölçümleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığını saptamak için "bağımlı gruplarda varyans analizi" (yinelenen

ölçümler= repeated measures) kullanıldı Değerler; ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtildi. İstatistiksel olarak;  $p \leq 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Re-PUVA, PUVA ve dar-band UVB tedavilerine toplam 60 hasta alındı. Re-PUVA grubunda; 8 hastada tedaviye uyumsuzluk, 4 hastada ek ilaç kullanımına başlanması ve 5 hastada şiddetli yan etkiler gözlenmesi nedeni ile çalışma dışı bırakıldı PUVA grubunda 10 hasta (5 hasta yan etkiler ve 5 hasta tedaviye uyumsuzluk) değerlendirme dışı bırakıldı. Hastalarda yan etki olarak; eritem, vezikül/bül, kserozis, kaşıntı, bulantı, kusma ve baş ağrısı gözlemlendi. Hastaların klinik özellikleri çizelge 4.1. de gösterilmiştir.

**Çizelge 4.1. Tedavi gruplarının klinik özellikleri**

Hasta Grubu	Sayı	%
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	22	66.7
Kadın	11	33.3
<b>Psoriasis tipi</b>		
Plak	26	78.8
Guttat	7	21.2
<b>Tedavi grubu</b>		
Re-PUVA	3	9.1
PUVA	10	30.3
UVB	20	60.6
<b>Eklemler tutulumu</b>		
Yok	31	93.9
Var	2	6.1
<b>Tırnak tutulumu</b>		
Yok	17	51.5
Var	16	48.5
<b>Toplam</b>	33	100.0

20 hasta UVB, 10 hasta PUVA ve 3 hasta Re-PUVA tedavisi almıştır. Hastaların %66.7 (n:22)'si erkek, %33.3 (n:11)'ü kadın hastadan oluşmaktadır. Hastaların %78.8'i plak tip psoriasisdir. Eklem tutulumu hastaların %6.1'de tırnak tutulumu %48.5'de saptanmıştır.

Psoriasis hastalarının yaş ortalaması  $42.8 \pm 14.9$  (17-72), kontrol grubunun yaş ortalaması; sağlıklı kontrollerde  $36.0 \pm 12.9$  (14-60), vitiligo hastalarında  $38.7 \pm 15.9$  (19-58)'dir. Psoriasis hastalarının hastalık süresi ortalaması  $184.7 \pm 136.4$  (24-600) ay iken, kontrol grubu vitiligo hastalarının  $78.8 \pm 79.5$  (12-240) ay olarak bulunmuştur.

**Çizelge 4.2. Cinsiyete Göre Hasta ve Kontrol Grupları**

Cinsiyet	Psoriasis hastaları		Vitiligo hastaları		Sağlıklı kontrol		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
	<b>Erkek</b>	22	66.7	2	28.6	10	37.5	34
<b>Kadın</b>	11	33.3	5	71.4	10	62.5	26	46.4
<b>Toplam</b>	33	100.0	7	100.0	20	100.0	60	100.0

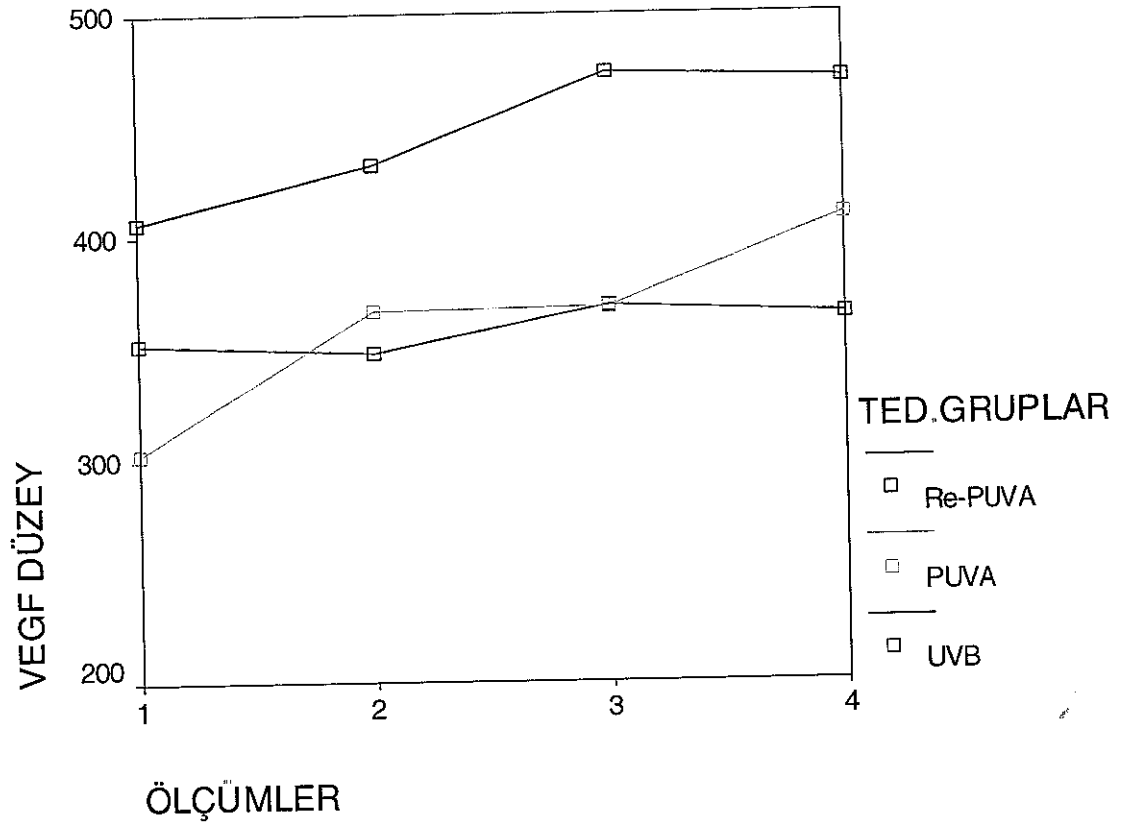
Çizelge 4.2.'de cinsiyete göre hasta ve kontrol grupları gösterilmiştir. Psoriasis hastalarının %33.3'ü, vitiligo hastalarının %71.4'ü, sağlıklı kontrollerin %50'i kadındır.

Çizelge 4.3.'te psoriasis hastalarının PASI skor ve VEGF düzey ortalamaları, minimum ve maksimum değerleri gösterilmiştir. PASI skoru ortalamasında 1.ölçümden 4. ölçüme doğru bir azalma görülürken, VEGF düzey ortalamalarında artış vardır (şekil 4.1.). Pearson korelasyon analizinde bu artış ve azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). VEGF düzeyi ile PASI skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur.

Çizelge 4.3. Hasta Grubunun PASI ve VEGF (pg/ml) Düzeyleri

	ORTALAMA	Minimum	Maximum
PASI1	13.2±8.7	3.7	37.8
PASI2	11.0±7.1	2.8	31.0
PASI3	7.8±5.9	1.2	28.2
PASI4	3.5±2.7	0.7	13.4
VEGF1	342.3±233.4	18.7	1173.7
VEGF2	361.1±232.8	15.0	961.2
VEGF3	378.3±249.8	5.0	948.7
VEGF4	387.5±273.8	15.0	1040.0

### Hasta Grubunda VEGF



Şekil 4.1. Tedavi gruplarında serum VEGF (pg/ml) düzeyi

Kontrol grubundaki 20 vitiligo hastasının 10'u PUVA, 10'u UVB tedavisi almıştır. Ancak hastaların tedaviyi 12. seanstan önce bırakması nedeni ile 13 hasta çalışmadan çıkarılmış; 5 PUVA ve 2 UVB tedavisi alan 7 vitiligo hastası alınmıştır. Vitiligo hastalarında serum VEGF düzeyleri 2 kez, sağlıklı kontrollerde ise 1 kez ölçüm yapılmıştır.

**Çizelge 4.4. Kontrol Grubunun VEGF (pg/ml) Düzeyleri**

	Ortalama	Minimum	Maximum
<b>Vitiligo hastaları</b>			
VEGF1	158.3±122.4	1.25	288.7
VEGF2	190.3±82.3	16.2	263.7
<b>Sağlıklı kontroller</b>			
VEGF	257.5±227.4	30.0	875.0

**Çizelge 4.5. Psoriasis Klinik Tipine Göre VEGF (pg/ml) Düzeyleri**

	Ortalama
<b>PLAK (N=26)</b>	
VEGF1	344.7±252.7
VEGF2	347.0±233.4
VEGF3	365.4±251.9
VEGF4	359.9±271.7
<b>GUTTAT (N=7)</b>	
VEGF1	333.2±155.8
VEGF2	413.8±240.7
VEGF3	426.2±254.9
VEGF4	490.1±276.6



Psoriasis klinik tiplerine göre VEGF düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). Plak ve guttat psoriasisde VEGF1, VEGF2, VEGF3 ve VEGF4 değerleri birbirine benzerdir (Çizelge 4.5). VEGF1 (M-W U=81.0,  $p=0.660$ ), VEGF2 (M-W U=76.0,  $p=0.509$ ), VEGF3 (M-W U=77.0,  $p=0.538$ ), VEGF4 (M-W U=66.0,  $p=0.288$ ).

Psoriasis klinik tiplerine göre PASI skoru düzeyleri (1.,2. ve 3. ölçüm) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p<0.05$ ). PASI 1 (M-W U=30.0,  $p=0.007$ ), PASI 2 (M-W U=27.0,  $p=0.005$ ), PASI 3 (M-W U=35.0,  $p=0.014$ ) Plak tip psoriasis PASI skoru, guttat tip psoriasis PASI skorundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Psoriasis klinik tiplerine göre PASI 4 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). PASI 4 skoru değeri, plak ve guttat tipte birbirine yakındır.

Re-PUVA, PUVA ve UVB tedavisi alan psoriasis hastalarında, serum VEGF düzeyleri bakımından fark olup olmadığı değerlendirildiğinde; tedavi grupları arasında, serum VEGF1, VEGF2, VEGF3 ve VEGF4 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Psoriasis hastalarında uygulanan farklı üç tedavi modelinde de serum VEGF1, VEGF2, VEGF3 ve VEGF4 değerleri birbirine benzerdir (çizelge 4.6.).

Psoriasis hastalarında, Re-PUVA ile PUVA tedavileri arasında VEGF düzeyleri açısından fark olup olmadığı değerlendirildiğinde; tüm ölçümlerde VEGF düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). VEGF1 (M-W U=12.0,  $p=0.612$ ), VEGF2 (M-W U=11.0,  $p=0.499$ ), VEGF3 (M-W U=11.0,  $p=0.499$ ), VEGF4 (M-W U=13.0,  $p=0.735$ )

Re-PUVA ile PUVA tedavisi alan psoriasis ve vitiligo hastalarının serum VEGF düzey ortalamalarına bakıldığında (Re-PUVA=3 hasta, PUVA=15 hasta); Re-PUVA ile PUVA tedavileri arasında VEGF1 ve VEGF2 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). VEGF1 (M-W U=15.0,  $p=0.374$ ), VEGF2 (M-W U=13.0,  $p=0.260$ ) Re-PUVA ile PUVA tedavilerinde VEGF1 ve VEGF2 düzeylerinin ortalamaları benzerdir

**Çizelge 4.6. Psoriasis Hastalarında Tedavi Tipine Göre VEGF (pg/ml)**

Düzeyleri	Ortalama
<b>Re-PUVA</b>	
VEGF1	406.2±227.9
VEGF2	432.5±223.4
VEGF3	473.3±293.3
VEGF4	470.4±348.5
<b>PUVA</b>	
VEGF1	302.8±134.1
VEGF2	366.9±197.1
VEGF3	368.1±238.3
VEGF4	409.1±306.9
<b>UVB</b>	
VEGF1	352.4±276.0
VEGF2	347.6±258.1
VEGF3	369.1±260.0
VEGF4	364.3±258.8

Tüm çalışma grubunun serum VEGF1 düzeylerine bakıldığında; psoriasis hastalarında VEGF1 ortalaması 342.3±233.4 pg/ml, vitiligo hastalarında VEGF1 ortalaması 158.3±122.4 pg/ml, sağlıklı kontrollerde VEGF1 ortalaması 295.0±227.0 pg/ml'dir. Her üç grup arasında serum VEGF1 düzeyleri açısından fark olup olmadığına bakıldığında istatistiksel olarak sınırdaki bir anlamlılık bulundu ( $p=0.050$ ).

Fark yaratan grubun bulunması için psoriasis- vitiligo, psoriasis-sağlıklı kontroller ve vitiligo-sağlıklı kontroller arasında yapılan M-W U testinde; psoriasis-vitiligo hastaları arasında VEGF1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (M-W U=55.0,  $p=0.031$ ). Psoriasis-sağlıklı kontroller arasında ve vitiligo-sağlıklı kontroller arasında VEGF1 düzeyleri açısından istatistiksel

olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) Psoriasis hastalarının serum VEGF1 düzeyi, vitiligo hastalarından anlamlı olarak daha yüksektir

Psoriasis ve vitiligo hastaları serum VEGF2 düzeylerine bakıldığında; psoriasis hastalarında VEGF2 ortalaması  $361.1 \pm 232.8$  pg/ml, vitiligo hastalarında VEGF2 ortalaması  $190.3 \pm 82.3$  pg/ml'dir. Psoriasis ve vitiligo hastaları arasında VEGF2 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (M-W  $U=165.0$ ,  $p=0.072$ ).

Varyans analizi sonucunda, ölçüm zamanları arasında VEGF düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Her bir ölçüm zamanında VEGF düzey ortalamaları benzerdi. Ölçüm zamanlarında tedavi gruplarında meydana gelen değişim farklılığına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Her üç tedavi grubunda benzer değişim görüldü. Tedavi grupları arasında ise VEGF düzey ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Her üç tedavi grubunun VEGF1, VEGF2, VEGF3 ve VEGF4 düzey ortalamaları birbirine yakındır.

## 5. TARTIŞMA

Psoriatik lezyonlarda mikrovasküler değişiklikler erken evrede görülmekte ve bu nedenle psoriasis angiogenesis bağımlı bir hastalık olarak gösterilmektedir. Multifonksiyonel bir sitokin olan VEGF angiogenesis için temel regülatör olarak tanımlanmaktadır.<sup>3,9</sup> Yapılan çalışmalarda psoriasis hastalarının serum VEGF düzeyleri normal sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında yüksek olarak bulunmuştur.<sup>8,35</sup> Psoriasis hastalarında lezyonel ve lezyonsuz deri ile sağlıklı kontrollerin deri örnekleri karşılaştırıldığında ise lezyonel bölgede VEGF ve VEGF reseptör düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca hastalığın şiddeti ile orantılı olarak VEGF doku düzeyinin arttığı gösterilmiştir.<sup>8</sup> Jenaralize püstüler psoriasis hastalarında yapılan bir çalışmada patolojik olarak proteinürinin gözleendiği hastalarda, plazma VEGF düzeyleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Psoriasis hastalarında remisyon döneminde ise proteinüri ve sirkülasyondaki VEGF düzeyleri normal olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar VEGF'ün psoriatik deriden sentezlendiği ve renal mikrovasküler sistemde hiperpermeabiliteyi uyarmada rolü olabileceğini göstermektedir.<sup>11</sup> Ayrıca şiddetli psoriasisde, plazma VEGF düzeyi klinik sonuçları ve tedavi etkilerini değerlendirmede bir prediktör olarak kullanılabilir.<sup>3,11</sup> Çalışmamızda literatür bilgilerinden farklı olarak psoriasis hastalarının serum VEGF düzeyi sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bir fark saptanmamıştır. Vitiligo kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise; serum VEGF1 düzeyi, vitiligo hastalarından daha yüksek bulunmuştur. Serum VEGF2 düzeyleri açısından ise bir fark gözlenmemiştir.

Psoriasis klinik tiplerinden en sık olarak plak tip (%80) psoriasis görülmektedir. Guttat tip psoriasis ise hastaların %10'u oluşturur. Tırnak değişiklikleri psoriasis hastalarında sık görülür ve tırnak psoriasis hastalığının ilk klinik bulgusu olabilir.<sup>2</sup> Psoriatik artrit hastalarında tırnak tutulumu daha sıktır.<sup>1</sup> Artrit psoriasis hastalarının %5 de görülmekte ve sıklıkla oligoartiküler (%80) tutulum şeklinde olmaktadır.<sup>1,3</sup> Çalışmamızda hastaların %78.8'i plak tip psoriasis olup eklem tutulumu hastaların %6.1'de, tırnak tutulumu %48.5'de saptanmıştır. Kronik plak tip psoriasis hastalarında yapılan bir çalışmada; VEGF doku düzeyi PASI skoru ile ilişkili olarak bulunmuştur. Bu da eritem ve infiltrasyonun

şiddetinin VEGF doku düzeyine katkıda bulunduğunu göstermektedir.<sup>8</sup> Bulgularımızda hastaların PASI skorları 1 ölçümden 4 ölçüme doğru bir azalma gösterirken, serum VEGF değerlerinde 1. ölçümden 4. ölçüme doğru bir artış gözlemlendi. İstatistiksel olarak ise VEGF düzeyi ile PASI skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastaların klinik tipleri ile PASI değerleri incelendiğinde ise; plak tip psoriasis hastalarında PASI 1-2-3 skoru, guttat tip psoriasis hastalarının PASI 1-2-3 skorundan daha yüksek bulundu. Ancak PASI 4 düzeyleri arasında fark saptanmadı.

PUVA ve UVB tedavileri yaygın psoriasis hastalarında etkili ve güvenli bir tedavi şekli olarak kullanılmaktadır. UVB tedavisi çocuk ve gebelerde güvenli kullanılabilmesi, psoralene bağlı oluşabilecek gastrointestinal, hepatik ve diğer yan etkilerin olmaması ve tedavi bitiminde göz korumasına gerek kalmaması nedeni ile kullanımı gün geçtikçe artmaktadır.<sup>14,15</sup> Ultraviyole ışınlarının DNA'da fotoürünlerin oluşumunu uyardığı ve hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Psoriasisde ultraviyole radyasyon tedavi etkinliğini bu antiproliferatif etki ile göstermektedir.<sup>14</sup> UVB fototerapi primer olarak epidermal keratiosit ve langerhans hücreleri, UVA radyasyon ise dermal fibroblast, dermal dentritik hücre, endotel hücresi, dermisteki T lenfosit, mast hücre ve granülosit fonksiyonunun uyarılması ile etki göstermektedir. UVA ışınlarının HaCaT keratinosit hücrelerinde VEGF ekspresyonuna etkisinin incelendiği bir çalışmada; VEGF ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır.<sup>68,69</sup> UVB ile de in vivo ve in vitro olarak keratinosit ve keratinosit kökenli hücrelerde, VEGF sekresyonunun uyarıldığı gösterilmiştir.<sup>18,67</sup> UVA'nın VEGF uyarımı UVB uyarımından daha hızlı olarak bulunmuştur.<sup>68</sup> Bilindiği kadarıyla psoriasis hastalarında UVB ve PUVA tedavilerinin serum VEGF düzeylerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda PUVA ve UVB tedavisi alan hastalarda serum VEGF düzeyleri değerlendirildiğinde; VEGF1, VEGF2, VEGF3 ve VEGF4 düzeyleri arasında bir fark saptanmadı.

Asitretin özellikle püstüler ve eritrodermik psoriasisde oldukça etkili bir tedavi şekli olarak gösterilmektedir. Kronik plak ve guttat tip psoriasisde daha yüksek dozların (0.5-0.7 mg/kg/gün) kullanıma gereksinim duyulmaktadır.<sup>37,54-56</sup> Asitretinin fototerapi ile kombinasyon tedavilerinde daha düşük kümülatif retinoid

ve ultraviole dozu ile yan etkilerde azalma gözlenmektedir. Çalışmamızda Re-PUVA tedavi grubunda asitretin, 0.5-0.7 mg/kg/gün dozda ve PUVA tedavisinden 10 gün önce tek başına kullanıldı. Bu süre sonunda, hastaların çoğunda psoriatik plaklardaki skuamaların ve infiltrasyonun gerilediği gözlemlendi. Re-PUVA tedavisinde, retinoidlerin önce verilmesi veya PUVA ile birlikte başlanması konusunda bir fikir birliği yoktur. Ancak, skuamaları azaltması nedeniyle, retinoidlerin PUVA'dan 7-10 gün önce verilmesinin uygun olacağı görüşü yaygındır.<sup>58,59</sup> İnsan keratinosit kültürlerinde retinoidlerin VEGF düzeyi üzerine etkisini incelendiğinde; retinoidlerin VEGF mRNA bazal ekspresyonunu durdurduğu saptanmıştır.<sup>17</sup> Retinoidlerin psoriasis tedavisindeki etkilerinin angiogenik bir faktör olan VEGF ekspresyonunun azalması ile açıklanabileceği belirtilmektedir.<sup>61,62</sup> Çalışmamızda Re-PUVA ve PUVA hastalarının serum VEGF düzeylerinin tedavi öncesi ve tedavinin 10. günü karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı. Diğer ölçümler değerlendirildiğinde; yine anlamlı bir fark saptanmadı. Re-PUVA ile PUVA tedavisi alan psoriasis ve vitiligo hastalarının serum VEGF düzey ortalamalarına bakıldığında; Re-PUVA ile PUVA tedavileri arasında VEGF1 ve VEGF2 düzeyleri açısından bir fark bulunmadı.

Çalışmamız sonucunda; psoriasis hastalarının serum VEGF düzeyi sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır. Hastaların PASI skorları 1. ölçümden 4. ölçüme doğru bir azalma gösterirken, serum VEGF düzeylerinde artış gözlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak VEGF düzeyi ile PASI skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Daha önce yapılan çalışmalar psoriasis hastalarında sağlıklı kontrollere göre serum ve doku VEGF düzeyinin yüksek olduğunu ve VEGF düzeylerinin hastalığın klinik şiddetiyle orantılı olduğunu göstermektedir. Bu bilgilerden yola çıkarak planladığımız çalışmada, her 3 tedavi yönteminin VEGF düzeylerine belirgin etkisi saptanmamıştır. Re-PUVA tedavi grubunda hasta sayısının az olması, daha fazla hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

## SONUÇLAR

- 1-Psoriasis hastalarının serum VEGF düzeyi sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında fark bulunmadı.
- 2-Hastaların PASI skorları 1 ölçümden 4. ölçüme doğru bir azalma gösterirken, serum VEGF değerlerinde 1. ölçümden 4. ölçüme doğru bir artış gözlemlendi. İstatistiksel olarak ise VEGF düzeyi ile PASI skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- 3-Re-PUVA, PUVA ve UVB tedavisi alan hastalarda serum VEGF düzeyleri değerlendirildiğinde; VEGF1, VEGF2, VEGF3 ve VEGF4 düzeyleri arasında bir fark saptanmadı.
- 4-Psoriasis hastalarının serum VEGF düzeyi vitiligo kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise; serum VEGF1 düzeyi, vitiligo hastalarından daha yüksek bulunmuştur. Serum VEGF2 düzeyleri açısından ise bir fark gözlenmemiştir.
- 5-Hastaların klinik tipleri ile PASI değerleri incelendiğinde ise; plak tip psoriasis hastalarında PASI 1-2-3 skoru, guttat tip psoriasis hastalarının PASI 1-2-3 skorundan daha yüksek bulundu Ancak PASI 4 düzeyleri arasında fark saptanmadı.
- 6- Eklem tutulumu hastaların %6.1'de, tırnak tutulumu %48.5'de saptanmıştır.

## ÖZET

Psoriasis, epidermal hiperproliferasyon ile karakterize, kronik, eritemli, skuamlı, inflamatuvar bir hastalıktır.<sup>1-3</sup> Bu inflamatuvar dermatozdaki epidermal proliferasyon, süperfisyal dermal mikrovasküler pleksustaki anormal genişleme ile yakından ilişkilidir. Psoriasisde süperfisyal dermal mikrovasküler pleksustaki genişleme angiogenesis aracılığı ile yürütülmektedir. Angiogenesisdeki vasküler proliferasyon angiogenik faktörlerin lokal ekspresyonu ile sağlanmaktadır.<sup>3-6</sup> Vascular endothelial growth factor (VEGF), angieneziste temel regülatör olarak tanımlanmış angiogenik bir faktördür.<sup>3,7</sup> VEGF'ün, psoriasis hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında; serum ve doku düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ve bu yükseklik hastalığın klinik şiddeti ile korelasyon göstermektedir.<sup>8-11</sup> Bu çalışma; Re-PUVA, PUVA ve dar-band UV-B tedavisinin serum VEGF düzeyleri üzerine olan etkisine ve psoriasis tedavisinin VEGF inhibisyonu ile ilişkisine açıklık getirmek amacıyla planlandı.

Çalışmaya; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalında Polikliniği'ne başvuran, klinik olarak psoriasis tanısı alan, her bir grupta 20 hasta olacak şekilde, randomize, Re-PUVA, PUVA ve dar-band UVB tedavileri uygulanan 60 hasta alındı. Çalışmayı kendi isteğiyle bırakan, şiddetli yan etkilerin gözlemlendiği veya kontrollere düzenli olarak gelmeyen hastalar tedaviden çıkarıldı. Bu nedenle çalışmada 33 hasta değerlendirildi. Tedavi gruplarını 20 UVB hastası, 10 PUVA hastası ve 3 Re-PUVA hastası oluşturdu. Çalışmada yaşları 17-72 arasında olan 11'i kadın 22 erkek hasta yer aldı. Serum VEGF düzeyinin değerlendirilmesi için kan örnekleri her üç grupta da; tedavi öncesi, tedavinin 10. günü, 12. seans ve 24. seansta olmak üzere toplam 4 kez alındı. Kontrol grubu olarak, sağlıklı 20 olgu ile 5 PUVA ve 2 UVB tedavisi alan 7 vitiligo hastası alındı. Vitiligo hastalarında tedavi öncesi ve tedavinin 12 seansında, sağlıklı kontrollerin ise 1 kez kan örneğine bakıldı. Lezyonların yaygınlığı ve şiddeti, serum VEGF düzeyi değerlendirildiği günlerde PASI (psoriasis area and severity index) skoru ile belirlendi.

Tanımlayıcı istatistikler (descriptive-frekans, ortalama), Mann-Whitney U (M-W U) testi, Kruskal Wallis testi, Pearson korelasyon testi ve bağımlı gruplarda varyans analizi (repeated measures) kullanıldı.



Çalışmada; Re-PUVA, PUVA ve UVB tedavisi alan hastalarda serum VEGF düzeyleri değerlendirildiğinde; VEGF1, VEGF2, VEGF3 ve VEGF4 düzeyleri arasında bir fark saptanmadı. Psoriasis hastalarının serum VEGF düzeyi sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında fark bulunmadı. Vitiligo kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise; serum VEGF1 düzeyi, vitiligo hastalarından daha yüksek saptandı. Serum VEGF2 düzeyleri açısından ise fark gözlenmedi. Hastaların PASI skorları 1 ölçümden 4. ölçüme doğru bir azalma gösterirken, serum VEGF değerlerinde 1 ölçümden 4 ölçüme doğru bir artış saptandı. İstatistiksel olarak ise VEGF düzeyi ile PASI skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Hastaların %78.8'i plak tip psoriasis olup eklem tutulumu hastaların %6.1'de, tırnak tutulumu %48.5'de saptanmıştır. Klinik tipleri ile PASI değerleri incelendiğinde ise; plak tip psoriasis hastalarında PASI 1-2-3 skoru, guttat tip psoriasis hastalarının PASI 1-2-3 skorundan daha yüksek saptandı. Ancak PASI 4 düzeyleri arasında fark bulunmadı.

Çalışmamız sonucunda; psoriasis hastalarının serum VEGF düzeyi sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır. Hastaların PASI skorları 1. ölçümden 4. ölçüme doğru bir azalma gösterirken, serum VEGF düzeylerinde artış gözlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak VEGF düzeyi ile PASI skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Daha önce yapılan çalışmalar psoriasis hastalarında sağlıklı kontrollere göre serum ve doku VEGF düzeyinin yüksek olduğunu ve VEGF düzeylerinin hastalığın klinik şiddetiyle orantılı olduğunu göstermektedir. Bu bilgilerden yola çıkarak planladığımız çalışmada, her 3 tedavi yönteminin VEGF düzeylerine belirgin etkisi saptanmamıştır. Re-PUVA tedavi grubunda hasta sayısının az olması, daha fazla hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- Christophers E, Mrowietz U. Epidermis: Disorders of persistent inflammation, cell kinetics and differentiation In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB eds. *Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York: McGraw-Hill Inc 1999: 495-521.
- 2-Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003;361:1197-204.
- 3-Creamer D, Sullivan D, Bicknell R, Barker J. Angiogenesis in psoriasis. 2002;5:231-6.
- 4-Telner P, Fekete Z. The capillary responses in psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1961;36:225-30
- 5-Braverman IM, Sibley BA. Role of the microcirculation in the treatment and pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1982;78:12-7
- 6-Creamer D, Allen MH, Sousa A, Poston R, Barker JNWN. Localisation of endothelial proliferation and microvascular expansion in active plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1997;136:859-65.
- 7-Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor / vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995;146:1029-39.
- 8-Bhushan M, McLaughlin B, Weiss JB, Griffiths CEM. Levels of endothelial cell stimulating angiogenesis factor and vascular endothelial growth factor are elevated in psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;141:1054-1060.
- 9-Detmar M, Brown LF, Claffey KP, Yeo KT, Kocher O, Jackman RW, Berse B, Dvorak FH. Overexpression of vascular permeability factor / vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med* 1994;180:1141-1146.
- 10-Nielsen HJ, Christensen IJ, Svendsen MN, Hansen U, Werther K, Brünner N, Petersen LJ, Kristensen JK. Elevated plasma levels of vascular endothelial growth factor and plasminogen activator inhibitor-1 decrease during improvement of psoriasis. *Inflamm res* 2002;51:563-7.
- 11-Creamer D, Allen M, Jaggar R, Stevens R, Bicknell R, Barker J. Mediation of systemic vascular hyperpermeability in severe psoriasis by circulating vascular endothelial growth factor. *Arch Dermatol* 2002;138:791-6

- 12-Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:416-30.
- 13-Honigsmann H, Szeimies RM, Knobler R, Fitzpatrick TB, Pathak MA, Wolff K. Photochemotherapy and Photodynamic Therapy. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB eds. *Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York: McGraw-Hill Inc 1999: 2880-2900.
- 14- Krutmann J. Therapeutic Photomedicine Phototherapy. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB eds. *Dermatology in General Medicine*, 5<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Inc 1999: 2870-9.
- 15-Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;48:7-98.
- 16- Deng H, Yan CL, Hu Y, Xu Y, Liao KH. Photochemotherapy inhibits angiogenesis and induces apoptosis of endothelial cells in vitro. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:191-9.
- 17-Vega Diaz B, Lenoir MC, Ladoux A, Frelin C, Demarchez M, Michel S. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in human keratinocytes by retinoids. *J Biol Chem* 2000;275:642-50.
- 18-Brauchle M, Funk JO, Kind P, Werner S. Ultraviolet B and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> are potent inducers of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. *J Biol Chem* 1996;271:21793-7.
- 19-Blaudschun R, Sunderkötter C, Brenneisen P, Hinrichs R, Peter I, Schneider L, Razi-Wolf Z, Hunzelmann N, Scharffetter-Kochanek. Vascular endothelial growth factor causally contributes to the angiogenic response upon ultraviolet B irradiation in vivo. *Br J Dermatol* 2002;146:581-7.
- 20- Bowcock MA, Barker NJ. Genetics of psoriasis: The potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:51-6.
- 21-Bata-Csorgo Z, Hammerberg C, Voorhes JJ, Cooper KD. Intralesional T-lymphocyte activation as a mediator of psoriatic epidermal hyperplasia. *J Invest Dermatol* 1995;105:89-94.
- 22-Mehlis LS, Gordon BK. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:44-50.

- 23-Prinz JC. Psoriasis vulgaris- a sterile antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cells? An immunological view of the pathophysiology of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:326-32.
- 24- Bos JD, Meinardi MM, Van Joost TH, Heule F, Powles AV, Fry L Use of cyclosporine in psoriasis. *Lancet* 1989;23:1500-5.
- 25-Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RDR Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) biological activity in psoriatic lesions. *Clin Exp Immunol* 1994;96:146-51.
- 26-Elder JT, Fisher GJ, Lindquist PB, et al Overexpression of transforming growth factor - $\alpha$  in psoriatic epidermis. *Science* 1989;243:811-4.
- 27-Nickoloff BJ, Mitra RS, Varani J, Dixit VM, Polverini PJ Aberrant production of interleukin-8 and thrombospondin-1 by psoriatic keratinocytes mediates angiogenesis *Am J Pathol* 1994;144:820-8.
- 28-Creamer D, Jaggar R, Allen M, Bicknell R, Barker J. Overexpression of the angiogenic factor platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase in psoriatic epidermis *Br J Dermatol* 1997;137:851-5.
- 29-Detmar M, Lange-Asschenfeldt B, Riccardi L, Tognazzi K, Yancopoulos G, Brown LF. Angiogenesis in psoriasis: evidence for involvement of the angiopoietin family of endothelial growth factors *Br J Dermatol* 1999;141:973.
- 30-Park J, Keller G-A, Ferrara N. The vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms: differential deposition into the subepithelial extracellular matrix and bioactivity of extracellular matrix-bound VEGF. *Mol Biol Cell* 1993;4:1317-26.
- 31-Tischer E, Mitchell R, Hartman I, Silva M, Gospodarowicz D, Fiddes JC, Abraham JA The human gene for vascular endothelial growth factor Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem* 1991;266:11947-54.
- 32-Vaisman N, Gospodarowicz D, Neufeld G. Characterization of the receptors for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1990;265:19461-6.
- 33-Brown LF, Harrist IJ, Yeo KI, et al. Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in bullous

- pemphigoid, dermatitis herpetiformis and erythema multiforme. *J Invest Dermatol* 1995;104:744-749.
- 34-Brown LF, Yeo KI, Berse B, et al. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) by epidermal keratinocytes during wound healing. *J Exp Med* 1992;176:1375-1379.
- 35-Creamer D, Allen MH, Groves RW, Barker JNWN. Circulating vascular permeability factor / vascular endothelial growth factor in erythroderma. *Lancet* 1996;348:1101
- 36-Young HS, Summers AM, Brushan M, Brenchley PEC, Griffiths CEM. Single-nucleotide polymorphisms of vascular endothelial growth factor in psoriasis of early onset. *J Invest Dermatol* 2004;122:209-15.
- 37-Detmar M. Evidence for vascular endothelial growth factor (VEGF) as a modifier gene in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2004;122:(1)XIV-XV.
- 38-Trembath RC, Clough RL, Rosbothom JL, Jones AB, Camp RDR, Frodsham A, Browne J, Barber R, Terwilliger J, Lathrop GM, Barker JNWN. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 1997;6:813-20.
- 39-Koo J, Lee E, Sue Lee C, Lebwohl M. Psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:613-22.
- 40-Tsanov N, Kazandjieva J, Drenovska K. Drugs in exacerbation and provocation of psoriasis. *Clin Dermatol* 1998;16:333-51.
- 41-Ramussen JE. The relationship between infection with group A beta hemolytic streptococci and the development of psoriasis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:151-4.
- 42-Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:107-10.
- 43-Georgiou S, Tsambaos D. Hypercalcaemia and hypercalciuria after topical treatment of psoriasis with excessive amounts of calcipotriol. *Acta Derm Venereol* 1999;1:79-86.
- 44-Mortensen L, Kragballe K, Wegmann E, Schifter S, Risteli J, Charles P. Treatment of psoriasis vulgaris with topical calcipotriol has no short-term

- effect on calcium or bone metabolism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol* 1993;73:300-4.
- 45-Kragballe K, Fogh K, Sogaard H. Long-term efficacy and tolerability of topical calcipotriol in psoriasis: results of an open study. *Acta Derm Venereol* 1991;71:475-8.
- 46-Krochmal L, Wang JCT, Patel B. Topical corticosteroid compounding: effects on physiochemical stability and skin penetration rate. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:979-84.
- 47-Schissel DJ, Elston DM. Topical 5-fluorouracil treatment for psoriatic trachyonychia. *Cutis* 1998;62:27-8.
- 48-Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:649-61.
- 49-Callen JP, Krueger GG, Lebwohl M, McBurney IE, Mease P, Menter A, Paller AS, Pariser DM, Weinblatt M, Zimmerman G. AAD consensus statement on psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:897-9.
- 50-Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: Where are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003;49:66-77.
- 51-Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:478-85.
- 52-Sardana K, Sehgal VN. Retinoids: Fascinating up-and-coming scenario. *J Dermatol* 2003;30:355-80.
- 53-Kligman AM. The growing importance of topical retinoids in clinical dermatology. A retrospective and prospective analysis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S1-7 4
- 54-Saurat JH. Retinoids and psoriasis: Novel issues in retinoid pharmacology and implications for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:S2-6
- 55-Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:S22-4
- 56-Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN, Voorhees JJ. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:1088-1093

- 57-Gollnick HP Oral retinoids: efficacy and toxicity in psoriasis. *Br J Dermatol* 1996;135:6-17.
- 58-Lauharanta J, Juvakoski T, Lassus A A clinical evaluation of the effects of an aromatic retinoid (TIGASON), combination of retinoid and PUVA, and PUVA alone in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1981; 104:325-32
- 59-Yılmaz E, Yılmaz F, Yerebakan Ö. Psoriasis vulgaris tedavisinde etkili bir seçenek: asitretin ile PUVA kombinasyonu (RE-PUVA). *T Klin J Dermatol* 2002;12:204-208.
- 60-Fritsch PO. Retinoids in psoriasis and disorders of keratinization. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:S8-S14
- 61-Triozi PL, Walker MJ, Pellegrini AE, Dayton MA. Isotretinoin and recombinant interferon alfa-2a therapy of metastatic malignant melanoma. *Cancer Invest* 1996;14:293-8.
- 62-Weninger W, Rendl M, Mildner M, Tschacler E. Retinoids downregulate vascular endothelial growth factor / vascular permeability factor production by normal human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998;111:907-11
- 63-Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(2):S78-86.
- 64-Walters IB, Burack LH, Coven TR, Gilleaudeau P, Krueger JG Suberythemogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:893-900.
- 65-Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:325-328
- 66-Cameron H, Dawe RS, Yule S, Murphy J, Ibbotson SH, Ferguson J A randomized, observer-blinded trial of twice vs. three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2002;147:973-8.
- 67-Murphy GM, Dowd PM, Hudspith BN, Brostoff J, Greaves MW. Local increase in interleukin-1-like activity following UVB irradiation of human skin in vivo. *Photodermatology* 1989;6:268-274

- 68-Mildner M, Weninger W, Trautinger F, Ban J, Tschachler E UVA and UVB radiation differentially regulate vascular endothelial growth factor expression in keratinocyte-derived cell lines and in human keratinocytes. *Photochem Photobiol* 1999;70:674-9.
- 69-Gille J, Reisinger K, Asbe-Vollkopf A, Hardt-Weinelt K, Kaufmann R. Ultraviolet-A-Induced transactivation of the vascular endothelial growth factor gene in HaCaT keratinocytes is conveyed by activator protein-2 transcription factor. *The Journal of Investigative Dermatology* 2000;115:30-36.
- 70-Black HS, de Gruijl FR, Forbes PD, et al. Photocarcinogenesis: an overview. *J Photochem Photobiol B* 1997;40:29-47.
- 71-Drobetsky EA, Turcotte J, Chateaufneuf A. A role for ultraviolet A in solar mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92:2350-2354.
- 72-Grether-Beck S, Buettner R, Krutmann R. Ultraviolet A radiation-induced expression of human genes: molecular and photobiological mechanisms. *Biol Chem* 1997;378:1231-1236

AMDEIZ UNIVERSITES  
MENEZ KUTIPAHEN