

T. C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

LOKALİZE VİTİLİGO VE PSORİAZİS
LEZYONLARININ TEDAVİSİNDE
MİKROFOTOTERAPİNİN ETKİNLİĞİNİ
DEĞERLENDİREN
PROSPEKTİF KLİNİK ÇALIŞMA

Dr. Neslihan ÇINAR

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2013

T. C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

LOKALİZE VİTİLİGO VE PSORİAZİS
LEZYONLARININ TEDAVİSİNDE
MİKROFOTOTERAPİNİN ETKİNLİĞİNİ
DEĞERLENDİREN
PROSPEKTİF KLİNİK ÇALIŞMA

Dr. Neslihan ÇINAR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gül ERKİN ÖZAYGEN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2013

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yapım sürecinde bana her konuda yardımcı ve destek olan, değerli katkılarını benden esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Gül Erkin Özaygen'e, asistanlık sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerinden her an yararlandığım anabilim dalımızdaki tüm öğretim üyelerimize; tezimin her aşamasında bana yaptıkları katkılarından dolayı Hüsne Öztürk'e, Ezgi Elif Balbay'a ve Doç.Dr. Mutlu Hayran'a içtenlikle teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca gösterdikleri anlayış, sabır ve desteklerinden dolayı annem, babam ve kardeşime; asistanlığım boyunca yanımda olan ve büyük bir özveri ile beni destekleyen eşim Cihat'a teşekkürlerimi sunarım.

Neslihan ÇINAR

ÖZET

Çınar N. Lokalize vitiligo ve psoriasis lezyonlarının tedavisinde mikrofototerapinin etkinliğini değerlendiren prospektif klinik çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2013. Psoriasis ve vitiligo otoinflamatuvar/otoimmün kabul edilen kronik deri hastalıklarıdır. Önemli morbiditeye yol açan bu hastalıklarda tedavi her zaman kolaylıkla mümkün olmamaktadır. Yeni tedavi alternatiflerine ve yan etkileri azaltan yöntemlere ihtiyaç vardır. Mikrofototerapi sınırlı sayıda lezyonları olan psoriasis ve vitiligo hastalarında yakın zamanlarda kullanılmaya başlayan ve başarılı olan bir tedavi şeklidir. Sistemik veya topikal tedavilerden fayda görmeyen dirençli lezyonlarda veya bu tedavilerin kontrendike olduğu hastalarda uzun dönem fototerapi yan etkileri düşünülerek kullanımı gündeme gelen bir yöntemdir. Bu amaçla vitiligo ve psoriazise ait lokalize lezyonların tedavisinde mikrofototerapi yönteminin etkinliğini değerlendirmek ve bu hastalıklar için yeni bir tedavi şekli olarak başarısını öngörebilmek amacı ile çalışmamızı planladık. Çalışmamız prospektif, haftada 3 kez, en az 50 seans olarak yürütüldü. Çalışmamızda MedLight CupCUBE Grimed® cihazının UVB ışınması ile yüz ve genital bölge dışı yerleşimli lezyonlara sahip kronik plak psoriasis ve nonsegmental, fokal vitiligo tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi. 23 psoriasis hastasının 45, 14 vitiligo hastasının 33 lezyonuna olmak üzere toplam 37 hastaya ve 78 lezyona tedavi uygulandı. Psoriasis hastalarında Psoriasis Şiddet İndeksi (PŞİ), vitiligo hastalarında Vitiligo Alan Skorlama İndeksi (VASİ) tedavi başında, 36. ve 50. seanslarda hesaplandı. 23 psoriasis hastasında PŞİ istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşerken, 14 vitiligo hastasında VASİ değerleri düşmesine rağmen bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı olmamaktaydı. MedLight CupCUBE Grimed® mikrofototerapi aleti fokal lezyonlara sahip psoriasis hastalarında vitiligo hastalarına göre daha başarılı olan etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir. Sadece lezyonlu alana ışınma yapılması, lezyonsuz alanların korunması, kümülatif radyasyon dozunun ve yan etki insidansının düşük olması en önemli avantajlarıken, deneyimli personel gerektirmesi, zaman alıcı bir tedavi şekli olması dezavantajlarıdır.

Anahtar kelimeler: psoriasis, vitiligo, lokal, mikrofototerapi

ABSTRACT

Cinar N. The effectiveness of microphototherapy on localised vitiligo and psoriasis patients's lesions. Hacettepe University of Medicine, Thesis in Dermatology. Ankara, 2013. Psoriasis and vitiligo are autoinflammatory/autoimmune chronic skin diseases. Treatment is not always easy in these diseases which can lead significant morbidity. To reduce side effects new treatment alternatives and methods are required. Microphototherapy method has been recently started to use for the treatment of psoriasis and vitiligo patients with a limited number of lesions. Despite the application of systemic and topical treatments, who have still recalcitrant lesions or these treatments are contraindicated; considering long-term side effects of phototherapy, microphototherapy method gains currency. Thus, we planned this trial to evaluate the effectiveness of this treatment and to predict the success of a new treatment option for localised vitiligo and psoriasis lesions. This study is carried out as a prospective study thrice weekly for at least 50 sessions. In this study, we used MedLight CupCUBE Grimed[®] microphototherapy device with its UVB spectrum emitting property for plaque psoriasis and nonsegmental, focal vitiligo patients with lesions instead of face and genitalia area localisation. 45 lesions of 23 psoriasis patients, 33 lesions of 14 vitiligo patients; totally 37 patients and 78 lesions were treated. Psoriasis Severity Index (PSI) was calculated on psoriasis patients, Vitiligo Area Scoring Index (VASI) was calculated on vitiligo patients at the beginning, 36th and 50th sessions. With treatment, PSI scores on psoriasis patients decreased significantly. Although VASI scores on vitiligo patients decreased; this decline wasn't significant. The MedLight CupCUBE Grimed[®] microphototherapy device is much more effective method for treatment of psoriasis patients with focal lesions than vitiligo patients. The most important advantages are providing exposure of involved areas, sparing of uninvolved areas and thus minimizing total radiation dose. But requiring experienced personnel and taking a long time are disadvantages of this treatment.

Keywords: psoriasis, vitiligo, localised, microphototherapy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
TABLolar DİZİNİ	xvi
RESİMLER DİZİNİ	xvii
FORMÜLLER DİZİNİ	xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Psoriasis	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etiyoloji	4
2.1.6. Psoriasis ve Komorbiditeler	34
2.1.7. Histopatoloji	37
2.1.8. Tedavi	39
2.2. Vitiligo	57
2.2.1. Tanım	57
2.2.2. Tarihçe	57
2.2.3. Epidemiyoloji	58
2.2.4. Etiyopatogenez	59
2.2.5. İmmünpatogenez	64
2.2.6. Klinik	67
2.2.7. Komorbiditeler	72
2.2.8. Tanı	74
2.2.9. Ayırıcı Tanı	75
2.2.10. Histopatoloji	76
2.2.11. Tedavi	77
2.3. Fototerapi	96

2.3.1. Genel Bilgiler	96
2.3.2. Tarihçe	97
2.3.3. Etkinlik	97
2.3.4. UVB Fototerapisi	98
2.3.5. Psöralenler ile Fotokemoterapi (PUVA)	107
2.3.6. Mikrofototerapi	116
3. HASTALAR VE YÖNTEM	123
3.1.Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri	123
3.2.Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	123
3.3. Hastalar ve Yöntem	124
3.3.1. Psoriasis Tedavi Protokolü ve Hasta Takibi	126
3.3.2. Vitiligo Tedavi Protokolü ve Hasta Takibi	128
3.4. İstatistiksel Analiz	131
3.5. Etik Kurul İzni	132
3.6. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İzni	132
4. BULGULAR	133
4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	133
4.1.1. Psoriasis hasta grubu demografik ve klinik özellikler	133
4.1.2. Vitiligo hasta grubu demografik ve klinik özellikler	136
4.2. Lezyon çapları ve PŞİ/VASİ değerleri	139
4.2.1. Psoriasis lezyonlarının çapları ve tedaviyle birlikte değişimi	139
4.2.2. Psoriasis lezyonlarında PŞİ skorunun değişimi	140
4.2.3. Psoriasis hastalarında ortalama PŞİ skorlarının değişimi	143
4.2.4. PŞİ skorunun demografik verilerle ilişkisi	145
4.2.5. PŞİ ve lezyon çapı ilişkisi	146
4.2.6. PŞİ değişim yüzdesi	146
4.2.8. Vitiligo lezyonlarında VASİ değerinin tedaviyle birlikte değişimi	148
4.2.9. Vitiligo hastalarında ΣVASİ değerinin tedaviyle birlikte değişimi	151
4.2.10. VASİ skorunun demografik verilerle ilişkisi	152
4.2.11. Vitiligo lezyon çaplarının VASİ ilişkisi	153
4.2.12. VASİ değişim yüzdesi	153
4.3. Yan etki	154
ÇALIŞMAMIZIN EKSİKLERİ	179
SONUÇ VE ÖNERİLER	180

KAYNAKLAR

183

EKLER

Ek 1. Psoriasis hasta kartı

Ek 2. Vitiligo Hasta Kartı

Ek 3. Lokal Psoriyazis Şiddet İndeksi (PŞİ) Hesaplanması

Ek 4. Vitiligo Alan Skorelama İndeksi (VASİ) Hesaplanması

Ek 5. Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu

Ek 6. Çalışmada uyguladığımız tedavi protokolü

Ek 7. Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar Formu

Ek 8. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İzin Formu

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
AICAR	: Aminoimidazole-carboxamide-ribonucleoside
AIRE	: Autoimmune regulator
AIS	: Autoimmune susceptibility
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMP	: Antimicrobial peptide
AST	: Aspartat aminotransferaz
ANA	: Antinuclear antibody
Anti-dsDNA	: Anti-double-stranded DNA
Anti-tg	: Anti-tiroglobulin
Anti-tpo	: Anti-tiroid peroksidaz
APECED	: Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy
APO	: Apolipoprotein
APS	: Autoimmune polyendocrinopathy syndrome
ASH	: Antijen sunucu hücre
ATPaz	: Adenozin trifosfataz
BAD	: British Association of Dermatologists
BCG	: Bacillus Calmette-Guerin
C-AMP	: Cyclic adenosine monophosphate
CAT	: Catalase gene
C-KIT	: KIT gene protein
CCL	: Chemokine ligand
CCHCR	: Coiled-Coil alpha-Helical Rod
CCR	: Chemokine receptor
CDSN	: Corneodesmosin
CE	: European Conformity
cm	: Santimetre
cm²	: Santimetrekare
cm³	: Santimetreküp
CYP	: Cytochrome
CXCL	: Chemokine ligand

CLA	: Cutaneous lymphocyte-associated antigen
CMV	: Cytomegalovirus
COMT	: Catechol-O-methyltransferase
CO₂	: Karbondioksit
CRP	: C-reactive protein
CTLA	: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen
DH	: Dentritik hücre
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DYKİ	: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ET	: Endotelin
FDA	: Food and Drug Administration
FGF	: Fibroblast growth factor
GM-CSF	: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
GTPCH	: Guanosine triphosphate cyclohydrolase
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HAV	: Hepatit A virüsü
HBV	: Hepatit B virüsü
HCG22	: HLA complex group 22
HCR	: Alpha-helix coiled-coil rod homolog gene
HCV	: Hepatit C virüsü
HDL	: High density lipoprotein
HERV-K	: Human endogenous retrovirus K
HMGB1	: High mobility group box protein 1
HLA	: Human leukocyte antigen
HPV	: Human Papilloma Virus
HIV	: Human Immunodeficiency Virüs
ICAM	: Intercellular adhesion molecule
Ig	: Immunoglobulin
IL	: Interleukin
IFN	: Interferon

J	: Joule
JAK	: Janus kinase
IMID	: Immune mediated inflammatory disease
IRF	: Interferon regulatory factors
kDa	: Kilodalton
kg	: Kilogram
KGF	: Keratinocyte growth factor
KOH	: Potasyum hidroksit
KUVA	: Khellin ve UVA
LDL	: Low dansity lipoprotein
LFA	: Leucocyte function associated antigen
LMP	: Low molecular mass polypeptide
MAO	: Monoamine oxidase
MBEH	: Monobenzylether of hydroquinone
MCH	: Melanine Concentrating Hormone
MCHR	: Melanin-concentrating hormone receptor
MED	: Minimal eritem dozu
MEL	: Monochromatic Excimer Light
MFD	: Minimal fototoksik doz
mg	: Miligram
mmHg	: Milimetre civa
MHC	: Major human histocompatibility antigen
MIP	: Macrophage inflammatory protein
MITF	: Microphthalmia associated transcription factor
Mj	: Milijoule
Mm²	: Milimetrekare
MMP	: Matrix metalloproteinase
4MP	: 4-methoxyphenol
MSH	: Melanocyte stimulating hormone
MTHF	: Metilentetrahidrofolat
MÖ	: Milattan önce
5-MOP	: 5-metoksipsöralen

8-MOP	: 8-metoksipsöralen
NAT	: N-acetyl transferase
NFκB	: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NGF	: Nerve growth factor
NOD	: Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein
NOS	: Nitric oxide synthase
iNOS	: Inducible nitric oxide synthase
NK	: Natural killer
Nm	: Nanometre
NSAID	: Non-steroidal antiinflammatory drug
PAI-1	: Plasminogen activator inhibitory type 1
PAUVA	: Fenilalanin ve UVA
PAŞİ	: Psoriazis Alan Şiddet İndeksi
PGE₂	: Prostaglandin E2
pH	: Power of Hydrogen
PIINP	: N-terminal peptide of type III procollagen
PMNL	: Polymorphonuclear leukocyte
POU5F1	: POU domain, class 5, transcription factor 1
PPD	: Purified protein derivative
PsA	: Psoriatik artrit
PSORS	: Psoriasis susceptibility
PŞİ	: Psoriazis Şiddet İndeksi
PTPN22	: Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22
PUVA	: Psöralen ve ultraviyole A
PUVA_{sol}	: Psöralen ve solar ultraviyole A
QSRL	: Q switched ruby lazer
RAPTOR	: Regulatory-associated protein of mTOR
RAR	: Retinoic acid receptor
RUNX	: Runt-related transcription factor
SLC	: Solute-carrier
SPR	: Substance P receptor
SCC	: Squamous cell carcinoma

SEI	: Scaling, erythema, induration
SKB	: Sistolik kan basıncı
SLEV1	: Systemic lupus erythematosus vitiligo-related 1
Sn	: Saniye
St.	: Staphylococcus
SOX	: Sex Determining Region Y-related HMG-box
STAT	: Signal transducer and activator of transcription
TBCD	: Tubulin-specific chaperone D
TCF	: Transcription factor gene
Tc	: Cytotoxic T cell
T_{cm}	: Central memory T cell
T_E	: Effector T cell
T_{EM}	: Effector memory T cell
Th	: T helper
Treg	: Regulatory T cell
TGase K	: Transglutaminase K
TNF	: Tumor necrosis factor
TGF α/β	: Transforming growth factor alpha/beta
TLR	: Toll like receptor
TCR	: T cell receptor
TMP	: Trimetoksipsöralen
TRAF 3IP2	: TRAF 3 interacting protein 2
TRP	: Tirozinase related protein
TSH	: Tiroid stimulating hormone
USG	: Ultrasonografi
UV	: Ultraviyole
UVA	: Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B
VASI	: Vitiligo Alan Skorelama İndeksi
VCAM	: Vascular cell adhesion molecule
VIT1	: Vitiligo associated gene 1
VLA	: Very Late Antigen

VLDL	: Very low density lipoprotein
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VYA	: Vücut yüzey alanı
Σ	: Total

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Kostimülasyonda etkili moleküller: ASH üzerindeki ICAM-1, LFA-3, CD40 ve B7 ile sırasıyla T hücresi üzerindeki; LFA-1, CD2, CD40 ligandını ve CD28 molekülünü içermektedir.	12
Şekil 3.1. MedLight CupCUBE Grimed® mikrofototerapi cihaz spektrumu.	126
Şekil 3.2. PŞİ'de eritem (E), endürasyon (İ) ve deskuamasyon (D) klinik değerlendirmesi	128
Şekil 3.3. VASİ hesaplanmasında kullanılan pigmentasyonun klinik değerlendirilmesi	130
Şekil 3.4. VASİ hesaplanmasında çalışmaya alınan hastalarımızda oluşan pigmentasyonun değerlendirilmesi.	131
Şekil 4.1. Psoriasis hastalarında daha önce kullanılan tedavilerin dağılımı.	134
Şekil 4.2. 45 psoriasis lezyonunda tedavi uygulanan bölgelerin dağılımı.	135
Şekil 4.3. Vitiligo hastalarında daha önce kullanılan tedavilerin dağılımına ait grafik	137
Şekil 4.4. Tedaviye alınan vitiligo bölgelerinin dağılımına ait şekil.	138
Şekil 4.5. 45 psoriasis lezyonunda tedaviyle beraber görülen çap değişimine ait grafik.	140
Şekil 4.6. 45 psoriasis lezyonunda tedaviyle beraber PŞİ skorlarındaki değişim.	141
Şekil 4.7. Psoriasis hastalarında PŞİ skorlarının tedaviyle beraber değişimi.	143
Şekil 4.8. 33 vitiligo lezyonunda tedaviyle beraber görülen çap değişimini gösteren grafik.	148
Şekil 4.9. 33 vitiligo lezyonunda tedaviyle beraber VASİ değerlerindeki değişim	149
Şekil 4.10. 14 vitiligo hastasında ΣVASİ değerlerinin değişimi	151

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.1. Psoriasisle ilişkili duyarlılık genleri, kromozomal yerleşimleri ve bu lokuslarda yer alan aday genler	5
Tablo 2.2. Psoriasis patogenezinde rol alan sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri.	16
Tablo 2.3. Psoriazisi tetikleyen/alevlendiren ilaçlar	23
Tablo 3.1. PŞİ skoru hesaplanması.	127
Tablo 3.2. VASİ hesaplamasında kullanılan pigmentasyon yüzdeleri ve açıklamaları	130
Tablo 4.1. Psoriasis hastalarının bazı demografik özellikleri.	136
Tablo 4.2. Vitiligo hastalarının bazı demografik özellikleri.	138
Tablo 4.3. 45 psoriasis lezyonuna ait ortalama çap değerleri.	139
Tablo 4.4. 45 psoriasis lezyonuna ait tedavi başlangıcında, 36. seans ve 50. seanslarda PŞİ ortalamaları	141
Tablo 4.5. Psoriasis hastalarında tedaviye alınan 45 lezyonun çap ve PŞİ özellikleri	142
Tablo 4.6. 23 psoriasis hastasına ait ortalama PŞİ değerleri	144
Tablo 4.8. Cinsiyetle PŞİ ilişkisi	145
Tablo 4.9. Tırnak tutulumuyla PŞİ ilişkisi	146
Tablo 4.10. 45 lezyona ait ortalama PŞİ değişim yüzdeleri	146
Tablo 4.11. 23 hastada ortalama PŞİ değişim yüzdesi	147
Tablo 4.12. 33 vitiligo lezyonuna ait ortalama çap değerleri	147
Tablo 4.13. 33 vitiligo lezyonuna ait tedavi başlangıcı, 36 ve 50. seanslarda VASİ değerlerinin ortalaması	149
Tablo 4.14. 33 lezyonun çap ve VASİ değerleri	150
Tablo 4.15. 14 hastadaki ortalama total VASİ skorları.	151
Tablo 4.16. 14 hastaya ait total VASİ değerleri	152
Tablo 4.17. Cinsiyete göre tedavi başlangıcı, 36 ve 50. seanslarda hesaplanan Σ VASİ değerleri	153
Tablo 4.18. 33 lezyondaki ortalama VASİ değişim yüzdesi	153
Tablo 4.19. 14 hastadaki Σ VASİ değişim yüzdesi	154
Tablo 4.20. Psoriasis ve vitiligo hastalarında görülen yan etkiler	154

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 2.1. Plak psoriazis, HÜTF Dermatoloji arşivinden.	27
Resim 2.2. Guttat psoriazis, HÜTF Dermatoloji arşivinden.	28
Resim 2.3. Psoriazise bağlı eritroderma, HÜTF Dermatoloji arşivinden.	29
Resim 2.4. Püstüler psoriazis, HÜTF Dermatoloji arşivinden.	31
Resim 2.5. Saçlı deri psoriazisi, HÜTF Dermatoloji arşivinden.	32
Resim 2.6. Psoriazis histopatolojisinin temel özellikleri; rete çıkıntılarında düzenli uzama (akantoz), dermal kapillerlerin kıvrımlı bir görünüm alması, suprapapiller genişleme. HÜTF Dermatoloji arşivinden.	38
Resim 2.7. Munro mikroabsesi, HÜTF Dermatoloji arşivinden.	39
Resim 2.8. Segmental vitiligo, HÜTF Dermatoloji arşivinden.	70
Resim 2.9. Ellerde vitiligo lezyonları. HÜTF Dermatoloji arşivinden.	71
Resim 2.10. MedLight CupCUBE Grimed® mikrofoterapi cihazı.	121
Resim 2.11. Işık iletim kablosu ve mesafe ayarlama çubuğu.	121
Resim 4.1. Çalışmaya alınan psoriazis hastasında bül oluşumu	155
Resim 4.2. Çalışmaya alınan vitiligo hastasında oluşan eritem	155
Resim 4.3. C.A.	156
Resim 4.4. F.Ş.	156
Resim 4.6. Z.Ö.	157
Resim 4.5. A.P.	157
Resim 4.7. E.E.	158
Resim 4.8. A.G.	158

FORMÜLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Formül 3.1. PŞİ formülü	127
Formül 3.2. VASİ formülü	129

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis poligenik predispozisyon zemininde çeşitli çevresel faktörlerle tetiklenen, kronik, tekrarlayıcı, otoinflamatuvar bir hastalıktır [1]. Hastalık patogenezinde başlıca T lenfosit aracılı inflamasyon ve bu inflamasyona bağlı tetiklenen epidermal hiperplazinin rol oynadığı düşünülmektedir [2]. Tedavi hastanın klinik durumuna göre değişmekte olup her hastada hastalık şiddetine ve eşlik eden komorbiditelere göre bireysel düzenlenmiş tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır [3].

Vitiligo herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen, değişik büyüklükte ve sayıda iyi sınırlı, süt beyazı renkte yamalarla karakterize idyopatik, edinsel bir hastalıktır [4], [5]. Henüz tam aydınlatılmamış mekanizmalarla tutulan deride fonksiyonel melanositler ortadan kaybolmaktadır [5]. Vitiligo hastalığında çok çeşitli tedavi seçenekleri bulunmakla beraber şifa sağlanamamakta, kolaylıkla tedavi mümkün olmamaktadır [6].

Fototerapi dermatolojide, başlıca da psoriasis ve vitiligo hastalarının tedavisinde oldukça sık başvurulan, önemli terapötik modalitelerden birisidir. Son 2 dekatta fototerapi alanında önemli teknolojik gelişmeler olmuştur [7]. Bu gelişmelerin başında hedefe yönelik fototerapi, konsantre fototerapi, odaklanmış fototerapi, mikrofototerapi diye isimlendirilen direkt olarak lezyona yani hedefe yönelik ışık enerjisi veren cihazlar gelmektedir [8]. Konvansiyonel fototerapi yöntemlerinde kullanılan cihazlar vücut kabinleri, el, ayak ve skalp cihazları şeklindedir. Fakat bu cihazların lezyon olmayan bölgeleri de etkilemesi, ofislerde geniş alan kaplaması; bu cihazlarla yapılan tedavinin uzun seanslara ihtiyaç duyması, kliniklere çok sayıda ve sık ziyaret gerektirmesi, genital bölge, oral mukoza gibi spesifik anatomik bölgelere ulaşmadaki başarısızlığı, çocuk hastaları tedavi etmedeki zorlukları konvansiyonel fototerapi yöntemlerinin dezavantajlarıdır. Mikrofototerapi cihazlarıyla ise sadece lezyonlu bölge ışınlanmakta, lezyonsuz bölgeler korunabilmekte, tedavi süresi kısalmakta ve böylece total radyasyon dozu düşmekte, aynı zamanda vücudun her bölgesindeki lezyonlara tedavi uygulanabilmektedir. Bu nedenle mikrofototerapi psoriasis ve vitiligo hastalarının tedavisinde kullanılacak yöntemlerden biri olmuştur [9].

Bu çalışmanın temel amacı nonsegmental, fokal vitiligo ve kronik plak psoriasis hastalarına ait lokal lezyonlarda mikrofototerapi yönteminin etkinliğini değerlendirmektir. Mikrofototerapi cihazları ile tedavi vitiligo ve psoriasis hastalıklarında yeni bir endikasyon değildir. Literatürde bu konuda yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Türkiye’de de belli merkezlerde mikrofototerapi bu endikasyonlarda kullanılmaktadır. Ancak şu ana kadar Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı’nda kullandığımız mikrofototerapi cihazı olan MedLight CupCUBE Grimed® ile yapılmış ve literatürde yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu sebeple çalışmamızın psoriasis ve vitiligo hastalarında MedLight CupCUBE Grimed® cihazı ile uygulanan mikrofototerapi yönteminin etkinliğini değerlendiren öncül bir çalışma olduğunu düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

2.1.1. Tanım

Psoriasis hastalığının en sık görülen tipi olan kronik plak tip psoriasis, üzerinde parlak, sedefi-beyaz skuamalar bulunan eritemli papül ve plaklarla karakterize kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır [10]. Skuamaların renginden dolayı ülkemizde ‘sedef hastalığı’ olarak bilinmektedir.

2.1.2. Tarihçe

Hastalığın tarihçesine bakıldığında ‘psora’ kelimesi ilk defa Galen tarafından MÖ. (Milattan önce) 129-99 arasında göz kapakları, göz kenarları ve skrotumun kepeklenmesiyle karakterize deri hastalığını tanımlamak için kullanılmıştır [1]. Hipokrat ve onun okulu kuru, kepekli döküntülerin hepsini ‘lopoi’ başlığı altında toplamıştır. Bu gruba psoriasis ve lepra dahil edilmiş olup, bu hastalıklar arasındaki karışıklık birkaç yüzyıl daha devam etmiştir. Celsus ise psoriazisi impetigo grubu hastalıklar arasında tanımlamıştır [11]. Hastalığın tipik özellikleri ilk defa Robert Willian tarafından 19. yüzyılda tanımlanmış olup, psoriazisin lepradan farklı bir hastalık olduğu belirtilmiştir. Ancak psoriazisi günümüzde tanımlandığı şekilde ilk kez tarifleyen, hastalığın lepradan ayırt edilmesini sağlayan klinik özellikleri tanımlayan ve hastalığı ‘psoriasis’ terimiyle adlandıran isim Ferdinand Hebra olmuştur. 1879’da Heinrich Koebner kendi ismiyle anılan fenomen olan Köbner fenomenini psoriatik hastaların lezyon olmayan derilerinde travmayı takiben psoriatik plak gelişmesi olarak tanımlamıştır [1], [11]. 1889’da Duncan Buckley 1000 olguluk bir psoriasis serisi bildirmiştir. Kaposi ise hastalığa ait fenomenleri ve tanımları yapmıştır [11].

2.1.3. Epidemiyoloji

Psoriasis dünyanın hemen her yerinde görülen sıklığı etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişen bir hastalıktır. Hastalık prevalansı epidemiyolojik çalışmalarda %0,2 ile %4,8 arasında değişmekte olup, ortalama %2 olarak bildirilmektedir [12], [13]. En yüksek prevalans %4,8 ile Norveç’te olup,

ülkemizde psoriasis hastalarında yapılmış bir prevalans çalışması bulunmamakla beraber, hastaların sosyodemografik özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada psoriasisin tüm dermatolojik hastalıklar içinde sıklığı %1,3 olarak bulunmuştur [12], [14]. Tamer ve arkadaşlarının 0-16 yaşları arasında olan 6300 pediatrik hastada deri hastalık sıklığına baktıkları çalışmada çocuklarda psoriasis sıklığı %3,1 bulunmuştur [15]. Literatürde yer alan en son epidemiyoloji çalışmasının verilerine göre ise psoriasis prevalansı çocuklarda %0-2,1, erişkinlerde ise %0,91-8,5 şeklindedir. Yine bu çalışmaya göre hastalık insidansı çocuklarda 40,8/100000 vaka-yıl şeklinde iken, erişkinlerde 78,9-230/100000 vaka-yıl şeklindedir. Çalışmaya göre psoriasis hastalığının sıklığı ekvatorun uzak ülkelerde daha fazla olmaktadır [16].

Psoriasis hastalığı kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülmektedir [17]. Hastalık her yaşta görülebilmekle beraber, %70 hastada ilk belirtiler 40 yaşından önce ve sıklıkla da 3. dekatta başlamaktadır [18]. Bazı çalışmalarda ise hastalığın başlama yaşının 20-30 ve 50-60 yaşlarda bimodal olarak artış yaptığı gösterilmiştir. Tip 1 psoriasis olarak adlandırılan erken başlangıçlı psoriastide, hastalık başlangıç yaşı 40 yaşın altındadır. Bu hastalarda HLA (Human Leucocyte Antigen) Cw6 (+) pozitifliği ve aile öyküsü daha sık oranda tespit edilmekte olup, bu tip daha şiddetli seyretme eğilimindedir. Tip 2 psoriasis olarak adlandırılan geç başlangıçlı psoriastide hastalık başlangıç yaşı 40 yaş ve üzerindedir. Bu tipte aile öyküsü ve HLA pozitifliği daha düşük orandadır [19]. Psoriasisin çocuklardaki sıklığına baktığımızda çalışmalara göre genel olarak çocuk hastalar tüm psoriasis vakalarının 1/3'ünü oluşturmaktadır [20].

2.1.4. Etiyoloji

Psoriasis son yıllarda giderek artan çalışmalara rağmen etiyolojisi ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamış multifaktöryel bir hastalıktır. Psoriasis temel olarak epidermal kökenli immünojenlere bağlı sürekli T lenfosit uyarılması, çoğalması, çeşitli sitokinlerin salgılanması ve buna bağlı keratinositlerin çoğalması ile oluşan karakteristik deri lezyonlarına sahip otoinflatuar bir hastalıktır [2], [21].

Genetik Faktörler

Psoriazisin genetik faktörlerle ilişkisini destekleyen önemli veriler vardır. Örneğin; hastalığın beyaz ırkta daha sık olması, Eskimo ırkında hemen hemen hiç görülmemesi [22], sarı ırkta ve Afrika ırkında nadir görülmesi [23], [24], ebeveynlerde hastalık varlığında çocukta hastalık görülme riskinin artması ve ikizlerin birinde hastalık varsa diğer ikizde de hastalık görülme sıklığının artması, monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlerden daha fazla görülmesi [25] hastalık patogenezinde genetik faktörlerin rolünü desteklemektedir. Ancak hastalığın patogenezinden sorumlu tek bir gen lokusu mevcut olmayıp; farklı kromozomlarda yer alan 10 adet psoriasis duyarlılık gen lokusu (Psoriasis Susceptibility 1-10, PSORS1-10) saptanmıştır [26]. Psoriasisle ilişkili duyarlılık genleri, kromozomal yerleşimleri ve bu lokuslarda yer alıp psoriasisle ilişkisi olduğu düşünülen aday genler Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Psoriasisle ilişkili duyarlılık genleri, kromozomal yerleşimleri ve bu lokuslarda yer alan aday genler [26], [27], [28].

Gen lokusu	Kromozomal lokalizasyon	Aday genler
PSORS1	6p21.33	HLA-Cw6, CDSN ¹ , HCR ² , HERV-K ³ , HCG22 ⁴ , PSORS1C3, POU5F1 ⁵ , TCF19 ⁶ , CCHCR1 ⁷ , LMP ⁸ , SEEK1, SPR1 ⁹
PSORS2	17q25	RUNX1 ¹⁰ , RAPTOR ¹¹ , SLC9A3R1 ¹² , NAT9 ¹³ , TBCD ¹⁴
PSORS3	4q	IRF2 ¹⁵
PSORS4	1q21	Lorikrin, Filagrin, P glikoprotein, S100 genleri
PSORS5	3q21	SLC12A8, Sistatin A, Çinko parmak protein 148
PSORS6	19p13	JunB
PSORS7	1p	PTPN22 ¹⁶ , IL23R
PSORS8	16q	CX3CL1, NOD2/CARD15 ¹⁷
PSORS9	4q31-34	IL15 ¹⁸
PSORS10	18p11.23	?

- ¹ Corneodesmosin
- ² Alpha-helix coiled-coil rod homolog gene
- ³ Human endogenous retrovirus K
- ⁴ HLA complex group 22
- ⁵ POU domain, class 5, transcription factor 1
- ⁶ Transcription factor gene
- ⁷ Coiled-Coil Alpha-Helical Rod
- ⁸ Low molecular mass polypeptide
- ⁹ Substance P receptor
- ¹⁰ Runt-related transcription factor
- ¹¹ Regulatory-associated protein of Mtor
- ¹² Solute-carrier
- ¹³ N-acetyl transferase
- ¹⁴ Tubulin-specific chaperone D
- ¹⁵ Interferon regulatory factors
- ¹⁶ Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22
- ¹⁷ Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein
- ¹⁸ Interleukin 15

Psoriasis hastalığı ile ilişkili en güçlü genetik birliktelik kromozom 6p21'de yerleşmiş MHC (Major Histocompatibility Complex) bölgesindeki PSORS1 gen lokusundadır [27]. Bu lokusta yer alan ve HLA-Cw6'yı kodlayan genle psoriasis arasında güçlü ilişki gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Bu birliktelik özellikle guttat klinik tipe ve erken başlangıçlı hastalığa sahip olgularda daha belirgindir [29]. HLA-Cw0602 haplotipi erken başlangıçlı hastalığa sahip, guttat ve erüptif klinik tipe, Köbner fenomeni sık, yaygın lezyonları olan, sık tırnak tutulumu olan, boğaz enfeksiyonları ile alevlenen, gebelik sırasında sık remisyona giren hastalarda daha sık gösterilmiştir [30]. Polonya'dan yapılan 40 yaşından sonra hastalığı başlayan 89 psoriasis hastası ve 80 sağlıklı kontrolün alındığı bir çalışmada, psoriasis hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre HLACw06 alelinin daha az olduğu, ancak bu farkın anlamlı olmadığı, diğer HLA-C alelleri açısından hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Sonuçta hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında

diğer HLA-C alelleri açısından fark olmaması, HLA-Cw06 alelinin hastalarda düşük oranda olması, fakat 2 grup arasındaki farkın anlamlı olmayışı HLA-C alelinin geç başlangıçlı psoriasisle ilişkili olmadığını göstermektedir. Bu birlikteliğin olmayışı erken ve geç başlangıçlı psoriasis hastalıklarının farklı genetik temeli olduğunu desteklemektedir [31]. Sonuç olarak psoriasis; erken başlangıçlı olup, aile hikayesi ve HLA-Cw6 aleli mevcut olan tip 1 psoriasis ve geç başlangıçlı olup, aile hikayesi ve HLA-Cw6 alleli olmayan tip 2 psoriasis olarak ikiye ayrılmaktadır.

Psoriasis hastalığı sadece HLA-C alleli ile ilişkili değildir. Bazı klinik tipler diğer HLA tipleri ile ilişkilendirilmiştir. Jeneralize püstüler psoriasisin HLA-Bw17, psoriatik artrit (PsA) HLA-B27, HLA-B38 ve HLA-B39, çocuk hastalardaki guttat psoriasis ve eritrodermik psoriasis olgularının HLA-B13 ve B17 antijenleri birlikteliği gösterilmiştir [1].

Son yıllarda tüm genomu kapsayan araştırmalarda MHC dışında bazı lokus ve genlerin de psoriasis hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur [26]. Bunlar derinin bariyer fonksiyonunda yer alan genler, IL-23 sinyal yolağında yer alan genler nükleer faktör- κ B sinyal yolağı genleri (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), IFN (Interferon) sinyal yolağı genleri, IL-17 hücre cevaplarını sağlayan genler ve Th2 (Th, T Helper) yanıtını modüle eden genler (IL-4, IL-13) olarak belirtilmiştir [26], [32], [33]. Genel olarak bu genler psoriasis immünpatogenezinde IL-23/Th17 yolağının önemini göstermektedir [26].

Sonuç olarak psoriasis karmaşık genetik zemine sahip poligenik kalıtmı bir hastalıktır.

İmmünpatogenez

Psoriasis başlıca interfoliküler epidermisi etkilediği için hastalık uzun bir süre keratinositlerde varolan biyokimyasal veya hücresele bozukluğa bağı bir epidermal hastalık olduğu varsayıldı [1]. Bu nedenle araştırmalar ilk başta keratinositler üzerinde yoğunlaşmış ve ilk tedavi seçenekleri keratinosit proliferasyonunu azaltmaya yönelik olmuştur [34].

Günümüzde kabul edilen düşünce psoriasis patogenezinin kompleks olup, doğal ve kazanılmış immün sisteme, keratinositlere ait bazı değişiklikleri içerdiği dir.

Hastalık patogenezinde yer alan doğal immün sistem hücreleri keratinositler, DH'ler (dentritik hücre), mast hücreleri, nötrofil ve endotel hücreleri olup, bu hücreler aktive olduklarında sitokin ve kemokin üreterek kazanılmış immün sistem hücrelerini uyarır [35]. Bu hücrelerin aktive olmasını sağlayan çevresel faktörler başlıca mekanik travma, enfeksiyonlar (bakteri kaynaklı süperantijenler, HIV (Human Immunodeficiency Virüs), streptokokal M proteini, HPV (Human Papilloma Virus)), ilaçlar ve emosyonel streştir [35], [36]. Bu antijenik uyarılarla öncelikle epidermis (langerhans hücresi) ve dermisteki (dermal DH) DH'ler uyarılır ve aktive olur [36]. Enfeksiyöz ajanlara bağlı antijenik partiküller de DH'leri ve keratinositleri toll benzeri reseptörler (Toll Like Receptor, TLR) üzerinden uyararak yine bu hücrelerin aktive olmasını sağlar. Sonuçta çeşitli uyarılarla aktive olmuş DH ve keratinosit matüre olarak çok çeşitli kemokin, sitokin ve büyüme faktörü üretir. Aktive olan DH antijeni işledikten sonra afferent lenfatikler aracılığıyla rejyonel lenf noduna gider ve burada antijeni CD45RA+ naif CD4 veya CD8 aktive olmamış T lenfositlere sunar [35]. T lenfositlerin aktivasyonu primer stimülasyon, kostimülasyon ve mitotik stimülasyon şeklinde 3 basamakta gerçekleşmektedir. İlk basamakta antijen sunucu hücre (ASH) tarafından işlenen ve sunulan antijen MHC I veya II molekülleri ile T hücrelerine sunulur. Hücre içi yerleşen antijenler MHC I molekülü ile T hücre reseptörü (T cell receptor, TCR) ve CD8 molekül kompleksine sunulurken, hücre dışı yerleşen antijenler ise MHC II tarafından tanınarak TCR-CD4 kompleksine sunulur. İkinci basamak ise antijene spesifik olmayan bir basamak olup hücre-hücre etkileşimi ile gerçekleşen kostimülasyon aşamasıdır [36]. T lenfosit aktif edebilmek için DH yüzeyindeki ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1), LFA-3 (Leucocyte function associated antigen-3), CD80/CD86 moleküllerinin T lenfosit yüzeyinde yer alan sırasıyla LFA-1, CD2, CD28 molekülleriyle etkileşmesi gerekmektedir [35]. T hücre yüzeyinde yer alan CD28 önemli bir kostimulan moleküldür; CD28 kostimülasyonu olmazsa TCR ile oluşturulacak olan hücre içi sinyal yollarında eksiklik gelişir, T hücre inaktivasyonu meydana gelir ve bu duruma anerji denilmektedir. Şu ana kadar olan 2 basamak gerçekleştiğinde CD45RA+naif T hücresi proliferer olur ve CD4 veya CD8 T lenfosit yönünde farklılaşır. Ayrıca CD2 molekülü, IL-2 ve IL-2R ekspresyonunu indükler. İşte IL-2 ve IL-2R de aktivasyonun 3. basamağı olan T hücre proliferasyonu ve yaşamı için gerekli moleküllerdir [36], [37].

Sonuçta naif T lenfositler aktive olduğunda oluşan CD4 veya CD8 T hücreleri, IL-12 ve IFN- γ etkisi altında ise CD4 T hücreler Th1 yönünde diferansiye olurken, CD8 T hücreler Tc1 (Tc, Cytotoxic T cell) yönünde diferansiye olur. Th1 ve Tc1 hücreler tip 1 sitokin profili olan IL-2, TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) ve IFN- γ üretirler. Bu sitokin profili psoriasis gibi hücrel immünitenin baskın olduğu hastalıklarda görevlidir. CD8+T tip1 lenfositler daha çok epidermiste, CD4+ T tip1 lenfositler ise daha çok dermiste birikir. Dermiste CD4+T tip1 lenfositlerin DH ve histiyositlerle tanışması ve bu hücrelerle etkileşimi yeni bir immünolojik sinaps oluşturur. Tüm bu hücreler arasındaki etkileşim çok çeşitli sitokin salınmasına, böylece inflamasyonun artmasına ve sürmesine neden olur [35]. Ortamdaki IL-23 düzeyi baskın olduğunda ise T hücreler Th17 yönünde farklılaşmaktadır [36]. Aktive DH ve histiyositler IL-12 ve IL-23 üretimi yapar. IL-12, Th1 hücrenin çoğalmasını ve Th17 hücrenden IL-23 salınmasını artırır. Th17 ve Th1 hücrenin psoriasisde proliferasyonu regülatör T lenfositlerin (Tregulatory, Regulatory T cell, Treg) azalmasına sebep olmaktadır [35]. Ancak ortamda bulunan IL-4, IL-6, IL-10 gibi sitokinlerin varlığında ise CD4 T hücreler Th2 fenotipinde diferansiye olurken, CD8 T hücreler ise Tc2 fenotipinde diferansiye olur. Bu sitokin profili ise atopik dermatit gibi alerjik hastalıklarda görev almaktadır.

Hücrel Özellikler

T Lenfositler

DH'nin T lenfosit antijen sunması süreci sonunda daha önce hiç antijenle karşılaşmamış doğal T lenfosit, DH yüzeyindeki antijeni tanır ve aktive olur. Bu aktivasyon sonunda 3 tür T lenfosit oluşur [38], [37], [39];

1. Efektör T hücresi (T_{effector} , Effector T cell, T_E) denilen, hızla inflame dokuya göç ederek efektör fonksiyonlarını yerine getirerek apoptozla ölen hücreler.
2. Efektör bellek T hücresi ($T_{\text{effector memory}}$, Effector Memory T cell, T_{EM}) denilen, sürekli kan ile periferik dokular arasında göç edip dokuda bir uyarana ile karşılaşınca sitokin salınan hücreler.
3. Santral bellek hücresi ($T_{\text{central memory}}$, Central Memory T cell, T_{CM}) denilen ve lenf nodu ile kan arasında göç eden, ancak ikincil bir uyarana olunca çoğalarak efektör fonksiyonlarını gerçekleştiren hücreler.

Psoriasis hastalarına ait lezyonlarında T lenfosit popülasyonunun çoğunu T_{EM} oluşturmaktadır [37]. Bu hücrelerin tanıdıkları antijenle tekrar karşılaştıklarında hedef dokuya göç etmelerini sağlayan CLA (Cutaneous Lymphocyte Associated Antigen) adı verilen yüzey antijenleri vardır. CLA, periferik kan lenfositlerinin %10'unda saptanırken, psoriasis hastalarına ait lezyonlardaki lenfositlerin çoğunda CLA antijeni bulunmaktadır [38]. Aktive olan T lenfosit popülasyonu ister efektör ister bellek hücresi olsun CD4 veya CD8 yönünde farklılaşır, ancak psoriasis hastalarında lezyonlu deride epidermal T hücrelerin çoğu CD8(+)’tir. Dermal infiltratta ise CD4(+) ve CD8(+) hücreler karışık halde bulunmakta olup bu hücrelerin çoğu ise bellek T hücreleridir. [35].

T lenfositler genel olarak inflamasyonda yer alan hücreler olmakla beraber bu hücrelerinin bazı alt tipleri allerji, otoimmünite gibi durumları baskılayabilmektedir. Aslında bir CD4 T lenfosit olup, CD4 ve CD25 taşıyan bu hücre Treg olarak adlandırılmış olup, TCR aracılı stimülasyona cevapsızken, IL-2 varlığında proliferere olabilmektedir. Treg konağın kendi antijenlere cevap vermesini engelleyerek otoimmünite gelişmesini baskılayan bir hücre grubudur [37]. Bu hücrelerin sayılarının normal olmasına rağmen aktivitelerinin yetersiz olması, T_E hücrelerinde Treg hücrelerin süpresif etkilerine karşı direnç, psoriazisi tetikleyen diğer T lenfosit alt gruplarının baskılanamaması ve hastalık gelişiminin engellenememesi sonucunu doğurmaktadır [34].

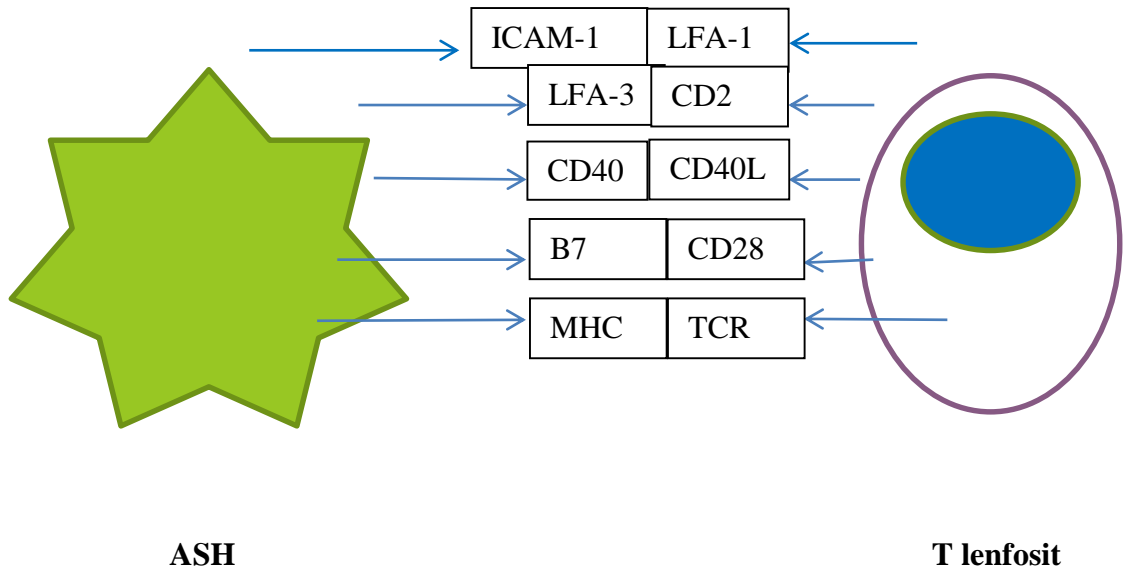
Naif T lenfositler hangi türe dönerse dönsün ürettikleri sitokin ve işlev bakımından Th1, Th2, Th17 ve Treg olmak üzere 4 farklı tipe polarize olmaktadır. Psoriaziste bu polarizasyonu belirleyen temel faktörün ise DH’lerden salgılanan sitokinler olduğu düşünülmektedir [38]. Plazmositoid DH’lerden salgılanan IFN- γ ve miyeloid DH’lerden salgılanan IL-12, naif T lenfositlerin Th1 yönünde farklılaşmasını sağlar. Th1 hücreleri IFN- γ salgılayarak hücre içi patojenlere ve tümöre karşı immün yanıtı sağlarken, Th1 yanıtının bozulması ise otoimmüniteye neden olmaktadır.

Th1 yanıtı dışında son yıllarda IL-23 ile indüklenen ayrı bir T hücre grubu olan Th17 polarizasyonunun da psoriaziste önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Th17 hücreler IL-6, IL-17 ve IL-22 sitokinlerini salgılar. IL-17 bazı inflamatuvar sitokinlerin salınımını (TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8) uyararak hastalık aktivitesini artırmaktadır. IL-

22 ise keratinosit proliferasyonunu uyarmaktadır. Sonuç olarak; psoriasisde henüz tanımlanmamış antijene spesifik CLA⁺ T_{EM} lenfositler, Th1, Tc1 ve Th17 alt gruplarına polarize olmakta ve uyarı halinde deriye göç ederek efektör fonksiyonlarını yerine getirmektedir [38]. Efektör ve regülatör mekanizmalar arasındaki dengesizliğin derideki inflamatuvar yanıtın amplifiye olmasına neden olduğu düşünülmektedir [34].

T Lenfosit Aktivasyonu

Primer antijen sunumu, psoriasis patogenezindeki ilk basamak olup ekzojen viral ve bakteriyel polisakkarit yapıda antijenlerin veya çapraz reaksiyona neden olan keratinosit yüzeyindeki otoantijenlerin immatür ASH tarafından fagosite edildikten sonra ASH'lerin aktivasyon ve olgunlaşma sürecine girip, deriyi drene eden lenfatiklerdeki naif CD45RA⁺ T lenfositlere kronik olarak bu antijeni sunması dönemidir. Primer antijen sunumunda; intrasellüler antijenler MHC I aracılığıyla, ekstrasellüler antijenler ise MHC II aracılığıyla TCR'ye sunulmaktadır. Bu basamağı takiben iki hücre arasında antijene spesifik olmayan, TCR aracılı sinyal iletişiyle birlikte T hücresindeki aktivasyonu ve olgunlaşmayı sağlayan, kostimülasyon adı verilen bir etkileşim olur. Kostimülasyonda diğer aksesuar moleküllerin de (LFA-3/CD2, ICAM-1/LFA-1, VLA4/VCAM-1(VLA, Very Late Antigen; VCAM, Vascular Cell Adhesion Molecule), CD40/CD40 ligant, B7 kompleks/CD28) birbirleri ile etkileşimi gelişmektedir. ASH ve T hücresindeki karşıt reseptörler Şekil 2.1'de özetlenmiştir [36], [39].



Şekil 2.1. Kostimülasyonda etkili moleküller: ASH üzerindeki ICAM-1, LFA-3, CD40 ve B7 ile sırasıyla T hücresi üzerindeki; LFA-1, CD2, CD40 ligandını ve CD28 molekülünü içermektedir.

T hücreler kostimülasyon basamağında sonra (CD45RO+) bellek yardımcı veya sitotoksik T lenfositte dönüşür. Hücre yüzeyinde CD2, IL-2 ve IL-2 reseptör moleküllerini içeren matür T hücreleri, IL-12 ve IFN- γ etkisi altında hızlı proliferasyon evresine girer. Lenfatiklerden kan yoluyla deriye göç etmeleri gereken T hücreleri özel bir membran proteini olan CLA eksprese eder. Bu protein kutanöz vasküler endotele adezyondan sorumludur. Endotel hücresine tutunan T hücrelerinden CD8+ olanlar epidermise, CD4+ olanlar dermise yavaşça yuvarlanma yoluyla hareket eder [36].

Antijen sunumu ile aktive olan immatür T hücresi başlıca Th1 ve Tc1 yönünde farklılaşır. Ancak, aktive T lenfositler deriye ulaştıktan sonra ağırlıklı olarak Th1 (tip1 diferansiyasyon) yolunda diferansiye olarak proinflamatuvar sitokinler olan IL-2, TNF- α ve IFN- γ 'yı yüksek miktarlarda salgırlar. Psoriasis Th1 kökenli hastalıkların bir prototipidir. Th2 (tip2) diferansiyasyon ve dolayısı ile IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin salınımı ise azalmıştır. IFN- γ ve TNF- α , keratinositlerden IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- α ve büyüme faktörlerinin üretimini başlatır [40]. Bu sitokinler ve büyüme faktörleri keratinositlerde hızlı ve yoğun bir proliferasyona neden olur, IFN- γ ve IL-15 keratinositlerin apoptoza direncini artırır. T hücrelerinden salınan IFN- γ ve TNF- α keratinositleri IL-8 salınımı yönünde uyarır. IL-8 önemli bir

kemokin olup polimorfonükleer lökositler (polymorphonuclear leukocytes, PMNL) zengin inflamatuvar infiltratın epidermise göçünü sağlar. Nötrofilden zengin inflamasyon epidermisteki hücreler arası bağlantılara ve bazal membrana yoğun hasar verir. Keratinositler ise bu hasara bir takım mitojenik sitokinlerin salınmasıyla yara iyileşmesinde benzer bir proliferasyonla yanıt verir. Bu inflamasyon ve hiperproliferasyon, tekrarlayan keratinosit yüzey antijen ekspresyonu ve sürekli olarak T lenfositler aracılığıyla antijen sunumu şeklindeki etkileşimlerle kronik bir hal alır [40]. T hücreleri tarafından salınımı uyarılan vasküler endotelial büyüme faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) ile vasküler hiperplazi gerçekleşir. Sonuçta net etki, keratinosit proliferasyonu, retelerde uzama, granüler tabakada kayıp, parakeratoz ve endotelial hiperproliferasyondur [36].

Dentritik Hücreler

DH hematopoietik kök hücrelerden köken alan, özelleşmiş ASH olup yüzeyindeki antijen ekspresyonu, fonksiyonu ve yerleşimine göre çeşitli alt tipleri olan bir hücre grubudur [41]. Psoriasis hastalarına ait lezyonlarda bol miktarda DH varlığı saptanmıştır [38]. Psoriasis hastalarında hem lezyonlu hem normal deride DH sayısı artmıştır. DH'ler, CD80, CD86, CD40, LFA-3 ve ICAM-1 adı verilen ve karşıt reseptörler olarak isimlendirilen membran proteinlerini eksprese ederler. Psoriasisli hastalarda epidermiste langerhans hücreleri ve dermiste dermal dendrositler haricinde miyeloid DH ve plazmositoid DH'ler olarak bilinen farklı subtipteki DH'ler bulunmaktadır [38]. Psoriasisde artan dermal DH'ler daha çok miyeloid tipte olup bu hücreler T lenfositlere antijen sunumundan, IL-20, IL-23, TNF- α üretiminden, nitrik oksit sentaz enzimi (Nitric oxide synthase, NOS) üretiminden sorumludur [35]. İmmatür DH'lerin fagositoz aktivitesi yüksek, MHC klas II ve kostimülatör molekül ekspresyonu ise düşüktür. Aksine aktivasyonla matür olan DH'ler ise MHC klas II'yi ve kostimülatör molekülleri yüksek oranda eksprese eder [41]. Aktive olmuş DH'ler antijeni alıp, işleyerek naif T lenfositleri sunar ve aynı zamanda salgıladığı çeşitli sitokinlerle (tip 1 IFN, IL-23) immün yanıtın ne yönde gelişeceğini yani T hücresinin hangi türe doğru polarize olacağını belirler. Bu nedenle, DH'ler immün yanıtın gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini, gerçekleşecekse hangi yönde gelişeceğini belirleyen önemli anahtar hücrelerdir [38]. Mieloid DH'ler TNF- α ve iNOS (Inducible Nitric Oxide Synthase) üreterek patojen T hücre alt tiplerinin gelişmesini indükler [41].

Özellikle TNF- α aracılı Th1 ve Th17 polarizasyonu psoriasis patogenezinde anahtar rol oynamaktadır [38]. Plazmositoid DH'ler de yüksek miktarlarda IFN- α salgılayarak psoriasis patogenezinde katkıda bulunur. Langerhans hücrelerinin antijeni tanıma, işleme ve sunma gibi önemli görevleri bulunmaktadır, ancak yapılan çalışmalarda psoriasis hastalığının hem erken hem de geç evrelerinde langerhans hücre fonksiyonlarının bozulduğu, migrasyon kapasitesilerinin azaldığı gösterilmiştir [41].

Keratinositler

Keratinositler derideki immün sistemin önemli elemanlarından biridir. Artmış keratinosit proliferasyonu ve T hücrelerinden salınan sitokinlerin etkisiyle ortalama keratinosit bölünme, olgunlaşma ve dökülmesi için geçen sürenin 26 günden 4 güne inmesi psoriasis patogenezinde kabul gören geçerli bir açıklamadır. Buna rağmen keratinositlerin patofizyolojideki rolünü sadece hiperproliferasyonla açıklamak yeterli değildir. Keratinositler TLR (TLR1-6 ve TLR9) eksprese ederek, mikrobiyal uyarılara yüksek oranda sitokin salgılayarak, kemotaktik sitokinler üreterek ve antimikrobiyal pepti (Antimicrobial Peptide, AMP) üreterek psoriasis patogenezinde katkıda bulunur [34]. Ayrıca keratinositler MHC II eksprese ederek profesyonel olmayan bir ASH gibi davranır, yüzeylerinde CD40 eksprese ederek CD40L eksprese eden hücrelerle etkileşir [41]. Keratinositler çok çeşitli sitokin ve proinflamatuvar kemokin salgılayarak (CXCL8 (Chemokine Ligand 8), CXCL20, IL-1, IL23, IL-17, IFN- γ) nötrofil, T lenfosit aktivasyonu sağlayıp immün sistemi uyarır [34]. Psoriasisdeki epidermal proliferasyonu uyaran en temel faktör Th1 ve Th17 hücrelerince üretilen IL-20 ve IL-22'dir. IL-22 keratinosit proliferasyonu uyarmanın yanı sıra keratinositlerden AMP yapımını (β -defensin 2, sekretuar lökosit proteaz inhibitör) indükler [38], [34]. İşte psoriasisde anormal keratinizasyon nedeniyle bozuk olan epidermal bariyer fonksiyonuna karşılık enfeksiyon görülmemesinin temel sebebi AMP'lerdir. [38]. Bunun dışında psoriasisde lezyonal keratinositler patogenezinde önemli olabileceği ileri sürülen transkripsiyon faktörü STAT-3'ü (Signal Transducer and Activator of Transcription-3) sunar [1]. Transgenik bir fare modelinde STAT-3'ün epidermal sunumunun psoriasis benzeri lezyon oluşumuna yol açtığı görülmüştür [42]. Aynı zamanda STAT-3 psoriasisle ilişkili olan ICAM-1, TGF- α (Transforming Growth Factor- α) gibi birçok moleküle ait genin üretimini indükler [42].

Doğuştan Katil T Hücreleri

NK (Natural Killer) T hücreleri hem T hücre reseptörleri hem de çeşitli NK hücre yüzey belirteçlerini eksprese eden T hücre alt grubu olup [41], self ve yabancı antijenlerin tanınmasında, çeşitli enfeksiyonlara karşı sitokin üretilmesinde görev alır. Ayrıca sitolitik aktiviteye sahip olmalarıyla immünregülatuar olarak rol oynar [34], [41]. Psoriasis hastalarına ait plaklarda NK T hücreleri yüksek oranda eksprese edilir [41]. Psoriatik plakta yüksek oranda eksprese edilen, MHC klas I benzeri antijen prezente eden molekül olan CD1d'nin sunduğu glikolipid antijenleri tanır [34], [41]. Keratinosit yüzeyinde bulunan CD1d molekülüne cevap olarak NK T hücreleri proliferer olur ve IFN- γ üretir. IFN- γ ile DH'ler matüre oldukça, NK T hücreleri DH matürasyonu sağlayarak ve IFN- γ üretimini artırıp inflamasyona katkıda bulunur. Bunun da ötesinde NK T hücreleri IL-23 reseptörü eksprese eder ve sentetik ligand α -galaktozilseramid'e cevaben IL-17 üretir. Bütün bu bulgular; NK T hücrelerinin psoriasis patogenezinde proinflamatuvar sitokin (IL-17, IFN- γ , TNF- α) üreterek ve DH matürasyonuna ve doku hasarına katkıda bulunarak rol oynadığını göstermektedir [41].

Sitokinler

Doğal ve kazanılmış immün sistemin fonksiyonlarını ve hücreler arasındaki iletişimi sağlayan moleküller sitokin ve kemokinlerdir. Psoriasis patogenezinde çok çeşitli kemokinler ve büyüme faktörlerinin rol oynadığı gösterilmiştir. Tablo 2.2'de psoriasis lezyonlarında gösterilmiş sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri görülmektedir [37].

Tablo 2.2. Psoriasis patogenezinde rol alan sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri [37].

Sitokinler	Kemokinler	Büyüme Faktörleri
IL-1	TARC (CCL17, Chemokine ligand 17)	TGF- α
IL-6	MIG (CXCL9)	IGF-1 (Insuline Like Growth Factor)
TNF-	IP10 (CXCL10)	KGF (Keratinocyte Growth Factor)
IFN- γ	MDC (CCL22)	VEGF
IL-12	RANTES (CCL5)	NGF (Nerve Growth Factor)
IL-23	CXCR2	Amphiregulin
IL-15	CXCR3	Amphiregulin
IL-17	CCR4 (CXCL Chemokine receptor 4)	
IL-18	CCL27	
IL-19	CCR10	
IL-20	MIP3 α (Macrophage Inflammatory Protein 3 α)	
IL-22	MIP3 β (Macrophage Inflammatory Protein 3 β)	
IL-8	CCR6	
IL-21		
IL-24		

Psoriasis hastalığı başlıca Th hastalığı olup psoriasis patogenezinde başlıca rol alan sitokinler T lenfositlerden köken alan sitokinlerdir ve tip 1 sitokin olarak adlandırılan bu sitokinler IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α ve IFN- γ 'dır. Bu sitokinler içinde IL-2 en güçlü T lenfosit büyüme faktörüdür. Ayrıca IL-2; IL-6, TNF- α , IFN- γ

ve kendisinin üretimini uyarır ve T lenfositin T_{EM} hücresine matürasyonunu, proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu uyarır [38].

Keratinositler, ASH'ler, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilen IL-1 β proinflamatuvar bir sitokin olup Th17 hücre diferansiyasyonunu artırır [43]. IL-1, IL-23 ile sinerjistik etki göstererek T lenfositlerden IL-17 üretimini indükler [44]. Bir çalışmada IL-1 β 'nin T lenfositlerden IFN- γ üretilmesini artırdığı gösterilmiştir [45]. Tüm bu bulgular IL-1 β 'nin psoriasisde Th17 ve Th1 hücre gelişimini artırdığı bilgisini desteklemektedir. Ancak psoriasis hastalığının tedavisinde IL-1 antagonistlerinin başarısız olması, IL-1'in psoriasisdeki inflamasyon artırıcı etkilerinin başka sitokinler veya faktörler tarafından kompanse edildiğini göstermektedir [41].

T hücrelerden salgılanan sitokinler olan IFN- γ ve TNF- α psoriasis patogeneğinde yer alan en önemli sitokinlerdendir. IFN- γ ve TNF- α ; keratinositlerden IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- α ve çok sayıda büyüme faktörü salgılanmasını indüklemektedir [40].

TNF- α ; makrofaj, DH, mast hücresi, Th1 ve Th17 hücreleri tarafından üretilen proinflamatuvar özelliklere sahip, inflamasyon kaskadında temel role sahip bir sitokindir [41]. TNF- α ; langerhans hücre matürasyonunu ve migrasyonunu [46], keratinositlerin proliferasyon kapasitesini, adezyon molekülünü ekspresyonunu [47], anjiogenezi [48], diğer proinflamatuvar sitokin üretimini (IL-1 β , IL-6, IL-8, GM-CSF (Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor) artırır [38], [41]. TNF- α 'nın psoriatik hasta derisinde majör kaynağı makrofaj ve miyeloid DH'dir [41]. TNF- α antagonistlerinin psoriasis hastalarının tedavisinde başarılı olması TNF- α 'nın plak oluşumunda merkezi role sahip olduğunu desteklemektedir [49].

IFN- γ , MHC II ekspresyonunu ve antijen sunumunu, keratinositlerce adezyon molekülünü ekspresyonunu, keratinosit diferansiyasyonu, NK hücre ve makrofaj uyarılmasını, eozinofil ve nötrofil kemotaksisini, DH'lerin matürasyonunu ve sitokin üretme kabiliyetini, tüm lenfosit alt gruplarının ve endotel hücrelerinin aktivasyonunu, sitokin salınımını artırarak etki gösterir [38], [41], [50]. IFN- γ keratinosit ve DH'lerden IL-12, IL-8, IL-23, defensin ve iNOS üretilmesini stimüle eder [35]. IFN-

γ epidermisteki NK T hücreleri ve aktive olmuş T lenfositlerden salgılanır ve psoriasisde çok sayıda immün ilişkili gen sunumunu idare eden STAT transkripsiyon faktör ailesinin üyelerini harekete geçirir. IFN- γ 'nın aktive ettiği yolak psoriasisin anahtar özelliğidir; vazodilatasyon (iNOS etkisiyle) ve T hücre birikimi (çeşitli kemokin sunumu aracılığıyla) gibi birçok fenotipik değişikliği açıklar [1].

IL-6, TGF- β ile birlikte Th-17 hücrelerinin diferansiyasyonunu ve tek başına keratinosit proliferasyonunu indükler [51], [52]. T lenfosit ve keratinosit tarafından üretilen IL-8 ise, nötrofiller için kemotaktik olup nötrofil mobilizasyonunu, degranülasyonunu sağlar [34]. Nötrofiller de IL-17 için önemli bir kaynaktır [41]. IL-8 kemotaktik olmanın yanı sıra epidermal hücreler için mitojenik aktivite gösterir, anjiogenezi ve keratinosit proliferasyonunu indükler, T lenfosit, NK hücresi ve bazofilleri de mobilize ve aktive eder [2], [34]. Sonuçta IL-6 ve IL-8, Th17 hücre gelişimini artırarak ve IL-17 üreten nötrofil gelişimini indükleyerek psoriasis patogenezinde katkıda bulunur [41].

IL-12, p40 ve p35 alt üniteleri olan aktive makrofaj ve DH'ler tarafından üretilen bir heterodimerdir [53]. IL-12; T lenfosit ve NK hücre proliferasyonu, fonksiyonları için önemli olup bu hücrelerden TNF- α , IFN- γ salınımını uyarır [38]. Buna ek olarak IL-12, T lenfositlerin Th1 hücrelerine dönüşümünü sağlar ve DH-T lenfosit bağlanmasını sağlar [38], [54]. IL-23 de p40 ve p19 gibi birbirine disülfid bağları ile bağlı alt üniteleri olan, aktive mononükleer hücre ve DH tarafından sentezlenen, Th1 yönünde farklılaşmayı indükleyen bir heterodimerdir. IL-23, Th17 hücrelerinin büyümesi, yaşaması ve efektör fonksiyonları için son derece önemli bir sitokindir. IL-23 ile Th17 hücre proliferasyonu uyarılarak IL-22, IL-6, IL-17, TNF- α üretimi sağlanır [34], [35], [54]. IL-23 bunun dışında keratinositlerin inflamasyondaki rollerini, dermal hücre infiltrasyonunu artırarak, makrofajlardan TNF- α ekspresyonunu stimüle ederek, derideki tip 1 yanıtının artmasında önemlidir. IL-17/IL-23 aksı psoriatik keratinositlerde hiperplaziye ve kronik inflamatuvar bir hastalıkta neden nötrofillerin ortaya çıktığını (IL-17'nin IL-8'i indüklemesi) açıklamaktadır [34]. IL-23; TNF- α , IL-19, IL-22, IL-24 salınımını da artırır [55]. IL-22, keratinosit hiperproliferasyonuna, diferansiyasyonuna, keratinositlerden AMP üretilmesine ve epidermal hiperplaziye yol açarak psoriasis patogenezinde katkıda

bulunur [41], [56]. Psoriasisdeki anormal immün yanıtın IL-23 etrafında döndüğünü gösteren bir diğer bulgu genom çalışmalarına aittir, bu çalışmalarda IL-12p40, IL-23p19 ve IL-23 reseptör gen lokusu ile hastalık arasında ilişki olduğu görülmüştür [34], [41], [32]. Böylelikle IL-23 veya IL-12 yolaklarına ait genetik varyasyonlar psoriazise yatkınlığı etkileyecektir [41]. Sonuç olarak IL-23/IL-17 yolağı inflamatuvar yanıtın indüklenmesi, sitokinlerin ve kemoatraktanların salınması gibi etkilerle inflamasyon yanıtını sürdürerek psoriaziste çok önemli rol oynamaktadır [34]. IL-23/IL-12 yolağını hedefleyen tedavilerin psoriasis hastalarında başarılı olması bu sitokinlerin hastalık patogenezindeki önemini göstermektedir [41].

Psoriasis başta olmak üzere yeni bir T hücre alt tipi olan Th17 hücreler, IL-17, IL-22, IL-21 ve TNF- α salgılayarak otoimmün hastalık patogenezinde katkıda bulunur [41], [57]. Th17 hücreler gelişimsel ve fonksiyonel olarak Th1 ve Th2 serilerinden farklı olup bunlar CD4+efektör T yardımcı hücrelerdir [34]. Salınımı IL-23 ile uyarılan IL-17 sitokin ailesinde IL17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F sitokinleri bulunmaktadır [41], [58]. IL-17E Th2 aracılı immüniteye katkıda bulunurken [41], [58]; IL-17A IL-17 ailesinin prototipi olarak proinflamatuvar rol oynar [34]. IL-17A; nötrofillerin ortama gelmesini artırır, matriks metalloproteinaz ekspresyonunu (Matrix Metalloproteinase, MMP), IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu artırır ve keratinositleri nötrofil kemoatraktanı olan CXC kemokinlerini (CXCL1, CXCL5, CXCL8/IL-8) üretmek için uyarır [41]. Bir Th17 sitokini olan IL-22 ise keratinosit diferansiyasyonunu etkileyerek epidermal hiperplaziye ve hipogranüloza yol açmaktadır [59].

Antimikrobiyal Peptitler (AMP)

AMP'ler enfeksiyon veya doku hasarına cevaben hızla keratinosit, mast ve nötrofil gibi hücrelerden salınan moleküllerdir [60]. AMP'lerin doğal antibiyotik olma özelliklerinin yanı sıra immün sistem hücreleri için kemotaktik fonksiyonları da bulunmaktadır. İnsan derisinde iki ana AMP grubu bulunmakta olup bunlar katelisinidin (LL-37) ve β -defensinlerdir [41]. Bunlar dışında eozinofil kökenli nörotoksin, HMGB1 (High Mobility Group Box Protein 1) de insan derisinde bulunan AMP'lerdir. β -defensinler immatür DH'leri, mast ve hafıza T hücrelerini uyarır, LL-37 ise CD4 T hücre için kemotaktik fonksiyonlara sahiptir. Her iki tip AMP de monosit ve

nötrofillerin ortama toplanmasını, antijen alımını ve ASH fonksiyonlarını, matürasyonunu ve diferansiyasyonunu artırmaktadır. Böylece AMP'ler ASH'lerin antijen sunma fonksiyonlarını artırarak T hücre cevabının başlamasına, T hücre aktivasyonuna ve adaptif immünite cevaplarına katkıda bulunur [60]. Ayrıca IL-17 ve IL-22 de keratinositlerden LL-37 üretimini indükler; oluşan LL-37 apoptotik keratinositlerden açığa çıkan DNA (Deoksiribonükleik Asit) ile kompleks oluşturarak TLR9 aracılığıyla plazmositoid DH aktivasyonunu tetikler. Plazmositoid DH aktivasyonu psoriasis patogeneğinde rol alan bir sitokin olan IFN- α yapımını artırır. LL-37 ayrıca myeloid DH üzerindeki TLR8'i aktive ederek psoriasis patogeneğinde rol alan sitokinler olan TNF- α ve IL-6 üretimine yol açar [41]. Antimikrobiyal olmanın yanısıra inflamatuvar hücre toplanmasındaki fonksiyonları da düşünülerek AMP'lere alarmin ismi de verilmektedir [60].

Toll Benzeri Reseptörler

Keratinositler yüzeylerinde yer alan çeşitli moleküller ve salgıladıkları ürünler ile immün sistemi modüle eder. Bu moleküllerden biri de TLR'dir [61]. TLR çeşitli hücrelerin yüzeyinde bulunan mikroorganizmalara ait moleküler komponentleri tanıyan, doğal immün sistemin en önemli patern tanıma reseptörleridir. TLR'lerin patojenleri tanıyan komponenti lösinden zengin motifler içermektedir. İnsanlarda 10 farklı fonksiyonel TLR bulunmakta olup, bunlar içinde TLR2 mantarlar ve lipoprotein peptidoglikan gibi gram pozitif bakteri ürünleri için reseptör görevi görürken, TLR4 gram negatif bakterilerdeki lipopolisakkarit için reseptör görevi üstlenir [62].

Normal deride epidermal keratinositler TLR1, TLR2, TLR5 eksprese eder, çoğu deride de TLR3 ve TLR4 açıkça saptanabilir. Psoriasisli hastalarda TLR1, 2, 4, 5, 9 düzeylerinin sağlıklı derilere göre arttığı gösterilmiştir [63]. Ayrıca keratinosit büyüme faktörü olan TGF- α 'nın da TLR5, 9 ve TLR bağımlı proinflamatuvar sitokin olan IL-8 ve β -defensin'i artırdığı düşünülmektedir [64]. TLR'ler de psoriasis hastalarında lezyondaki AMP düzeylerini artırmaktadır. Bir AMP olup psoriatik deride düzeyleri yüksek olarak saptanan katelisidin, plazmositoid DH'lerdeki TLR9'un güçlü bir aktivatörü olup, DH'lerden IFN- α üretimini uyarmaktadır. Bu da TLR'lerin psoriasisde otoimmüniteye yol açtığı bir göstergesidir [65].

Psoriasis lezyonlarında üst epidermiste yer alan keratinositlerde güçlü olarak TLR2 ekspresyonu görülürken bazal hücre tabakasında TLR2 ekspresyonu görülmez. Psoriatik plaklardaki total bakteri sayısı psoriasis hastalarına ait lezyonsuz derideki bakteri sayısından daha fazla bulunmuştur [66]. Ayrıca psoriasis hastalarına ait lezyonel deride St.Aureus (Staphylococcus Aureus) kolonizasyonunun %20-30 oranında olduğu görülmüştür [67]. İşte bu nedenlerle psoriasisde keratin tabakasındaki gram pozitif bakteri varlığına cevaben üst epidermiste TLR2 ekspresyonu olması beklenir. TLR5 ise psoriasisli hastalarda bazal keratinositlerde az miktarda eksprese edilir [63]. Psoriasis hastalarına ait plaklarda bazal tabakanın üstündeki keratinositlerde artmış mitotik aktivite TLR ekspresyon farklılığını açıklayabilir [68]. TLR3 ve TLR4 ise sağlıklı deride ve psoriatik hasta derisinde zayıf olarak eksprese edilmektedir [61], [63].

Çevresel Faktörler

Çok çeşitli çevresel faktör ve uyarıcı genetik olarak psoriasis hastalığı geliştirmeye yatkın bireyde hastalığın ortaya çıkmasını tetikleyebilir veya hastalığı alevlendirebilir. Tüm bu dış faktörler çevresel faktör olarak adlandırılmaktadır.

Fiziki Faktörler (Köbner Fenomeni)

1877'de tanımlanan Köbner fenomeni psoriasis hastalarında lezyon olmayan deride travma sonrası psoriasis lezyonu oluşması olarak bilinir [69]. Psoriasis hastalarının %25'inde görülmektedir [1]. Deriye travma uygulanmasının papiller dermal kan akımını artırdığı ve böylelikle çeşitli medyatörlerin ortama geldiği ve psoriasis lezyonlarının oluştuğu düşünülmektedir. Özellikle epidermal tutulumun olduğu dermal travma varlığında köbnerizasyonun olacağı ve köbnerizasyonun 3 gün–2 yıl gibi bir sürede olabilmekle beraber sıklıkla 10-20 günde olacağı belirtilmiştir [69]. Ancak başka bir kaynakta da bu sürenin 2-6 hafta olduğu söylenmiştir [1]. Travma dışında çeşitli dermatozların, ultraviyole (UV) maruziyetinin, ilaçların ve bazı tedavilerin de köbnerizasyona yol açtığı görülmüştür [1], [69].

Enfeksiyonlar

Çevresel faktörler içinde en iyi bilinen β -hemolitik streptokok ile boğaz enfeksiyonunu takiben özellikle de guttat psoriazis tetiklenmesi veya alevlenmesidir. Streptokokal süperantijenler T lenfositlerde CLA ekspresyonuna sebep olarak deride T lenfosit göçünü kolaylaştırır [40]. Özellikle β -hemolitik streptokok bakterisinin ekstrasellüler bir patojen olmanın yanı sıra, intrasellüler bir patojen olarak da yaşayabilmesi, böylelikle konağın rezervuar ve taşıyıcı olmasına, tekrarlayan enfeksiyonlara, antibiyotiklerin etkisizliğine ve mikroorganizmanın immün defans mekanizmalarından kaçmasına yol açmaktadır. β -hemolitik streptokok enfeksiyonu boğaz epitelinde TGF- β üretimine ve $\alpha 5\beta 1$ integrin ekspresyonuna yol açarak bakterinin boğaz epiteline internalizasyonunu kolaylaştırır. Streptokok enfeksiyonu ayrıca IL-6 üretimine yol açmaktadır. Deneysel koşullarda ortamda IL-6 varlığında Th17 hücrelerinin diferansiyasyonu ve bu hücrelerden IL-17, IL-22 salınımının uyarıldığı görülmüştür. Bu sitokin ağı mukozal savunmada ekstrasellüler mikroorganizmalar üzerinde etkiliyken intrasellüler yerleşen streptokok gibi mikroorganizmalar üzerinde minimal etkili olmaktadır. IL-17 ortama nötrofil göçünü sağlamakta; fakat boğaz epiteline internalize olmuş streptokok üzerinde nötrofillerin de faydası olamamaktadır. Sonuç olarak; TGF- β / $\alpha 5\beta 1$ integrin/Th17 ağı psoriazis, streptokokal taşıyıcılık ve enfeksiyon arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır [70].

Streptokoklar dışında, St. Aureus (deride lokalize), çeşitli mantarlar (kandida, malassezia), virüsler (Coxsackie, adenovirus, HPV, HIV, endojen retrovirüsler), Helikobakter Pylori, PsA'da yersinia enfeksiyonu da psoriazis hastalığını alevlendirebilir [70], [71].

İlaçlar

Giderek artan sayıda ilaç psoriazis hastalığını tetikleme ve alevlendirme özelliğine sahip olmaktadır [71]. Psoriazis hastalığıyla ilişkili olan ilaçlar lityum, β -blokerler, steroid dışı antiinflamatuvar ajanlar (Non-steroidal antiinflammatory drug, NSAID), antimalaryaller, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADE inhibitörleri), antibiyotikler (penisilin, doksisisiklin, tetrasiklin, ampisilin), psikotrop ilaçlar, kardiyovasküler sistem ilaçları, imikimod, gemfibrozil, IFN- α ve IFN- β

olmaktadır [71], [72]. Ancak psoriazisle ilaçların ilişkisi güçlü/orta/zayıf derecede olabilir. Tablo 2.3’de bu ilaçları görmekteyiz.

Tablo 2.3. Psoriazisi tetikleyen/alevlendiren ilaçlar [71], [72].

Güçlü ilişkisi olanlar	Lityum, β -blokörler, NSAID, tetrasiklin, antimalaryaller
Zayıf ilişkisi olanlar	Digoksin, klonidin, amiodaron, kinidin, karbamazepin, altın, civa, ampisilin, penisilin, kalsiyum antagonistleri, gemfibrozil, fluoksetin, GM-CSF, progesteron, valproik asit (sodyum valproat), potasyum iyodür, morfin, asetazolamid
İlişkili olduğu düşünülen ancak bu konuda yeterli düzeyde veri olmayan ilaçlar	ADE inhibitörleri, IFN

Endokrin Faktörler

Psoriazis hastalığının başlangıcı puberte dönemi ve menopoz dönemi olmak üzere iki dönemde pik yapmaktadır [73]. Hastalığın seyri gebelik sırasında değişmekte olup sıklıkla gebelik süresince düzelme eğilimindedir [74]. Amerika’da yapılan bir çalışmaya göre alınan 91 gebe psoriazis hastasının 51 (%56)’inde gebelik süresince hastalık düzeliyor, 24 hastada hastalık (%26,4) kötüleşmiş, 16 hastada (%17,6) ise değişmemiştir [75]. Boyd ve arkadaşları bu durumu gebelikte yüksek miktarda olan progesteron hormonunun T lenfosit çoğalmasını baskılamasıyla açıklamaktadır [76]. Murase ve arkadaşları ise progesteron düzeylerinin hastalık düzelmesi ile ilişkili olmadığını, artan östrojen düzeyinin bu duruma yol açtığını savunmaktadır [77].

Gebelikte jeneralize püstüler psoriazis şekli olan impetigo herpetiformis bazen hipokalsemi gibi metabolik anomalilerle tetiklenebilir [1].

Sistemik steroidlerin ani kesilmesi de psoriazisi tetikleyebilir.

Diyet

Diyet psoriazisin hem etiyolojisinde hem de patogeneğinde önemli yer tutan bir faktördür [78]. Amerika'da yapılan 6360 psoriazis hastasını içeren bir kohort çalışmasında psoriazis hastalığının anlamlı derecede artmış serum vitamin, α -karoten düzeyi ve azalmış şeker alımıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir [79]. Başka bir çalışmada da obez psoriazis hastaları obez olmayan psoriazis hastaları ile karşılaştırıldığında; obez hastaların ilaçlara bağlı daha sık yan etki geliştirdikleri ve sistemik tedavilere daha az yanıt verdikleri belirtilmiştir. Adipöz dokunun immün ve endokrin bir organ olarak davranması ve böylelikle obezitenin proinflamatuvar bir durum olması ile obezite ve psoriazis ilişkisi açıklanmaktadır [80]. Yine obez hastalarda adipöz dokuda TNF- α ekspresyonunun yüksek olması, kilo kaybı ile TNF- α ekspresyonunun azalması, obezite varlığında kandaki TNF- α reseptörünün de yüksek olması bu ilişkiyi kuvvetlendirmektedir [80], [81]. Obezitede çeşitli inflamatuvar sitokin ve molekül düzeyleri (IL-6, IL-1 β , CCL2, CXCL8, CXCL9 ve CRP (C reactive Protein)) de anlamlı olarak obez olmayan kişilere göre yüksek bulunmuştur [80], [82]. Vejeteryan diyet azalmış araşidonik asit alımına ve böylelikle inflamatuvar eikozanoid üretiminin azalması ile sonuçlanacağından tüm psoriazis hastalarında faydalı olacaktır. Diyete balık yağı eklenmesinin yapılmasına bağlı ortaya çıkan sonuçlar sabit olmasa da, hastalara n-3 poliansatüre yağ asitlerinden zengin balık tüketmeleri tavsiye edilebilir. Hatta akut psoriazis nedeniyle hospitalize edilen hastalara parenteral n-3 poliansatüre yağ asidi infüzyonu verilmesi faydalı olabilir, denilmektedir [78].

Alkol

2012 yılında yayımlanan bir meta-analize göre alkol alımı alınan alkol ve psoriazis subtipinden bağımsız olarak psoriazis patogeneğinde yer almaktadır. Alkolün psoriazisteki etki mekanizması tam olarak belli olmamakla birlikte; akut ve kronik alkol tüketiminin inflamatuvar hücre aktivasyonu üzerinde zıt etkili olduğu, böylelikle relatif immünsüpresyon olduğu, bunun yanı sıra alkolün siklin D1 ve KGF gibi çeşitli hücre siklus aktivatörü ve inflamatuvar sitokin salınımına yol açarak proinflamasyon ve epidermal hiperproliferasiyona sebep olduğu belirtilmektedir. Ancak değişik etnik gruplarda fonksiyonel polimorfizmin etkisini saptamak için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir [83]. Buna ek olarak alkol kullanan kişilerde streptokoklara ve travmaya bağlı artan yüzeyel enfeksiyon riski de psoriazis hastalığının gelişimine

katkıda bulunmaktadır ve psoriasisli hastalarda alkol tüketimi tedaviye uyum sürecini olumsuz etkileyerek morbiditeyi artırmaktadır [73], [83]. Sonuç olarak alkol tüketimi psoriasis riskini artırmakta ve hastalığı olumsuz yönde etkilemektedir [83].

Sigara

Sigara psoriasisde birçok yol üzerinden patomekanizmaları etkilemektedir [84]. Örneğin; deride otoantijen üretimini artırır, doğal immün sistem hücrelerini (keratinosit, dentritik hücre, makrofaj) uyarır. Bu hücrelerden salınan sitokinler ile T lenfositler uyarılır ve böylelikle kronik inflamasyon siklusu başlamaktadır [84], [85]. Sigaranın içinde bulunan en önemli alkaloid nikotin olup; nikotin deride keratinosit, monosit, DH gibi çeşitli hücrelerde bulunan nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlanarak hücre-hücre haberleşmesini, keratinosit adezyonunu ve keratinositlerin epidermise göç etmesini kolaylaştırır [84]. Sigara ile proinflamatuvar sitokin üretimi artar, psoriatik PMNL fonksiyonları ve morfolojisi değişir, oksidan ve serbest radikal üretimi artmaktadır [86]. Ayrıca psoriasisle ilişkisi olan HLA-Cw6, HLA-DQA1*0201 ve CYP1A1 (Cytochrome 1A1) gibi genlerin ekspresyonu değişir [85]. Sigara özellikle de palmoplantar püstülozis denilen psoriasisle ilişkili durumda etiyolojik bir faktördür [87]. Sonuç olarak sigara, içilen sigara tipine ve psoriasis tipine bakılmaksızın psoriasis patogenezinde yer almaktadır [88]. Li ve arkadaşlarının çalışmasında özellikle uzun süre ve ağır düzeyde sigara içen kişilerde psoriasis hastalık riski daha yüksek bulunmuştur [86].

Stres

Çevresel faktörler dışında deri fizyolojik stresörlere de cevap vermektedir. Stres ile hem doğal hem de adaptif immünite etkilenmektedir. Fizyolojik stresörlerin hastaların %44'ünde psoriasisin ortaya çıkmasını tetiklediği, %88'inde de alevlenmelere sebep olduğu gösterilmiştir [89]. Buske-Kirschbaum ve arkadaşlarının strese maruz kalan psoriasis hasta grubunda, psoriasis olmayan sağlıklı gruba göre kanda CD4+T hücre sayısının ve monositlerin daha fazla olduğu, CD3+/CD25+T hücre sayısının ise daha az olduğu, ancak sitokin sekresyonunun 2 grupta da farklı olmadığını belirtmiştir [90]. Ancak başka bir çalışmada da fizyolojik stres ile CD3+T hücresinin kanda arttığı görülmüştür. Stres ile psoriasis hastalarında nörojenik inflamasyon ve hipotalamus-hipofiz aksı da etkilenmektedir. Sonuç olarak fizyolojik

stres ile bazı kişilerde psoriasis hastalığı tetiklenebilmekte veya alevlenebilmektedir [89].

2.1.5. Klinik

Kronik, inflamatuvar bir hastalık olan psoriasis klinikte farklı tablolarda karşımıza çıkabilir. En sık görülen alt tip olan kronik plak tip psoriasis, eritemli zeminde, gümüş beyazı renkte, yapışık skuamli plaklarla karakterizedir.

Kronik Plak Psoriasis

En sık görülen klinik tip (tüm psoriasis hastalarının %70-80'i) olup, kronik plak psoriasisde başlıca diz, dirsek, lumbosakral bölge, intergluteal bölge ve saçlı deri tutulur (Resim 2.1.). Burada lezyonlar küçük skuamli papüller olarak başlayıp zamanla birleşme ve büyüme eğilimi göstermektedir [90]. Plaklar uzun süre aynı yerde kalabilir. Hastalığın seyri kronik olmasına rağmen hastalarda tamamen düzelmeye dönemleri olabilir [1]. Plaklar regrese olurken sıklıkla merkezden iyileşmeye başlar, persistan marjinal aktivite sınırı kalır, bu da lezyona anüler veya polisiklik bir görünüm kazandırır. Lezyonlarda iyileşme sonrası 'psoriatik lökoderma' olarak adlandırılan hipopigmentasyon kalabilir [90]. İyileşme sonrası lezyonun periferal sınırında kalan hipopigmente halka ise 'woronoff halkası' olarak adlandırılmaktadır [91]. Lezyonların laterale doğru yayılıp yer yer birleşmesi ile oluşan görünüme 'psoriasis girata', külah şeklini alan lezyonlara 'rupoid psoriasis', istiridye kabuğu gibi hiperkeratotik, yüzük gibi konkav lezyonlara 'ostraseus psoriasis', ekstremitelerdeki büyük, kalın skuamli plaklara ise 'elefant psoriasis' denilmektedir. Plaklar üzerinde bazen zamanla püstül görülebilir, bu durum 'püstüler psoriasis' olarak adlandırılmaktadır [90].



Resim 2.1. Plak psoriazis, HÜTF Dermatoloji arşivinden.

Guttat Psoriazis

Akut başlangıçlı, gövde ve ekstremitelerde yuvarlak, damla şeklinde, eritemli, hafif skuamlı papüllerden oluşan, sıklıkla çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen psoriazis klinik tipidir [92], [93] (Resim 2.2.). Çocuk hastalarda psoriazis yaygın görülen bir formudur. Tüm psoriazis hastalarının %2'sini oluşturmaktadır [1]. Hastalık psoriazis ilk manifestasyonu şeklinde çıkabileceği gibi kronik plak psoriazis akut alevlenmesi şeklinde de prezente olabilir [93]. Hastaların 2/3'ünde hastalık başlamadan birkaç hafta önce boğaz enfeksiyonu hikayesi alınmakta olup, hasta boğazlarından yapılan β -hemolitik streptokok izolasyonu insidansı %97 bulunmuş ve grup A hemolitik streptokok insidansı ise %82 kadar yüksek bulunmuştur [94]. Guttat psoriazis klinik tipinin prognozu diğer tiplerden daha iyi olmaktadır, çünkü bu tipte hastalık hızla başlamakla beraber hızla solmaktadır ve remisyon süresi de uzundur

[93]. Hastalık genellikle kendini sınırlamakla beraber bazı hastalarda özellikle erişkinlerde sonradan kronik plak psoriasis gelişebilmektedir [1], [92]. Kronik plak psoriasis seyri sırasında da guttat psoriasis ortaya çıkabilir ve psoriasis olan hastaların %10'unda guttat psoriasis olduğu bildirilmiştir [92]. 2001'de Naldi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yakın zamanda geçirilen farinks enfeksiyonunun, ailede psoriasis hikayesi olmasının, geçirilen önemli stresli olayların guttat psoriasis gelişimi için birer risk faktörü olduğu belirtilmiştir [95]. Tek bir guttat psoriasis atağı geçiren bir kişinin 10 yıl içinde kronik psoriasis geliştirme riski %33 olarak bulunmuştur [96]. Yapılan çalışmalarda kronik plak psoriasis ve guttat psoriasis tiplerinin benzer genetik kökene sahip olup PSORS1 lokusu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [97].



Resim 2.2. Guttat psoriasis, HÜTF Dermatoloji arşivinden.

Eritrodermik Psoriasis

Psoriasis hastalığında lezyonlar yayılarak vücudun %90'ından fazlası tutulduğunda hasta eritrodermidir [98], [99] (Resim 2.3.). Eritrodermik psoriasisde deskuamasyon eritem kadar belirgin olmayabilir, kaşıntı yoğun olabilir [92]. Bu durum psoriasisin eritrodermi olarak başlaması şeklinde olabileceği gibi, tetikleyici faktörlerin etkisiyle de hastalar eritrodermiye girebilir. Eritrodermiyi tetikleyici

faktörler arasında sistemik kortikosteroid, metotreksat veya siklosporin tedavilerinin kesilmesi, katran gibi topikal iritan tedavilerin kullanılması, enfeksiyonlar, sistemik hastalık, fototoksik reaksiyon yer almaktadır [98], [99]. Psoriatik eritrodermi diğer eritrodermi durumlarından farksız olup hastalarda yaygın eritem, kaşıntı, deskuamasyon, ateş, hipotermi, lenfadenopati, taşikardi, periferik ödem; laboratuvar bulguları olarak artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), hipoalbuminemi, lökositöz veya lökopeni, anemi, laktat dehidrogenaz yüksekliği, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, kalsiyum dengesizlikleri, ürik asit yüksekliği görülebilir [99]. Birçok eritrodermi nedeni olmasına rağmen hastalarda daha önceden klasik lokalizasyondaki kronik plaklar, karakteristik tırnak değişikliklerinin olması ve yüz tutulumunun olmaması psoriatik eritroderma tanısı için ipuçlarıdır [1].



Resim 2.3. Psoriazise bağlı eritroderma, HÜTF Dermatoloji arşivinden.

Püstüler Psoriazis

Klinik tabloda püstüllerin hakim olduğu psoriazis olguları tüm psoriazis olgularının %2-5'ini oluşturur [99]. Püstüler psoriazis jeneralize (Von Zumbusch tipi) ve lokalize olarak 2 alt gruba ayrıldıktan sonra, lokalize püstüler psoriazis akrodermatitis kontinua (dermatitis repens, akrodermatitis continua of Hallopeau, Hallopeau'nun akrodermatiti) ve palmoplantar püstüloz olmak üzere 2 alt grupta

incelenir [92]. Bunların dışında, püstüler psoriazisin, anüler püstüler psoriazis, impetigo herpetiformis alt tipleri de mevcuttur [1], [99].

Jeneralize püstüler psoriazis yaygın, eritemli zeminde jeneralize steril püstüller, sistemik belirtiler, ateş ve tekrarlayan ataklarla karakterize nadir görülen, fatal olabilen psoriazis klinik tiplerinden biridir (Resim 2.4.). Hastalarda akut atak sırasında deride önce eritem ve hassasiyet gelişir, sonrasında genel durum bozukluğu, 39-40°C ateş, halsizlik, bulantı, poliartralji gibi sistemik semptomlar, sistemik semptomlardan saatler sonra da eritemli zeminde toplu iğne başı büyüklüğünde püstüller gelişir. Fleksural bölgelerde daha sık görülen püstüller bazen anüler veya sirsine şekiller oluşturabilir. Daha sonra püstüller kuruyarak üzerleri soyulur ve yerlerinde skuam veya kahverengi krut bırakır. Jeneralize püstüler psoriazis hastalarında laboratuvar bulguları olarak lökositoz, lenfopeni, anemi, hipokalsemi, hipoalbuminemi ve ESH'de artış görülebilir. Şiddetli seyreden hastalıkta konjestif kalp yetmezliği, sekonder enfeksiyon gelişimi, akut tübüler nekroza sekonder böbrek yetmezliği görülebilir. Bu hastalar hospitalize edilerek tedavi edilmelidir. Enfeksiyonlar, sistemik kortikosteroidlerin kullanımı, gebelik (impetigo herpetiformis), kömür katranı veya ditranol gibi iritan topikal tedaviler, hipokalsemi ve ilaçlar püstüler psoriazisi tetikleyici faktörler arasında sayılabilir [1], [99].

Lokalize püstüler psoriazis avuç içi, ayak tabanı veya parmaklarda eritemli zemin üzerinde 1-2 mm çaplı püstüllerle karakterizedir, nadiren kronik plak psoriazis lezyonları ile birlikte ortaya çıkmaktadır ve kronik, tekrarlayıcı bir seyir göstererek tedavi gerektirmektedir [1].



Resim 2.4. Püstüler psoriasis, HÜTF Dermatoloji arşivinden.

Psoriasisde Özel Bölgeler

Fleksural Psoriasis

Keskin sınırlı, parlak eritemli, minimal skuamli veya skuamsız, ince, meme altı, kasık, koltuk altı, umbilikus, intergluteal ve genital bölge gibi kıvrım bölgelerine yerleşimli psoriazise verilen genel isimdir. Fleksural psoriaziste genellikle plaklarda maserasyon ve/veya fissürasyon vardır [92], [98]; ancak burada tipik olarak ekstansör yüzeyler tutulmamaktadır [99].

Saçlı Deri Psoriazisi

Psoriasis saçlı deri tutulumunu sıkça yapan bir hastalıktır [1], [98]. Saçlı deride yaygın tutulum olabileceği gibi tek tek plaklar halinde tutulum da yapabilmektedir [1], [99]. Saçlı deri psoriazisinde en sık kulak arkası ve oksipital bölge tutulur [98]; ancak lezyonlar sıklıkla yüzün periferine, kulak arkasına ve enseye yayılabilmektedir [1] (Resim 2.5.). Psoriaziste bağlı saçlı deri tutulumu seboreik dermatit, atopik dermatit, tinea kapitis ile karışabilir [1], [99]. Ek olarak dermatomiyozitli hastalarda saçlı deride psoriasis benzeri lezyonlar olabileceği unutulmamalıdır. Saçlı deri psoriazisinde lezyonlar bazen asbeste benzeyip saçlı deriye yapışık olabilir ve bu durum ‘pityriasis amiantacea’ olarak adlandırılır; pityriyazis amiyantasea seboreik dermatit, tinea kapitis, enfekte atopik dermatit ile de gelişebilirken en sık neden psoriasisdir [1].

Genellikle saçlı deriye ait psoriasis lezyonları saçlı deri sınırını 2 cm'den (santimetre) fazla aşmaz [98], [99]. Burada lezyonlar diğer alanlardaki psoriasis lezyonları ile karşılaştırıldığında sıklıkla asimetriktir [98].



Resim 2.5. Saçlı deri psoriazisi, HÜTF Dermatoloji arşivinden.

Palmoplantar Psoriasis

Palmoplantar psoriasis sınırları belli olmayan skuamlı, fissüre alanlar, bileklere uzanan birleşen plaklar, tek tek hiperkeratotik plaklar veya difüz hiperkeratoz şeklinde prezente olabilmektedir [98].

Oral Mukoza Tutulumu

Psoriasis hastalarında oral mukoza tutulumu görülebilir. Oral mukozanın dudak, dil, bukkal mukoza, sert damak veya jinja gibi herhangi bir bölgesi etkilenebilmektedir [100]. Bukkal mukoza sıklıkla etkilenen bölgedir [101], damak ise nadiren tutulan bir bölge olmaktadır. Oral lezyonların histopatolojisi psoriasis ile uyumlu olmaktadır ve genelde oral lezyonlar klasik deri lezyonlarının habercisi olmakta veya deride lezyonları olup remisyonda olan hastalarda görülebilmektedir. Psoriasisde dudak tutulumu çeşitli şekillerde olabilir. Tipik tutulum skuamlı, eritematöz psoriatik lezyonlar şeklinde olup, perioral kutanöz dudak alanından

vermilyon sınırını geçerek mukozal yüzeye doğru uzanabilir. Jeneralize püstüler psoriasis hastalarında daha sık olmak üzere nadir de olsa ekfoliyatif keylit gelişebilir. Dudak köşelerinde inflamasyon, eritem ve deskuamasyon ile giden perleş de görülebilmektedir [101]. Psoriasisde oral mukoza tutulumunda sık rastlanan dil bulguları coğrafik dil ve fissüre dildir [100]. Coğrafik dil genel popülasyonun %1-2'sini etkileyecek kadar sık olabilmektedir, özellikle jeneralize püstüler tipte daha sık olmaktadır.

Psoriatik Tırnak

Psoriasis hastalarının %20'sinde [92], bazı serilerde ise %40-50'sinde tırnak tutulumu [98] bildirilmiştir. Psoriasis hastalığı tırnakta tırnak matriksini, tırnak yatağını ve hiponikyumu etkiler [1]. Psoriasisde olabilecek tırnak bulguları; pitting, sarı renk değişikliği, paronişi, subungal hiperkeratoz, splinter hemoraji, onikoliz, Beau çizgileri, onikoreksis, eritemli lunula, lökonişi, bazen de şiddetli onikodistrofi ve buna bağlı anonişi şeklindedir [99], [102]. Bu bulgular tek tırnakta olabileceği gibi tüm tırnaklar da etkilenebilir, tırnak bulguları tek başına veya kombine şekilde görülebilir. Ancak bu bulguların sayısı arttıkça psoriasis için özgünlüğü artmaktadır [98]. Psoriasis hastalığında en sık görülen tırnak bulgusu pitting (yüksük tırnak) olup, tırnak matriks tutulumuna bağlıdır. Proksimal tırnak matriksi tırnak plağının dorsal yüzünü oluşturduğundan, matriksin tutulmasıyla oradaki parakeratoz odakları pitting olarak görülmektedir. Tırnakta pitting alopesi areata, liken planus ve egzemada da görülebilir. Ancak psoriasis için neredeyse özgün kabul edilen tırnak bulgusu sarı renk değişikliği olarak bilinen yağ damlacığı (somon yaması, salmon lekesi)dır [99]. Psoriasisde el tırnakları ayak tırnaklarından daha sık etkilenir [1]. Psoriasis hastalarında tırnak tutulum olasılığı PsA, ilerleyen yaş ve artan şiddete bağlı olarak artar [99]. Psoriatik tırnak varlığı ise artmış PsA (özellikle distal interfalangeal eklem tutulumu), intergluteal psoriasis ve skalp tutulumu riskine işaret eder [92], [99].

Psoriatik Artrit

Psoriasis hastalarının %25'inde, başka bir yayında %6-42'sinde PsA görülmektedir [103], [104]. PsA eklemler, onları çevreleyen bağlar ve tendonlarda ağrı, şişlik, hassasiyet ve sertlik ile karakterize olup, burada eklemler dışında ligaman (daktilit) ve tendonlar (entesit) da tutulabilir [103], [105]. PsA sıklıkla 30-50

yaşlarında ortaya çıkar, kadın ve erkek eşit sıklıkta etkilenmektedir [103], [104], [105]. Hastalık deri hastalığından sonra (%75), önce (%15) veya deri hastalığı ile eş zamanlı (%10) ortaya çıkabilmek, remisyon ve alevlenmelerle karakterize olmaktadır [105]. Aksiyel tutulum yapabilen, HLAB27 ile kuvvetli ilişkisi olan seronegatif bir spondiloartrittir. PsA'da klinik seyir hafif formdan destrüktif, erozif artropatiye kadar değişebilmektedir [103]. Hastalıkta 5 farklı paternde eklem tutulumu olabilmektedir [1], [103]. Bunlar:

1. Distal interfalangeal eklemlerin artrit
2. Asimetrik mono veya oligoartrit
3. Romatoid artrit benzeri poliartrit
4. Mutilan artrit
5. Aksiyal iskelet tutulumu; spondilit ve sakroileit şeklindedir.

Ancak çoğu hastada artiküler patern zaman içinde değişebilir veya birden fazla eklem tutulum paterni bir arada olabilir [103]. Hastalıkta oligoartrit en sık ilk prezentasyonken, izole distal interfalangeal sinovit ve mutilan artrit nadir görülmekle beraber PsA'e ait en spesifik eklem bulgularını oluşturmaktadır. Eklem hastalığının şiddeti deri hastalığının paterni veya şiddeti ile ilişkili değildir. Ancak bir psoriasis hastasında tırnak tutulum varlığı o hastanın artrit gelişme açısından riskli olduğunu göstermektedir [106]. PsA hastalarında tırnak tutulum sıklığı neredeyse %90'a ulaşmaktadır [107].

2.1.6. Psoriasis ve Komorbiditeler

Psoriasis genel popülasyonda %1-3 oranında görülen immün aracılı mekanizmalarla geliştiği için '*Immune Mediated Inflammatory Disease (IMID)*' olarak tanımlanan, kronik inflamatuvar hastalıklardan birisidir [108]. Son dekatta psoriasis patogenezinin daha iyi anlaşılması ile psoriasis bugün kronik inflamatuvar multisistem hastalıkları içerisine alınmıştır. Psoriasisde komorbiditelerin araştırıldığı çalışmalarda da kronik inflamasyon üzerinde durulmaktadır [109]. Bu komorbiditelerin başında PsA gelir. 5604 psoriasis hastasının katıldığı çalışmada PsA prevalansının hastalık şiddetine bağlı olduğu, hafif-orta şiddette psoriasis hastalığına göre özellikle şiddetli psoriasis olan vakalarda PsA riskinin daha çok arttığı gösterilmiştir [110].

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gastrointestinal sistemin tekrarlayıcı karaktere sahip inflamatuvar hastalıkları olup genel popülasyonda prevalansları %0,1-0,3 arasındadır [108]. Psoriasis hastalarında inflamatuvar barsak hastalığı geliştirme riski bir İsveç çalışmasına göre 2,9 kat artmıştır [111], 8072 inflamatuvar barsak hastasının komorbiditelerini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada da hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna psoriasis riskinin arttığı görülmüştür [112]. Özellikle psoriasis patogenezinde rol alan sitokin olan IL-23'ün Crohn hastalığı ile ilişkisinin gösterilmesi bu birlikteliği daha iyi açıklamaktadır [113].

Psoriasis hastalarında kalp ve damar hastalıkları riski de artmaktadır. 2013 yılında yayımlanan Richard ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde psoriasis hastalarında orta derecede, özellikle miyokard infarktüsü olmak üzere kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı belirtilmiştir [114].

Çeşitli çalışmalarda psoriasis hastalarında lipid anormallikleri gösterilmiştir [115], [116]. Rocha-Pereira ve arkadaşlarının çalışmasında plak psoriasis hastalarında anlamlı derecede yüksek kolesterol, trigliserid, VLDL (Very Low Density Lipoprotein), LDL (Low Density Lipoprotein), ApoA1 (Apolipoprotein A1), ApoB (Apolipoprotein B), lipoprotein(a) ve düşük HDL (High Density Lipoprotein) düzeyleri olduğu görülmüştür [115]. Mallbris ve arkadaşlarının çalışmasında psoriasisli hastalarda hastalığın başlangıcında diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak lipoprotein kompozisyonunun bozuk olabileceği, bu durumun sonradan olmaktan çok genetik olarak belirlendiği vurgulanmaktadır [117].

Çalışmalarda psoriasis hastalarında insülin direncinin arttığı ve tip 2 diyabetes mellitusa eğilim olduğu gösterilmiştir [118], [119]. Boehncke ve arkadaşlarının çalışmasında psoriasis hastalarında metabolik durumun insülin direnci yönüne kaydığı, insülin direncini artıran bir sitokin olan Rezistin'in hastalık şiddeti arttıkça daha çok salgılandığı, artan PAŞİ (Psoriasis Alan Şiddet İndeksi) skorları ile Rezistin düzeyinin de arttığı gösterilmiştir [119].

Metabolik sendrom; obezite, hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü, hipertansiyon, glukoz intoleransı ve insülin direncinin olduğu klinik ve metabolik bozuklukların genel ismidir [109]. Son yıllarda artan obeziteye bağlı tüm dünyada

metabolik sendrom prevalansı giderek artmaktadır. Metabolik sendrom varlığında ise kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve felç geliştirme riskinin arttığı gösterilmiştir [120]. Özellikle uzun süren psoriasis hastalığı varlığında ve ileri yaşta metabolik sendromun daha fazla arttığı gösterilmiştir [121]. Psoriasis hastalarında metabolik sendromun araştırıldığı, 2013 yılında yayınlanan, 41153 psoriasis hastasının incelendiği meta-analize göre psoriasis hastalarında metabolik sendromun psoriasis hastalığı olmayan sağlıklı popülasyona göre daha fazla olduğu görülmüştür. Sonuç olarak psoriasisde metabolik sendrom riski artar, metabolik sendromda da çeşitli önemli hastalık riskleri artmaktadır [122].

Obezite psoriasisle ilgili morbiditenin önemli komponentlerinden biridir. İntraabdominal yağ kitlesi günümüzde inflamasyonu uyaran, glukoz metabolizmasını ve vasküler endotel biyolojisini etkileyen çok sayıda biyoaktif proteini (adipositokin) salgılamak yeteneğinde olan bir endokrin organ olarak kabul edilir. Yağ dokudan salgılanan IL-6, TNF- α , adiponektin, leptin, plazminojen aktivatör inhibitör tip-1 (Plasminogen activator inhibitory type 1, PAI-1) gibi adipositokinlerin her biri inflamasyonda, metabolizma ve endotel hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Psoriasis ve obezitenin inflamasyonda TNF- α ve IL-6 gibi benzer sitokinleri kullanması muhtemelen birine ait inflamasyonun diğerine ait inflamasyonu artırmasına, böylece inflamasyonun potansiyalize olmasına sebep olmaktadır [123].

Psoriasis hastalarında kanser riskinin de sağlıklı kişilere göre arttığı gösterilmiştir. 2013 yılında yayımlanan bir metaanalizde psoriasis hastalarında bazı solid kanserlerin riskinin düşük oranda da olsa arttığı, başta skuamöz hücreli kanser (Squamous cell carcinoma, SCC) olmak üzere melanom dışı deri kanser riskinin ise belirgin derecede arttığı gösterilmiştir [124].

Sonuç olarak; psoriasis hastaları mutlaka hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite, kardiyovasküler hastalıklar yönünden değerlendirilmeli ve gerekirse tedavi edilmelidir. Hastalara düşük kalorili diyet, kilo kaybı, fiziksel aktivitenin artırılması, alkol ve sigara alımının kısıtlanması gibi önerilerde bulunulmalıdır [122].

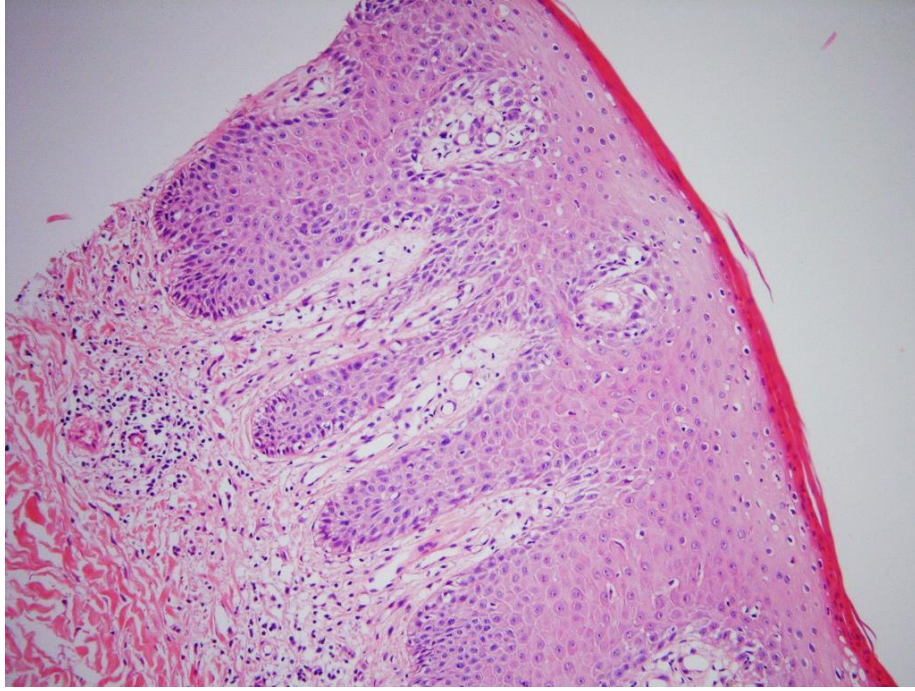
2.1.7. Histopatoloji

Psoriasis lezyonlarında histopatolojik özellikler lezyonun yaşına göre farklılıklar gösterse de genellikle ortak olan bazı temel özellikler vardır. Psoriazise özgül histopatolojik bulgular epidermiste olup üst dermiste nonspesifik inflamatuvar değişiklikler bulunmaktadır. Tam gelişmiş bir guttat lezyon veya büyüyen psoriatik plağın kenarı ‘aktif lezyon’ olarak isimlendirilmekte olup aktif lezyondaki histopatolojik bulgular psoriasis için tanı koydurucudur. Aktif psoriatik lezyonda gözlenen histopatolojik değişiklikler; rete çıkıntılarında düzenli uzama (akantoz, Resim 2.6.), stratum korneumda çekirdeklerini kaybetmemiş keratinositlerin bulunması (parakeratoz), granüler tabakanın incilmesi veya kaybolması (hipogranüloz), stratum korneum veya hemen altında yerleşen parakeratoz alanı içerisinde nötrofil kümelerince oluşturulan epidermal mikroabseler (Munro mikroabseleri, Resim 2.7.), stratum spinosumda süngerimsi boşluklar içerisine yerleşen nötrofiller tarafından oluşturulan Kogoj püstülleri olarak sıralanabilir. Dermiste kapillerler sayıca ve uzunluk olarak artmış olup kıvrımlı bir görünümüleri vardır. Epidermis değişik oranda spongiyotiktir [1]. İleri evre psoriasis lezyonu; düzenli akantoz (stratum spinosumda kalınlaşma), retelerde düzenli uzama ve suprapapiller incelme ile tariflenen epidermal ‘psoriaziform hiperplazi’ ile karakterizedir. Burada mitotik aktivite artmıştır. Granüler tabaka kaybıyla parakeratoz sütunları zamanla birleşme eğilimine girer. Dermal hücre infiltrasyonu erken dönem lezyonlarına göre daha belirgin olup bu infiltrasyon T lenfosit, langerhans hücresi ve nadir nötrofil içerir. Belirgin akantozun yanında intra-epidermal ve intra-korneal nötrofilik infiltrasyonun çoğunlukla psoriasis ileri dönemlerinde izlendiği akıldan çıkarılmamalıdır [125].

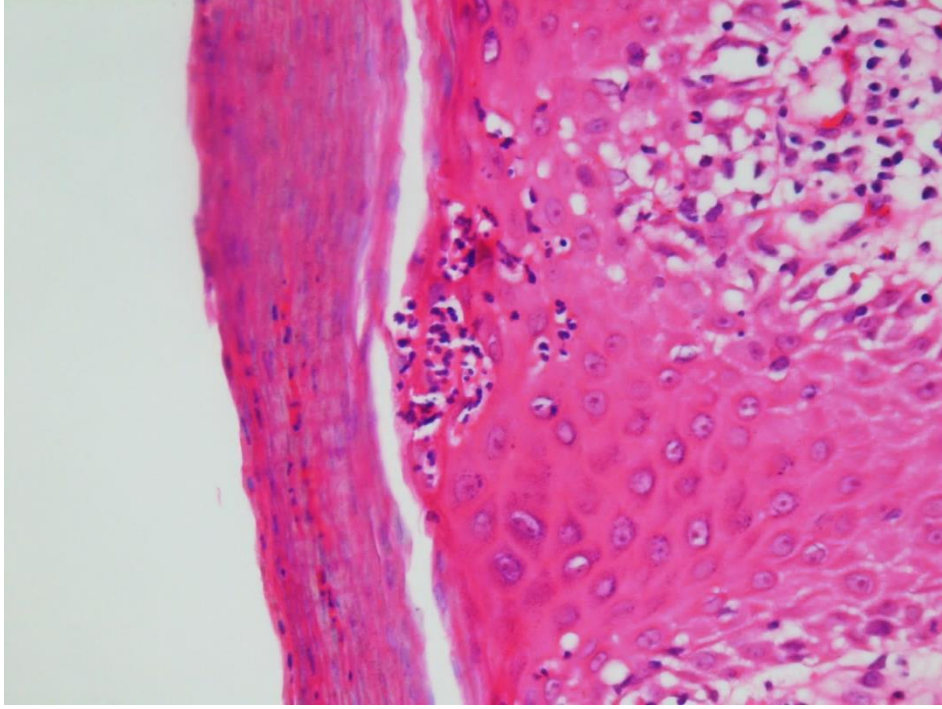
Püstüler psoriasisde başlıca özellik nötrofil birikimidir. Kogoj’un spongiyoform püstülleri ve munro mikroabseleri püstüler psoriasisde abartılı olarak görülmektedir. Akut erüptif guttat lezyonlarda mast hücre degranülasyonu mutlak bir özelliktir [1].

Tanıda zorluğa neden olan önemli bir nokta guttat psoriasis, erken dönem psoriasis ve eritrodermik formların yanında; el, ayak ve genital bölgelere ait lezyonların histopatolojik incelemesinde spongiyozun gözlenebilmesidir (spongiyotik

psoriazis) [126]. Bu durumda spongiyotik dermatit paterni gösteren dermatozlarla psoriazis ayırıcı tanısında; papiller dermiste yumaklaşma gösteren konjesyone damarların gözlenmesi psoriazis lehine önemli bir ipucu olmaktadır. Sonuç olarak psoriaziform dermatitlerin prototipi olan psoriazisin önemli tanısal ipuçları; birleşik yatay parakeratoz, stratum korneumda nötrofilik topluluklar ve papiller dermiste epidermal bazal membrana neredeyse temas halinde yaklaşan, genişleme ve yumaklaşma gösteren kapiller dilatasyondur [125].



Resim 2.6. Psoriazis histopatolojisinin temel özellikleri; rete çıkıntılarında düzenli uzama (akantoz), dermal kapillerlerin kıvrımlı bir görünüm alması, suprapapiller genişleme. HÜTF Dermatoloji arşivinden.



Resim 2.7. Munro mikroabsesi, HÜTF Dermatoloji arşivinden.

2.1.8. Tedavi

Psoriasis, kronik, tedavisi olmayan primer olarak deriyi tutan, ancak başta eklemler olmak üzere birçok organ ve sistemi etkileyen sistemik bir hastalıktır [3]. Hastalığın tedavisi için topikal ve sistemik tedavi seçenekleri mevcuttur. Psoriasisın uzun süreli tedavisi özel tedavilerin potansiyel yan etkileri kadar, hastanın hastalık şiddetiyle ilgili algısı ve hastalığın yaygınlığı göz önünde bulundurularak kişiye özgü olarak belirlenmelidir [1]. Bu nedenle hastaya tedavi vermeden önce hastalığın yaygınlığı ve hastalığa ait tutulum bölgeleri; hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları, kullandığı diğer ilaçlar, daha önce aldığı tedaviler göz önünde bulundurularak tedavi verilmelidir. Psoriasis hastalığının tedavi seçenekleri temelde topikal tedavi, fototerapi ve sistemik tedaviler olarak 3 grupta incelenebilir.

Topikal Tedaviler

Son yıllarda psoriasis patogenezindeki gelişmelere bağlı yeni tedavi edici ajanların bulunmasına rağmen topikal tedaviler psoriasis hastalarının tedavisinde halen vazgeçilmez ajanlardır [127]. Bu durumun önemli bir nedeni psoriasis

hastalarının büyük bir bölümü olan yaklaşık %80'inin hafif-orta şiddette hastalığa sahip olması ve bu hasta grubunun büyük bir kısmında tek başına topikal tedavilerin yeterli olabilmesidir [128]. Sistemik tedavi ihtiyacı olan geri kalan hasta grubunda ise topikal tedaviler sistemik tedavilerin tamamlayıcısı olarak kullanılmaktadır. Bir diğer neden de psoriasis hastalarında sistemik tedavi alan hastalar da dahil olmak üzere tam remisyon elde etmek nadir bir durum olduğundan uzun süreli ve güvenilir tedavi seçeneği olan topikal tedavilere her zaman ihtiyaç olmasıdır [129].

Kortikosteroidler

1950'lerin başında kullanılmaya başladığından beri topikal kortikosteroidler psoriasis hastalarının tedavisindeki en temel ilaçlar olma özelliklerini hala korumaktadır [1]. Psoriasisdeki etki mekanizmaları bu ilaçların antiinflamatuvar, antiproliferatif, immünsüpresif ve vazokonstriktif özelliklerine bağlıdır [128]. Topikal kortikosteroidlerin potensi vazokonstriksiyona yol açma kapasitelerine göre belirlenmektedir [130]. Yüz ve kıvrım bölgelerinde, infant hastalarda düşük-orta potensli topikal kortikosteroidler tercih edilirken, diğer bölgelerde ve erişkin hastalarda yüksek potense sahip olanlar kullanılmaktadır. Geniş bir sistematik derlemede hafif ve orta potent topikal steroidlere göre potent ve yüksek potent topikal kortikosteroidlerin psoriasis hastalığının tedavisinde daha etkili oldukları gösterilmiştir [131]. Topikal kortikosteroidler deriye uygulanmalarının ardından hücre içi kortikosteroid reseptörlerine bağlanıp başta proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genler olmak üzere birçok geni inhibe etmektedir. Kısa süreli kullanımda topikal kortikosteroidler güvenli ilaçlar olmalarına rağmen uzun dönem kullanımda lokal kutanöz yan etkiler oldukça sık olmaktadır. Bunlar; atrofi, akneiform döküntü, rozase, perioral dermatit, hipertrikoz, telenjektazi/purpura/stria oluşumu, hipopigmentasyon, deri enfeksiyonlarında şiddetlenme, yara iyileşmesinde gecikme ve nadiren de alerjik kontakt dermatit gelişimidir [128]. Bu tip yan etkiler özellikle yüz, genital bölge, intertrijinöz bölge, boyun gibi steroide daha duyarlı alanlara topikal kortikosteroid uygulaması yapılmasıyla oluşabilmektedir [127], [132]. İnfant ve çocuk hastalar hem lokal, hem sistemik yan etkilerin gelişimi açısından erişkin hastalara göre daha fazla risk altındadır [127]. Nadir de olsa lokal olarak uygulanan topikal kortikosteroidlerin özellikle güçlü veya çok güçlü potense sahip olanların, geniş vücut alanlarına uzun süreli ya da oklüzyon altında uygulanması sonucunda özellikle infant ve çocuklar

hastalarda sistemik yan etkiler görülebilmektedir [127], [132], [133]. Bunlar; Cushing sendromu, femur başı nekrozu, katarakt/glokom gelişimi ve hipotalamo-pitüiter aksın baskılanması şeklindedir [128]. Topikal kortikosteroidler diğer topikal tedavilerle örneğin; topikal antralin, tazaroten, salisilik asit ve vitamin D türevleri ile kombine edilebilmektedir; bu şekilde kullanımla topikal kortikosteroid kullanımına bağlı yan etkiler azaltılabilmekte, tedavi etkinliği artabilmektedir [127], [134]. Topikal kortikosteroidler psoriasis hastalığının tedavisinde PUVA (Psöralen ve ultraviyole A), dar band UVB (Ultraviyole B) gibi fototerapi rejimleriyle, asitretin gibi sistemik tedavilerle de kombine edilebilmektedir [127]. Topikal kortikosteroidlerin tümü gebelik kategorisine göre kategori C içinde değerlendirilmekte, ancak emzirme dönemindeki güvenilirlikleri tam olarak bilinmemektedir [128].

Katran

Formülasyonlarına göre farklı sınıflara ayrılan katran (kömür, ardıç, huş ağacı) psoriasis hastalığının tedavisinde ilk olarak 1925 yılında Goeckerman tarafından uygulanmıştır [127]. Katranın UV ışınlarının etkisini artırıcı etkisiyle katranı topikal olarak uygulayan kişilerin UVB ışınlarına maruz bırakılması Goeckerman yöntemi olarak bilinir ve bu teknik etkili bir yöntem olarak yıllar boyunca başarıyla uygulanmıştır [127], [135]. Katranın kullanıldığı tedavilerde en sık kömür katranı kullanılmakta ve bu da kömürün benzol, naftalin, fenol gibi farklı maddelerle distilasyonu ile elde edilmektedir [127]. Etki mekanizması tam bilinmese de DNA (Deoksiribonükleik asit) sentezini azaltarak keratinositlerdeki mitozu, anjiogenezi ve inflamasyonu azalttığı, antiseptik ve antipruritik etkilere sahip olduğu düşünülmektedir [1], [127]. Yağda erir, böbrekte metabolize edilir ve böbrek yoluyla atılır [136], farklı konsantrasyonlarda kullanılabilir olup deriye sürüldükten sonra hızla emilmekte ve deriden temizlendikten sonra da etkisini bir süre devam ettirebilmektedir [127]. Bu da katranı diğer topikal tedaviler ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası remisyon süresinin daha uzun sürmesi ile ayırt ettirir [137]. Ancak kötü kokusu, boyayıcı özelliği, mutajenik olması ve tedavi yanıtının yavaş olması dezavantajlarıdır [127], [136], mutajen olması nedeniyle gebe ve emziren kadınlarda kullanımını kontrendikedir [1]. Katranın topikal uygulanmasına bağlı kanser gelişimi bildirilmemiş olsa da özellikle içerisinde bulundurduğu fenol ve benzopiren gibi moleküller hücre içi proteinlere bağlanarak üriner sistem kanserlerine yol açtığı

düşünülmektedir [136]. En sık yan etkisi ise folikülit, irritasyon ve fotosensitivitedir [127].

Antralin

1916'dan beri psoriasis hastalığının tedavisinde kullanılan antralin (=ditranol, signolin) irritasyon ve boyayıcı etkisiyle yerini günümüzde diğer tedavi ajanlarına bırakmıştır [1], [127], [132]. 1980'lere kadar Avrupa'da psoriasis hastalarının tedavisi için en çok kullanılan ajan olmuştur [136]. Antralin etkisini epidermal büyüme faktör reseptörlerini bloke ederek ve keratinositlerdeki TNF- α sekresyonunu azaltarak antiproliferatif olarak göstermekte; ayrıca nötrofil göçünü ve monositlerden IL-6, IL-8 salınımını baskılamakta [127], mitokondri üzerindeki direk etkisiyle keratinosit diferansiyasyonunu normale getirmektedir [128]. En sık %0,5-3 konsantrasyonlarında kullanılmaktadır. Antralin psoriasis plaklarına sürüldükten sonra 10 dakika ile başlanıp giderek artan sürelerde en fazla 30 dakikaya çıkılarak bekletilmektedir [127]. Antralinle tedavide klasik olarak %0,1 konsantrasyonda, günde 2 kez sürülerek tedaviye başlanması önerilmektedir. İritasyon olmadıysa ilaç konsantrasyonu hastanın ilacı tolere edebildiği doza kadar artırılmaktadır. Gözle görülebilir etkinlik 2-3 haftada gözlenirken, tedavi süresi 4-6 haftaya uzatılabilir [136]. Uygulama süresi sonunda sabun kullanılmadan tedavi uygulanan bölgeler soğuk su ile yıkanmalıdır [127], [132]. En sık yan etkisi uygulama yerinde ve komşuluğundaki normal deride görülebilen eritem, yanma ve vücut bölgelerinin, kıyafetlerin boyanmasıdır [136]. Püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasis hastalarında, göz çevresine, mukozalara komşu plaklarda ve stabil olmayan psoriasis plaklarının ilerleme fazında antralin kullanımı kontrendikedir [1], [136]. Gebelik kategorisi C olup, gebelerde vücudun %30'undan fazla alana sürülmemeli ve emzirme döneminde meme üzerine uygulanmamalıdır [136].

Topikal Retinoidler

1997 yılından beri topikal retinoidler psoriasis hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır [127]. Tazaroten potent 3. jenerasyon bir retinoid olup kutanöz esterazlar yardımıyla deride retinoik aside dönüşür ve retinoik asit reseptör beta ve gamaya bağlanmaktadır [136]. Tazarotenin antiinflamatuvar, antiproliferatif ve keratinositlerdeki anormal farklılaşmayı baskılama gibi etkileri vardır [1], [136].

Tazarotenin ülkemizde ticari preparatı olmayıp yurt dışında krem ve jel formunda ve %0,05 ve %0,1'lik konsantrasyonlarda bulunmaktadır [127]. Tazaroten kullanımına bağlı oluşabilecek irritasyon yan etkisi riski nedeniyle tedaviye %0,05 konsantrasyonlarında başlanmalıdır [136]. Topikal kortikosteroidlere bağlı yan etkiler olan atrofi, taşıflaksi ve rebound gibi yan etkiler topikal tazaroten kullanımında görülmemektedir [132]. Fakat tazaroten kullanımının sınırlayıcı yan etkileri ise irritasyon, yanma, kaşıntı, soyulma, kuruluk ve eritemdir [127]. Retinoid dermatiti adı verilen bu yan etkileri ortadan kaldırmak için topikal tazarotenin topikal kortikosteroidlerle kombine kullanımı ve başlangıçta düşük konsantrasyonlarda tedaviye başlayıp eğer irritasyon yoksa konsantrasyonun artırılması, kısa temas şeklinde kullanılması şeklinde öneriler mevcuttur [127], [132]. Kombinasyon tedavilerinde topikal kortikosteroidler gündüz, topikal tazaroten ise gece kullanılmalıdır [136]. Yine kombinasyon tedavilerinde topikal retinoidlerin topikal mometazon furoat ile kombine edilmesinin uygun bir seçenek olduğu düşünülmektedir [138]. Tazarotenle kombine edilen bir diğer tedavi de fototerapidir, tazaroten birlikte kullanıldığında UVB ve UVA'nın etkilerini artırmaktadır [127].

Tazarotenin gebelik kategorisi X olup, eritrodermik ve püstüler psoriasis hastalarında, intertrijinöz bölgelere, yüze, vücudun %10'undan daha geniş alanlara ve stabil olmayan plak psoriasis ilerleme fazında kullanılması önerilmemektedir [1], [127], [136].

Vitamin D Analogları

1990 yıllarından itibaren kullanılan bir ajan olan kalsipotriol (kalsipotrien) vitamin D3 analogu olup hafif-orta şiddette psoriasis hastalığının idame tedavisinde son derece güvenilir ve etkin bir ajandır [129], [128]. Psoriasis hastalığının tedavisinde kullanılan diğer vitamin D türevleri ülkemizde olmayıp bunlar takalsitol, kalsitriol ve çalışmaları halen devam eden maksakalsitol ve bekokalsidioldur [128]. Vitamin D türevlerinin psoriasisdeki etkileri keratinosit proliferasyonunu inhibe etmeleri, keratinosit farklılaşmasını uyarmaları, T hücreleri, langerhans hücreleri ve monositler üzerinde immünmodülatör etkilere sahip olmaları, psoriatik lezyonlarda IL-8 gibi inflamatuvar sitokinleri inhibe ederken IL-4, IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu uyarmaları şeklindedir [128], [136]. Transglutaminaz enziminin bir tipi

(TGase K, Transglutaminase K) keratinositlerin terminal diferansiyasyonunda kritik bir basamak olan kornifiye zarf oluşumunda rol oynamakta olup topikal D vitaminleri bu enzimi uyararak da etkili olmaktadır [1]. Kombinasyon tedavileri şeklinde vitamin D analogları topikal kortikosteroidlerle, PUVA ve UVB ile kullanılabilir. Özellikle topikal kortikosteroidlerle kombine kullanım rejimi bu ajanların tek başına kullanımlarına göre psoriasis hastalarının tedavisinde daha üstün olmaktadır [139]. Vitamin D türevlerine bağlı en sık görülen yan etki özellikle yüz ve fleksural alanlar gibi bölgelerde görülen yanma, kaşıntı, ödem, kuruluk, eritem gibi irritasyona bağlı yan etkilerdir [136], [128]. En fazla iritan vitamin D türevi kalsipotriyol, en az iritan ise takalsitol olmaktadır. Vitamin D analoglarında kullanılacak maksimum miktarın üzerine çıkılırsa veya uzun dönem kullanımda artmış intestinal kalsiyum absorpsiyonu, kemik rezorpsiyonu, böbrekte ürik asit taşları ve hatta böbrek yetmezliği, altta yatan böbrek hastalığı olanlarda hiperkalsemi, paratiroid hormon supresyonu görülebilmektedir [136]. Vitamin D analoglarının gebelik kategorisi C olup anne sütüne geçişi ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Mevcut çalışmalara gebe ve emziren kadınlar dahil edilmemiştir [128].

Kalsinörin İnhibitörleri

Kalsinörin inhibitörlerinden topikal takrolimus ve pimekrolimusun psoriasis hastalarında etkili olduğu bilinmektedir [128]. 1998'de pimekrolimusun [140], 1999'da da takrolimusun [141] oklüzyon altında uygulanması şartında psoriasis hastalarında etkili oldukları gösterilmiş olup, oklüzyon altında uygulama yapılmadığı takdirde bu ajanların psoriasis hastalığının tedavisinde etkisiz oldukları gösterilmiştir [142]. Takrolimus ve pimekrolimus etkilerini sitoplazmik bir enzim olan kalsinörin fosfatazı inhibe ederek gösterirler. Böylece T hücrelerinde bu enzimin inhibisyonu ile psoriasis patogenezinde son derece önemli sitokinler olan IL-2, TNF- α , IFN- γ düzeyleri azalır [136]. Kalsinörin inhibitörlerinin gücü klas II topikal kortikosteroidler ile benzer olmakla beraber, kortikosteroidlerle kalsinörin inhibitörlerini karşılaştıran çalışmalarda kalsinörin inhibitörlerinin psoriasis hastalarına ait plakları iyileştirme hızı ve yüzdesi düşük bulunmuş olup, kortikosteroidler kadar psoriasis hastalığında etkili olmamakla beraber onların yan etkilerine sahip olmadıkları için özellikle de yüz ve kıvrım bölgelerinde kullanımları uygun olmaktadır [136], [143]. Kalsinörin inhibitörlerine bağlı en sık görülen yan etki uygulama alanındaki yanma ve kaşıntı

hissi olup yan etkiler genelde tedavi başlangıcında belirgin olup ilacın kullanımıyla birlikte zamanla azalmaktadır [136]. Yanma ve kaşıntı hissi takrolimus kullanımında pimekrolimustan daha fazla görülmektedir [128]. Bunun dışında uygulama alanında T hücre fonksiyonlarının inhibe olmasına bağlı bakteriyel ve viral enfeksiyonlara yatkınlığı artırması, UV ile birlikte kullanıldığında hayvanlarda epitelyal tümör gelişim riskini artırması kalsinörin inhibitörlerinin diğer bilinen yan etkileridir [136]. Her iki ajanın da gebelik kategorisi C olup, süte geçebildikleri için emziren annelerde kullanımları önerilmemektedir [128].

Salisilik Asit

Salisilik asit keratolitik etkiye sahip, keratinosit-keratinosit bağlanmasını azaltan, stratum korneumun pH (power of hydrogene) 'sını azaltarak skuamlanmayı azaltan, psoriatik plak yumuşamasını sağlayan bir ajandır [128], [134]. Özellikle kalın skuamlı psoriazis plaklarında ve palmoplantar psoriazis hastalarında etkili olmaktadır [127]. Salisilik asit topikal steroidlerle ve takrolimus ile birlikte kullanıldığında bu ilaçların penetrasyonunu artırarak tedavinin etkinliğini artırmaktadır. Sistemik toksisite riski nedeniyle topikal salisilik asit preparatları oral salisilatlarla bir arada kullanılmamalıdır. Özellikle çocuk hastalarda ve geniş alan kaplayan lezyonlara salisilik asit kullanımı salisizme yol açabilmektedir. Salisilik asit, filtre edici etkisinden dolayı UVB fototerapisinden önce kullanıldığında fototerapinin etkinliğini azaltmakta, bu nedenle fototerapi öncesinde kullanımı uygun olmamaktadır. Kalsipotriyolün etkisini inaktive ettiği için de kalsipotriyol ile kombinasyonu önerilmemektedir. Gebelikte lokalize psoriazis hastalığının kontrolünde salisilik asit preparatları kullanılabilir [128].

Yeni Topikal Tedavi Ajanları

JAK (Janus Kinase) İnhibitörleri

Psoriazis patogeneğinde suçlanan IL-12, IL-23 ve IFN- γ sitokinlerine ait sinyaller hücre içine iletilmek için JAK/STAT yolunu kullanmaktadır [144]. JAK1 ve JAK2'nin inhibitörü olan INCB018424 molekülünün topikal olarak uygulanmasının psoriazis hastalarında güvenli, iyi tolere edilebilir bir tedavi seçeneği olabileceği ön çalışmalarda gösterilmiştir [127], [144].

VEGF İnhibitörleri

Anjiogenez psoriasisde önemli bir özelliktir. VEGF de psoriasis hastalığının patogenezinde yer alan önemli bir molekül olup psoriasis hastalarında VEGF reseptörlerinin, VEGF düzeylerinin psoriatik lezyonda ve psoriasis hasta serumunda arttığı gösterilmiştir [145], [146], [147]. Bu amaçla topikal bir ürün olarak geliştirilen NVP-BAW2881 adlı VEGF reseptör inhibitörü psoriasis hastalarının tedavisinde umut vadetmektedir [148].

Sistemik Tedaviler

Metotreksat

Metotreksat folik asitin yapısal analogu olup kompetitif olarak dihidrofolat redüktaz [149], timidilat sentaz [150], metilentetrahidrofolat (MTHF) enzimlerini [149] inhibe etmektedir. Böylece timidin, pürin, metionin sentezi, dolayısıyla da DNA ve poliamin sentezi engellenmekte [149], [151], epidermal hücre proliferasyonu baskılanmaktadır [151]. Metotreksat aminoimidazol-karboksamid-ribonükleozit (Aminoimidazole-carboxamide-ribonucleoside, AICAR) transformilaz enzimini inhibe ederek antiinflamatuvar özellikler de göstermektedir [149], [151]. AICAR ve metabolitlerinin birikimi adenozin deaminaz enzimini inhibe ederek adenozin seviyesinin yükselmesine sebep olur. Adenozin bir pürin nükleozidi olup endojen antiinflamatuvar özelliklere sahiptir [151]. Metotreksatın T lenfositler üzerinde de etkileri olup metotreksat; antijen ile uyarılmış T lenfosit proliferasyonunu azaltmakta, hatta düşük doz metotreksatın aktive olmuş T hücrelerinde klonal delesyona ve apoptoza sebep olduğu gösterilmiştir [152]. Sonuç olarak metotreksat; antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünmodulatör etkilere sahiptir.

Metotreksat psoriasis hastalarının tedavisinde oral veya parenteral yolla (intramüsküler veya subkutan) haftada 1 gün olarak uygulanmaktadır [151]. Oral uygulamada başka bir uygulama şeması da üçe bölünmüş dozlarda 12 saatte bir haftada 3 kez ilaç verilmesi şeklindedir [153]. Bugün için psoriasis hastalığında önerilen tedavi dozu 7,5-25 mg (miligram)/hafta şeklinde olup, önerilen maksimum haftalık dozu 25 mg'dır [154], [155]. Metotreksat kullanımına bağlı maksimal miyelosupresyonun 7-10 günlerde ortaya çıkması nedeniyle laboratuvar testlerinin 7 gün sonra tekrarlanması

gerekmektedir [153]. Bu süreçte metotreksat başlandıktan 48 saat sonra 5mg/gün 1-3 gün boyunca folik asit replasmanı yapılmalıdır [155]. Metotreksat yavaş etkili bir ilaç olduğu için yanıtın çıkması 4-8 haftayı alabilmektedir. Her hastaya göre doz şeması ayarlanmakta ve remisyon sağlandıktan sonra en düşük etkin metotreksat dozunda hasta takip edilerek tedavi uzun süre devam ettirilebilmektedir [150].

Metotreksatın psoriasis hastalarında etkinliğini gösteren çeşitli yayınlar mevcut olup özellikle kronik plak, püstüler, eritrodermik, ağır tırnak psoriasis, PsA ve topikal tedavi, retinoidler veya fotokemoterapiye yanıt vermeyen psoriasis hastalarında metotreksat ile tedavi endikasyonu bulunmaktadır [1], [156].

Metotreksatın psoriasis hastalığının tedavisinde PUVA veya UVB [157] fototerapisi, siklosporin [158], düşük doz asitretin [159] ile kombine edilerek de kullanılabilir.

Metotreksat tedavisi planlanan tüm hastalara tedavi öncesi değerlendirmede öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testi, tam idrar tahlili, karaciğer fonksiyon testi, HAV (Hepatit A virüsü), HBV (Hepatit B virüsü), HCV (Hepatit C virüsü) serolojisi, daha önce akciğer hastalığı olanlarda veya semptomu olanlarda akciğer grafisi, karaciğer hastalığı öyküsü varsa karaciğer biyopsisi yapılması, doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi yapılması önerilmektedir [1]. Metotreksat kullanımı sırasında hastalarda 1. ayda haftada bir, 2. ve 3. ayda her 4 haftada bir, 4. aydan sonra her 2-3 ayda bir tam kan sayımı, karaciğer enzimleri ve serum kreatinin düzeyine bakılmalıdır. Metotreksat dozu ≥ 15 mg/hafta şeklinde ise hastaya yılda bir karaciğer USG (Ultrasonografi) yapılmalıdır. Son yıllarda yüksek çözünürlüklü USG ve prokollajen 3'ün aminoterminal peptit (N-terminal peptide of type III procollagen, PIINP) düzeyleri karaciğer fibrozisi için belirteç olarak kullanılmakta olup, yüksek doz metotreksat tedavisi planlanan hastalarda PIINP düzeylerindeki ham değerlerden ziyade ortaya çıkan artışlar hasarın göstergesi olabileceğinden, uzun dönem tedavi kullanılması planlanan hastalarda bu molekülün başlangıç, ilk 3 yıl her 3 ayda bir, daha sonra yılda bir serum düzeylerine bakılması önerilmektedir [160]. Kümülatif metotreksat dozu 1,5 gramdan yüksek olan hastalarda karaciğer biyopsisi önerilmektedir [153]. Fakat son yayınlarda 1-1,5 gram kümülatif metotreksat dozu ile karaciğer sirozu ve fibrozis riskinin düşük olduğu, karaciğer

toksisitesi açısından risk faktörleri olmayan kişilerde metotreksat kümülatif dozu 3,5-4 grama ulaştığında hastaya karaciğer biyopsisi yapılabileceği veya karaciğer biyopsisi yapmadan hastanın monitorize edilebileceği ya da alternatif bir tedaviye geçilebileceği belirtilmektedir [161], [162]. Hatta başka bir yayında karaciğer biyopsisinin komplikasyon oranının %4 olduğu düşünüldüğünde, kümülatif doz 4 gr olduğunda ilerlemiş fibrozis riskinin <%2,6 olduğu düşünüldüğünde, kümülatif doz 5 grama ulaştığında karaciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir [163]. Karaciğer toksisitesi açısından risk faktörleri olan kişilerde ise öncelikle diğer sistemik ajanların kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi veya başlangıçta karaciğer biyopsisi yapılması ve kümülatif doz 1-1,5 g olunca biyopsinin tekrarlanması önerilmektedir [150], [164].

Metotreksat kullanımına bağlı sık; fakat minör olan yan etkiler bulantı, kusma, anoreksi, karın ağrısı, halsizlik olup bu yan etkiler doz bağımlı ve metotreksatın intramüsküler veya subkutan kullanılması, ilaç dozunun bölünerek hastaya verilmesi, ilaçla beraber folat desteği alımı, ilacın yiyeceklerle birlikte veya yatarken alınması, ilaç öncesi antiemetik kullanımı ile azaltılabilmektedir. Metotreksata bağlı majör yan etkiler ise miyelosupresyon, pulmoner fibrozis ve hepatotoksisitedir [162]. Karaciğer toksisitesi metotreksat kullanımını en çok sınırlandıran yan etki olup [150] uzun dönem metotreksat kullanımı ile karaciğerde fibrozis oluşumu ve siroz önemli bir yan etkidir [151]. Pulmoner fibrozis nadir görülen ancak ciddi olabilen bir yan etkidir [160]. Metotreksat kullanan erkek ve kadın hastalarda ilaç kesildikten 3 ay sonrasında kadar kontrasepsiyon önerilmelidir [150]. Çocuk hastalarda düşük doz metotreksat kullanımı tolere edilebilmektedir [151]. Yaşlı hastalarda ise böbrek atılım kapasitesinin azalmasına bağlı düşük dozdan ilaç başlanılıp yan etkiler izlenerek doz artımı yapılmalıdır [150].

Siklosporin

Siklosporin kalsinörin inhibitörü ailesine ait bir immünsüpresan peptittir [160]. Ön ilaç gibi davranır, sitoplazmik reseptör siklofiline bağlanıncaya kadar inaktiftir [149]. Siklosporin T hücrelerinin sitoplazmasına girer, burada siklofiline bağlanır ve siklosporin-siklofilin kompleksi kalsinörin fosfatazı inhibe etmektedir [165], böylece T lenfositlerde azalmış IL-2, IFN- γ gibi sitokin üretimi olmakta ve T hücre aktivasyonu baskılanmaktadır [165]. Siklosporin keratinosit proliferasyonunu da

baskılamakta [166], DH'leri etkilemekte, Th17 yolağına ait genleri baskılamakta, TNF- α , iNOS seviyesini azaltmakta, IL-23p19, IL-17, IL-22 sitokinlerinin ve anjiogenezde görevli VEGF düzeylerini azaltmaktadır. Böylece endotel üzerinde VEGF'nin koruyucu özellikleri azalmakta olup bu durum siklosporine bağılı endotel hücre ve sonuçta damar hasarı mekanizmasını açıklamaktadır [167], [168].

Psoriasis hastalığının tedavisinde önerilen başlangıç siklosporin dozu 2,5-3 mg/kg(kilogram)/gündür. Tedaviye başladıktan sonraki 4-6 hafta içinde yeterli etkinlik sağlanamazsa siklosporin dozu maksimum ayda bir 0,5 mg/kg olmak üzere 5 mg/kg/güne kadar artırılabilir. Psoriasisde önerilen maksimum siklosporin dozu 5 mg/kg/gündür [162]. 5 mg/kg/gün siklosporin dozunda 3 ay tedavi sonrası istenilen yanıt düzeyine ulaşılamazsa ilaç kesilmelidir. 5 mg/kg/gün siklosporin dozunda 3 ay tedavi sonrası istenilen yanıtı ulaşırsa doz 2 haftada bir 0,5-1 mg/kg/gün şeklinde düşölüp hastalığı kontrol edecek en düşük doza kadar inilmelidir. Siklosporin ile hastaların tedavisinde en çok önerilen kullanım şekli aralıklı kısa süreli (12-16 hafta) kullanımdır. İstenilen iyileşmeye ulaşılan kadar siklosporin kullanılır, ulaşıldığında da ilaç kesilir [169]. İlacın aralıksız kullanılacağı en fazla süre bazı yayınlarda 2 yıla kadar uzatılmıştır [170]. Amerika rehberlerine göre maksimum siklosporin ile tedavi süresi 1 yıl olmalı ve aralıklı tedavi aralıksız tedaviye tercih edilmelidir [169].

Siklosporin tedavisine başlamadan önce hastalarda öykü, fizik muayene ile kontrendikasyonlar dışlanmalı; tüm hastalara tam kan sayımı, serum kreatinin, kan üre düzeyi, lipid profili, karaciğer fonksiyon testi, ürik asit düzeyi, serum magnezyum ve elektrolit düzeylerine bakılmalı, tam idrar tahlili istenmeli, arteryel tansiyon ölçülmeli, doğurganlık çağındaki kadınlara ek olarak gebelik testi yapılmalıdır. Siklosporinle tedavi süresince ilaç başlandıktan 2 hafta sonra tam kan sayımı yapılmalı, karaciğer enzimi, elektrolit ve serum kreatinin düzeylerine bakılmalıdır. Siklosporinle tedavide başlangıç ve 2 hafta sonrasında ölçülen serum kreatinin değerlerinde başlangıca göre %30 ve üzeri yükseklik varsa hastaya bol sıvı tüketimi önerilmeli, yükselme %30-50 arasında ise siklosporin dozu %25 düşürölüp 30 gün sonra hastada serum kreatinin düzeyine yeniden bakılmalıdır, hala %30'dan fazla kreatinin yükselmesi devam ediyorsa tedavi sonlandırılmalıdır. Siklosporinle tedavide başlangıç ve 2 hafta

sonrasında ölçülen serum kreatinin değerlerinde başlangıca göre %50'den fazla yükselme varsa siklosporin dozu %50 azaltılmalı ve 1 ay sonra serum kreatinin düzeyi kontrol edilmeli; 1 ay sonraki kreatinin değerlerinde başlangıca göre %30'luk artış devam ediyorsa tedavi kesilmelidir. Siklosporin ile tedavi süresince hastalarda; başlangıçta, 2 ve 4. haftalarda, sonrasında aylık tam kan sayımı yapılmalı, karaciğer enzim, elektrolit serum kreatinin ve ürik asit, düzeylerine bakılmalıdır. Açlık lipid düzeylerine ise tedavi başında, 1 ay sonra ve 3 ay sonrasında bakılmalıdır. Serum magnezyum düzeylerine ise hastada kas krampları varsa bakılması önerilmektedir [160]. Siklosporin ile tedavi boyunca hastalarda arteriyel tansiyon da takip edilmeli, eğer sistolik kan basıncı (SKB)>139 mmHg (milimetre civa) ve/veya diyastolik kan basıncı (DKB)>89 mmHg ise siklosporin dozu %50'ye kadar azaltılmalı ve/veya hastaya uygun bir antihipertansif ajan eklenmelidir (kalsiyum kanal blokeri gibi) [170].

Siklosporin tedavisi için majör kontrendikasyonlar; hastada mevcut olan böbrek disfonksiyonu, kontrol altına alınamayan arteriyel hipertansiyon, kontrol altına alınamayan enfeksiyon, geçmişte veya halen malignite hikayesi bulunması (bazal hücreli karsinom hariç) dir [160].

Siklosporin kullanıma bağlı hastalarda oluşabilecek en önemli yan etkiler nefrotoksisite, hipertansiyon ve kanser gelişimidir [149]. Diğer yan etkiler hiperürisemi, hiperkalsemi, hipomagnezemi, hiperglisemi, hiperbilirubinemi, hiperlipidemi, bulantı, diyare gibi gastrointestinal sistem belirtileri, hipertrikoz, eklem ağrısı, bacak krampları, baş ağrısı, tremor, parestezi, jinjival hiperplazidir [165], [170].

Başlıca kronik plak psoriasis, palmoplantar psoriasis, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis ve tırnak psoriasis hastalarında kullanılmakta olan siklosporinin gebelik kategorisi C'dir, teratojen veya mutajen değildir [165], laktasyon döneminde süte geçiş oranı değişkenlik gösterdiğinden kullanımı önerilmemektedir [171]. Siklosporin tedavisi alan kişilere tedavi süresince kontrasepsiyon önerilmektedir. Yaşlı hastalarda siklosporin kullanımı ile ilgili veriler yeterli değildir, ancak yaşlı hastaları siklosporin ile tedavi ederken bu hastalarda azalmış glomerüler filtrasyon oranına, hipertansiyon riskine ve çoklu ilaç kullanımına bağlı sikloporin kullanımı dikkatli yapılmalıdır, laboratuvar parametreleri yakın takip edilmelidir [160].

Asitretin

Asitretinin yağ dokuda depolanmaması ve vücuttan hızlı elimine olması gibi avantajları nedeniyle psoriasis hastalarının tedavisinde kullanılan retinoid türevi olmaktadır [172]. Retinoidler steroid reseptör süperailisi olarak bilinen RAR (Retinoic acid receptor) alfa, beta, gama reseptörlerini aktive ederek gen ekspresyonunu modüle etmekte, keratinosit hiperproliferasyonunu ve diferansiyasyonunu normale getirmekte, apoptozu sağlayan genleri indüklemekte, nötrofillerin intraepidermal göçünü ve kemotaksisini azaltmakta, VEGF aktivitesini inhibe ederek anjiogenezi baskılamakta, Th17 hücrelerden IL-6 salgılanmasını azaltmaktadır [149], [160], [173], [174], [175].

Asitretin psoriasis hastalığında 0,3-0,5 mg/kg/gün dozunda kullanılmakta, tedavi yanıtına göre doz 0,5-0,8 mg/kg/gün'e kadar çıkılabilmektedir. Maksimum asitretin dozu 1 mg/kg/gün'dür. Asitretinle tedavi süresi ve ilacın dozu hastalık şiddetine ve ilaç tolerabilitesine göre ayarlanmaktadır. Remisyon olduğunda tedavi kesilebilmekte olup asitretinle uzun dönem tedavi önerilmemektedir [160].

Asitretin kronik plak psoriasis hastalarında kombine tedavide, tek başına püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasis hastalarında, topikal tedavi veya foto(kemo)terapi ile tedavi edilemeyen ağır psoriasis hastalarının tedavisinde endikedir [1]. Asitretin psoriasis hastalarının tedavisinde topikal ajanlar, fototerapi, biyolojik tedaviler ile kombine edilebilmektedir [149], [150].

Asitretinle tedavi öncesinde hastalarda öyküyle kontrendikasyonlar dışlanmalı, tüm hastalara tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testi, serum trigliserid, HDL ve kolesterol, açlık serum glukoz, serum kreatinin, gebelik testi bakılmalı, uzun süreli tedavi planlanıyorsa spinal grafi çekilmelidir [1], [160]. Ciddi karaciğer veya böbrek disfonksiyonu olan kişilerde, gebelik düşünen veya gebe olan kadınlarda asitretin mutlak kontrendikedir. Asitretinle tedavi sırasında hastalarda aylık karaciğer enzimleri, 1. ve 4. aylar ek olarak açlık lipid, 2. ve 4. aylar ek olarak tam kan sayımı bakılmalıdır [160].

Sistemik retinoid kullanımına bağlı hastalarda oluşabilecek en önemli yan etki teratojenite, en sık yan etki ise keylit ve mukozalarda kuruma olup; yüksek dozlarda eksfoliyatif keylit, balanit, üretrit, jinjivit, korneal ülserasyon oluşabilmektedir. İlaça

bağlı diğer yan etkiler ise avuç içi ve ayak tabanında soyulma, tırnaklarda incelmeye, tırnak etrafında piyozjenik granülom, paronihisi, deride frajilite ve hassasiyet artışı, alopesi olup bu yan etkiler doz bağımlı olmaktadır [149], [171], [150]. Bunun dışında tetrasiklin grubu antibiyotiklerle retinoidlerin birlikte kullanımında çıkabilen intrakraniyal hipertansiyon, transaminazlarda yükselme, hiperlipidemi, hipertrigliseridemi, difüz alopesi, ışığa artmış hassasiyet, kas ve/veya kemik ağrısı, artmış intihar eğilimi ve uzun süreli kullanımda difüz idyopatik hiperostoz sistemik retinoidlerin diğer yan etkileridir [160]. Ayrıca sistemik retinoid kullanan hastalar tedavi sırasında ve tedavi bitiminden 1 yıl sonrasına kadar kan bağışında bulunmamalıdır [150].

Biyolojik Tedaviler

Genel Kullanım Prensipleri

Son yıllarda psoriasis immünopatogeneziyle ilgili bilgi düzeyinin artması ile yeni ve özgül biyolojik ajanların geliştirilmesi, test edilmesi ve rutin kullanıma girmesi mümkün olmuştur. Biyolojik ajanlarla psoriasis hastalarının tedavi endikasyonu Güncellenmiş Türkiye Biyolojik Ajan Kullanım Kılavuzu (2010) [176] ve İngiliz Dermatologlar Topluluğunun (British Association of Dermatologists, BAD, 2009) görüşüne göre [177] şiddetli hastalıktır. Şiddetli hastalık tanımlamasında 10'lar kuralı kullanılmaktadır; bir hastada PAŞİ skoru ≥ 10 veya etkilenen vücut yüzey alanının (VYA) $\geq 10\%$ veya dermatoloji yaşam kalite indeksinin (DYKİ) ≥ 10 olması şiddetli hastalık varlığını göstermektedir [178]. Semptomatik akral psoriasis (yüz, el, genital bölge, baş-boyun), iş göremezliğe yol açan tırnak tutulumu olan vakalar 10'lar kuralına bakılmaksızın şiddetli hastalık olarak kabul edilmektedir [177]. PsA varlığı da şiddet değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulmalıdır [176]. Biyolojik tedavi konvansiyonel sistemik tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedaviler ile yan etki gelişen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu orta ve şiddetli plak psoriasis hastaları, ileri, stabil olmayan ve yaşamı tehdit edici hastalık (eritrodermik ve jeneralize püstüler psoriasis) durumunda ve PsA hastalarında endikedir.

Aktif enfeksiyon varlığında, aktif veya latent tüberküloz hastalığı varlığında, immünsüpresif tedavi alan hastalarda, premalign ve malign hastalığı olan kişilerde, kendinde veya 1. derece akrabalarında demiyelinizan hastalık olan kişilerde, konjestif

kalp yetmezliği hastalarında (evre 3 ve 4), ilaca bağlı hipersensitivitesi olan hastalarda, HBV, HCV, HIV pozitif hastalarda, gebe ve emziren hastalarda biyolojik tedavi kontrendikedir [176], [177], [179].

Biyolojik ajan tedavisine başlamadan önce tüm hastalardan tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testi, böbrek fonksiyon testi, ESH, akciğer grafisi, HBV, HCV ve HIV taraması, gebelik testi, idrar tetkiki, PPD (Purified protein derivative) istenmelidir [176], [177]. Eğer hastada tedavi öncesi bakılan akciğer grafisi şüpheli ise hasta aktif tüberküloz tanısı için ileri tetkikler yapılmak üzere (balgamda aside rezistan basil ve diğer) Göğüs Hastalıkları'na danışılmalıdır [179]. Akciğer grafisinde tüberküloza ait sekel varsa, kişi akciğer tüberkülozu olan bir kişiyle son 1 yıl içinde yakın temas içerisindeyse, akciğer grafisi normal olup PPD'si 10 mm ve üzerinde olan hastalara latent tüberküloz reaktivasyon riski nedeniyle profilaktik tüberküloz tedavisi önerilmektedir [176], [179]. PPD 5-10 mm ve BCG (Bacillus Calmette-Guerin) aşısı varsa hastalara koruyucu tedavi önerilmemektedir. PPD 5-10 mm ve BCG aşısı yoksa Quantiferon testi ile IFN- γ düzeyi ölçülmeli, sonuç negatif gelirse hastaya profilaktik tedavi uygulanmamalı, sonuç pozitif gelirse profilaktik tedavi uygulanmalıdır. Quantiferon testinin bakılmadığı ve BCG aşısının olmadığı durumlarda PPD \geq 5 mm olması pozitif kabul edilmekte ve hastaya koruyucu tedavi önerilmektedir. Hastaya koruyucu tedavi başlanması durumunda biyolojik ajan tedavisinden 1-2 ay önce başlanmalı ve bu amaçla 9 ay boyunca 300 mg/gün izoniyazid kullanılmaktadır [176].

Biyolojik ajan tedavisi sırasında ise tüm hastalara 3 ayda bir tam kan sayımı, ESH, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tüberküloz profilaksisi almayan kişiler için 3 ayda bir akciğer grafisi, tüberküloz profilaksisi alan kişiler için 6 ayda bir akciğer grafisi, yıllık PPD testi yapılmalıdır. Biyolojik ajan ile tedavi sırasında hastada serum transaminaz (ALT (Alanin Aminotransferaz), AST (Aspartat Aminotransferaz)) düzeylerinin normalin 3 katına çıkması durumunda yakın izlem, 5 katına çıkması durumunda ise tedavinin hemen kesilmesi önerilmektedir. Enzim seviyeleri normale döndükten sonra ise tedaviye devam edilebilmektedir [176]. Eğer biyolojik ajan tedavisi alan hastalarda ilk 3 ay içinde tedaviye yanıt kriterleri sağlanmıyorsa (PAŐI skorunda %75 düzelme ve/veya VYA>%50'den fazla azalma, DYKİ skorunun 0 veya 1'e eşit olması) tedavi kesilmelidir. Biyolojik tedaviye hastanın yanıtı önce 3. ayda,

sonrasında 6 ayda bir PAŞİ, DYKİ ve VYA tutulumu ölçütleri ile değerlendirilmelidir [176], [179].

Biyolojik ajanlar etkilerini T hücrelerini (alefacept, efalizumab), TNF- α 'yı (adalimumab, etanercept, infliksimab) veya IL-12 ve IL-23'ü (ustekinumab) baskılayarak göstermektedir [176]. Türkiye'de psoriasis hastalarının tedavisi için şu an ruhsatlı 3 biyolojik ajan mevcuttur; bunlar infliksimab, adalimumab ve etanercept'tir [176]. Yapılan bir meta-analiz sonuçlarına göre psoriasis hastalığının tedavisinde infliksimab adalimumab'a göre daha üstün, adalimumab da etanercept'ten üstün olarak bulunmaktadır [164], [180]. Ancak başka bir yayında monoklonal TNF- α inhibitörü olan adalimumab ve infliksimab'a karşı gelişen ANA (Antinuclear antibody) ve anti-dsDNA (Anti-double-stranded DNA) antikorlarının tedavinin etkinliğini azalttığı [164], TNF- α füzyon proteini olan etanercept'te ise bu tip antikor gelişse bile tedavi etkinliğinin değişmediği söylenmektedir [181]. 3 anti-TNF ajan da TNF- α 'ya bağlanmakta; fakat infliksimab etanerceptten daha güçlü olarak TNF- α 'ya bağlanmaktadır. Adalimumabın yarı ömrü 10-20 gün [182], etanerceptin 70-132 saat [183], infliksimabın 9,5 gün [184] olup anti-TNF ajanlar içerisinde en kısa yarı ömürlü ajan etanercept, en uzun yarı ömürlü ajan ise adalimumab olmaktadır. Etanercept ve adalimumab'ın hastalar tarafından evde uygulanabiliyor olması da intravenöz uygulanan infliksimaba göre bir avantaj olmaktadır.

TNF- α İnhibitörleri

İnfliksimab

İnfliksimab kimerik bir antikor olup mürin ve insan DNA sekanslarından elde edilen, değişken bölgesi fare kaynaklı ve sabit bölgesi insan kaynaklı monoklonal IgG1 antikorudur [107]. Psoriasis (2005), PsA, erişkin romatoid artrit, ankilozan spondilit, erişkin ve pediatrik Crohn hastalığı, ülseratif kolit hastalıkları kullanım endikasyonlarını oluşturmaktadır [107], [176], [185]. Psoriasis hastalarında 5mg/kg dozda, 0, 2 ve 6. haftalarda intravenöz yolla 2-3 saatlik infüzyonlar, sonrasında 8 haftada bir benzer dozda idame edilmektedir [176]. Hem psoriatik deri lezyonlarında (klasik plak, stabil olmayan plak), hem de PsA, eritrodermik psoriasis, palmoplantar ve jeneralize püstüler psoriasis, akrodermatitis continua ve tırnak psoriasis hastalarında etkili olmaktadır [176], [186], [187], [188]. İnfliksimabın etkinliği

nötraliz edici antikor oluşumuna bağlı tedavi süresince azalabilmektedir. Psoriasis hastalarının tedavisinde infliksimab, metotreksat, siklosporin, asitretin, azatiopurin ile kombine edilebilmektedir [189], [190]; özellikle metotreksat veya azatiopurin ile kombine kullanımı infliksimaba bağlı antikor gelişimini azaltabilmektedir [191].

İnfliksimab kullanımına bağlı hastalarda rastlanan en sık yan etki infüzyonla ilişkili reaksiyonlar olup oluş zamanlarına göre intravenöz infüzyon sırasında (akut) veya hemen sonrasında (gecikmiş), klinik olarak ise makülopapüler döküntü, bulantı, terleme, ürtiker, ateş, kan basıncı değişiklikleri, nadiren anafilaksi şeklinde olmaktadır [192]. Reaksiyonların esas sebebinin infliksimaba bağlı oluşan antikorlara bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle infliksimabın fikse aralıklarla verilmesi, ya da metotreksat veya azatiopurin gibi bir immünsüpresan ile kombinasyonu antikor gelişimini ve dolayısıyla hastalarda oluşabilecek infüzyon reaksiyonu gelişim riskini azaltmaktadır [191]. Bunun dışında infliksimaba bağlı yan etkiler konjestif kalp yetmezliği [193], tüberküloz reaktivasyonu [194], invazif fungal enfeksiyonlar [195], şiddetli hepatik reaksiyonlar ve otoimmün hepatit [196], lupus benzeri sendrom [197] şeklindedir. Behçet hastalığı [198], romatoid artrit, ankilozan spondilit [199], ülseratif kolit, Crohn hastalığı [200] nedeniyle infliksimab tedavisi alan hastalarda psoriaziform erüpsiyonlar ve nadiren psoriasis gelişebilmektedir.

Etanercept

Etanercept rekombinan insan TNF- α reseptörünün (p75) ekstrasellüler kısmının IgG1'in Fc kısmına birleştirilmesi ile oluşturulmuş, membrana bağlı TNF- α 'ya bağlanabilen dimerik, füzyon proteindir [181]. Şiddetli plak psoriasis, PsA, romatoid artrit, juvenil romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalıklarında endike olmaktadır [176]. Psoriasis hastalarında kullanım şekli subkutan yolla 12 hafta boyunca haftada 2 kez 50 mg, sonrasında ise haftada 2 kez 25 mg veya haftada bir kez 50 mg şeklindedir [176]. Etanercept tedavisine bağlı klinik yanıt sıklıkla 4-8 hafta içinde ortaya çıkmaktadır [201]. Etanercept psoriasis hastalığının tedavisinde tek başına kullanılabilmesi gibi diğer tedavilerle; metotreksat [202], siklosporin [203], asitretin [204], fototerapi [205], topikal ajanlar [206] ile kombine edilerek de kullanılabilir.

Etanercept tedavisine bağlı hastalarda oluşabilecek en sık yan etki enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır (eritem, ağrı, ödem, kaşıntı) [201], [207]. Hastalarda tedavinin seyrinde nötralizan antikor gelişimi, nonnötralizan antikor gelişimi ve ANA, anti-dsDNA, antikardiyolipin gibi antikor gelişimi olabilir, fakat diğer anti-TNF ajanlara göre etanerceptte antikor gelişimi düşük oranda olup [208], antikor gelişme bile tedavi etkinliğinin değişmediği söylenmektedir [181]. Etanercept kullanımına bağlı hastalarda oluşabilecek diğer yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonları, alerjik reaksiyonlar, deri döküntüsü, lökopeni, pansitopeni, aplastik anemi, Romatoid artrit ve Crohn gibi etanercept tedavisi verilen hastalarda ortaya çıkan psoriasis ve psoriaziform erüpsiyonlar, tüberküloz reaktivasyonu ve malignite olmaktadır [176].

Adalimumab

Adalimumab ilk tam insan TNF- α monoklonal antikorudur [107]. Spesifik olarak hem membrana bağlı, hem de çözüner TNF- α 'ya bağlanır, böylece TNF- α 'nın reseptörlerine bağlanmasını engellemektedir [160]. Psoriasis, juvenil romatoid artrit, ankilozan spondilit, PsA, erişkin romatoid artrit ve Crohn hastalarının tedavisinde kullanımı endike olmaktadır [107]. Psoriasis hastalarında subkutan olarak başlangıçta 80 mg, 1 hafta sonra 40 mg, sonrasında 2 haftada bir 40 mg şeklinde uygulanmaktadır [176]. Adalimumab sürekli kullanıma uygun bir ilaç olup [107], kronik plak ve stabil olmayan plak psoriasis [176], generalize püstüler ve palmoplantar püstüler psoriasis [209], akrodermatitis continua [210], eritrodermik [211] ve psoriatik tırnak [187] hastalarının tedavisinde etkili olmaktadır. Adalimumab kullanımına bağlı hastalarda oluşabilecek yan etki; enjeksiyon yeri reaksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları, ANA pozitifleşmesi, karaciğer enzimlerinde yükselme, alerjik reaksiyonlar, trombositopeni, lökopeni, malignansi gelişimi şeklindedir [176], [160]. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları %6-15'lik oran ile adalimumaba bağlı hastalarda oluşabilecek en sık yan etki olup sıklıkla kendiliğinden gerilemektedir [107]. İnflksimaba benzer şekilde adalimumab tedavisinde de nötralizan antikor gelişimi olabilmekte, nadir de olsa lupus tetiklenebilmektedir [212].

İnterlökinleri Hedefleyen Ajanlar

Ustekinumab

Ustekinumab IL-12 ve IL-23'ün ortak p40 ünitesine yönelik saf IgG1 monoklonal antikorudur [160]. IL-12 ve IL-23'ün ortak bir p40 alt ünitesi ve birbirinden farklı p35 ve p19 alt üniteleri bulunmaktadır [179]. Psoriasis patogeneğinde IL-12 yolağı Th1 aracılı immün yanıtı indüklemektedir [213], IL-23 ise IL-17'yi artırmakta, hafıza T hücre regülasyonu ve makrofaj aktivasyonu sağlayarak kronik otoimmün inflamasyondan sorumlu olmaktadır [214]. Ustekinumab ile IL-12 ve IL-23'ün IL-12Rβ1 reseptörüne bağlanması engellenmekte, böylece immün yanıtın hem Th1 hem de Th17 kolları baskılanmış olmaktadır [160].

Ustekinumab psoriasis ve PsA hastalarının tedavisinde etkilidir. Ustekinumab kullanımı subkutan olarak 0. ve 4. haftalarda, 2 doz halinde 45 mg şeklinde olup, daha sonra 12 haftada bir 45 mg şeklinde idame verilebilmektedir. Doz gerekirse veya hasta 100 kg'dan ağırsa ilaç dozu 90 mg'a çıkılabilmektedir. Ustekinumabın yan etkileri enfeksiyon, artralji, baş ağrısıdır [160].

2.2. Vitiligo

2.2.1. Tanım

Vitiligo herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen, değişik büyüklükte ve sayıda iyi sınırlı, süt beyazı renkte yamalarla karakterize idyopatik edinsel bir hastalıktır [4], [5]. Vitiligoda henüz tam aydınlatılamamış mekanizmalarla tutulan deride fonksiyonel melanositler ortadan kaybolmaktadır [5].

2.2.2. Tarihçe

Vitiligo, Latince leke veya hata anlamına gelen 'vitium' kelimesinden kaynaklanır, muhtemelen vitulum da küçük leke anlamına gelmektedir [4], [215]. Vitiligo hastalığı ilk olarak milattan 1500 yıl önce tanımlanmıştır. Hindu Vedik'ten önceki kitaplarda ve eski Mısır kitaplarında depigmente maküllerden bahsedilmiştir [215]. Vitiligo hastalığı hakkındaki en eski belgelere ise Ebers papirüslerinde rastlanılmıştır. Bu belgelerde vitiligo lepradan farklı bir hastalık olarak tanımlanmıştır [4]. Hint literatüründe MÖ. 1500–1000 yıllarında derideki beyaz yamalar için "kilas"

ve “palita” kelimeleri kullanılmıştır. Budizm kutsal kitabı Vinay Pitak'ta kilastan muzdarip olanların papazlığa atanamayacağı yazılmıştır [216]. Hipokrat, hastalığın başlangıç dönemlerinde tedavisinin daha kolay olduğunu söyleyen ilk kişidir [215].

2.2.3. Epidemiyoloji

Vitiligo hastalığının prevalansı %0,5-1 arasında değişmektedir [217]. 2012 yılında yapılan bir çalışmada tüm dünyada vitiligo prevalansının %0,5-2 arasında olduğu belirtilmiştir [218]. Çin, Hindistan, Danimarka'dan yapılan büyük çalışmalarda vitiligo prevalansları sırasıyla %0,093 [219], %0,005 [220] ve %0,38 [221] şeklinde bulunmuştur. Hindistan Delhi'deki bir deri enstitüsünde yapılan çalışmada ise %8,8 ile şu ana kadar elde edilmiş en yüksek vitiligo prevalansı gösterilmiştir [222]. Gujarat bölgesi Hindistan'da vitiligo hastalık prevalansının yüksek olduğu bir bölgedir [223]. Vitiligo hastalığı kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmekte olup, kadınlar kozmetik kaygılar nedeniyle daha sık tedavi arayışı içinde olmaktadır. Bu da kadınların neden daha fazla çalışmalarda yer aldığını açıklamaktadır [218], [223]. Ancak vitiligo genç kadın hastalarda (<30 yaş) genç erkek hastalara göre anlamlı oranda daha sık görülmektedir [224]. Yapılan çalışmalarda çocuk/adölesan hastalarda vitiligo prevalansı erişkin hastalardaki vitiligo prevalansı ile benzer bulunmuştur [218]. Hastalığın başlangıcı doğumla 81 yaş arasında herhangi bir yaşta olabilmekte, ancak olguların %50'si 10-30 yaş arasında olmaktadır [4]. Vitiligo prevalansı kadınlarda 1. dekatta pik yaparken, erkeklerde 5. dekatta pik yapmaktadır [224].

Vitiligo hastalarında pozitif aile hikayesi oranı %15,7 [225], %20 [226], %56,8 [227] gibi değişik oranlarda bulunmuş olup, yapılan çalışmalarda vitiligolu hastaların 1. ve 2. derece akrabalarında vitiligo riski artarken, 3. derece akrabalarında risk artışı olmadığı görülmüştür [228]. Yine bu çalışmalarda aile hikayesi pozitif olan hastalarda ortalama hastalık başlangıç yaşı aile hikayesi pozitif olmayan hastalara göre daha düşük bulunmuştur [227]. Ancak yaş ilerledikçe vitiligo hastalığının patogenezinde genetik faktörlerin etkisinin azalıp çevresel faktörlerin daha önemli olduğu vurgulanmıştır [225]. Hastalık sıklıkla ilkbahar ve yaz aylarında tanı almaktadır [224]. Vitiligolu hastaların çoğu hastalığın başlangıcını özel yaşamsal olaylarla (fiziksel yaralanma, güneş yanığı, emosyonel stres, hastalık veya gebelik) bağlantılandırmaktadır [5].

2.2.4. Etiyopatogenez

Vitiligo; genetik ve genetik olmayan faktörlerle bağlantılı multifaktöryel bir hastalıktır. Genel görüş vitiligolu deride fonksiyonel melanositlerin bulunmamasıdır [5]. Bundan dolayı vitiligo patogenezine yönelik ortaya atılan teoriler melanositlerin hasarlanması üzerine odaklanmıştır. Melanosit yıkımını açıklayan çeşitli teoriler içinde en çok kabul gören otoimmün, nörohümorale ve otositotoksik teoriler olmaktadır [229]. Ancak yapılan bir çalışmada uzun süreli vitiligo hasta lezyonlarında melanositlerin olduğu görülmüştür [230]. Dopa pozitif melanositlerin olmadığı vitiligonun kesin tipi yanında, melanositlerin lezyonlarda kaldığı fakat azalmış dopa-pozitifliği gösteren göreceli tiplerin de olduğu bilinmektedir. Hatta göreceli tiplerin kesin lezyonların öncülü olduğu düşünülmektedir. Sonuçta eldeki verilere göre, vitiligo hastalarına ait lezyonlarda melanositler yoktur veya çok az sayıda bulunmaktadır [5].

Vitiligo patogenezinde genetik faktörler önemli olup vitiligo kalıtımı basit Mendel genetiği ile açıklanamamakta, inkomplet penetrans, birden çok hassas bölge ve genetik heterojenite ile açıklanabilmektedir [5].

Birçok vitiligo hastası hastalıklarının başlangıcını özel bir olaya bağlamaktadır (fiziksel hasar, güneş yanığı, duygusal hasar, hastalık, gebelik); fakat Köbner fenomeni hariç bu faktörlerin vitiligo hastalığına neden olduğuna ve vitiligo hastalığını artırdığına dair bir kanıt bulunmamaktadır [5].

Vitiligo hastalığının etiyojisinde farklı teoriler öne sürülmüştür; bunlar içinde otoimmün hipotez, humoral ve hücresele immün sistemdeki anormallikler en çok kabul edilenlerdir. Nörohümorale, sitotoksik, oksidatif stres teorileri orta derecede kanıt düzeyine sahiptir, melanositoraji ve azalmış melanosit ömrü teorileri ise yakın zamanda ortaya atılan en yeni teorilerdir [229].

Genetik Faktörler

Vitiligonun ailesel yatkınlığı uzun yıllardan beri bilinmekte olup hastalığın alta yatan genetik nedenleri üzerine çok sayıda çalışma yapılmış ve sonuçlar genetik faktörlerin vitiligo hastalık gelişiminde önemli rolü olduğunu göstermiştir [225], [226], [227]. Ancak vitiligo hastalığında kalıtım basit otozomal dominant veya resesif

Mendel modelinde olmayıp poligenik tabanlı, inkomplet penetranslı, birden çok hassas bölge ile açıklanabilmektedir [4], [5]. HLA ve vitiligo arasındaki ilişki üzerine yapılan çok sayıda çalışma belirli HLA haplotiplerinin, özellikle HLA -A2, -DR4, -DR7 ve -DQB1*0303'nin vitiligo hastalığıyla yakından ilişkili olduğunu göstermektedir [231]. Bu alanlar dışında vitiligoyla ilişkili olduğu düşünülen farklı HLA bölgeleri gösterilmiştir [229]. HLA bölgeleri ile olan en güçlü ilişkinin otoimmün hastalığın eşlik ettiği ve jeneralize hastalığa sahip vitiligo hastalarında olduğu gösterilmiştir. HLA lokusları dışında vitiligo hastalığına yatkınlık yaratan NALP1 (SLEV1, Systemic lupus erythematosus vitiligo-related 1), AIS1 (Autoimmune susceptibility 1), AIS2 (Autoimmune susceptibility 2) ve AIS3 (Autoimmune susceptibility 3) gibi bölgelerin de olduğu öne sürülmüştür [5]. Geniş, çok merkezli bir çalışmada AIS1 vitiligoda suçlanmış olup, bu bölgenin melanoblast diferansiyasyonu, gelişmesi ve otoimmün olaylarda görevli olduğu bilinmektedir [232]. Kromozom 7'deki AIS2 bölgesi, kromozom 8'deki AIS3 bölgesi ve kromozom 17'deki SLEV1 bölgeleri vitiligo ile ilişkili diğer bölgeler olup AIS1, AIS2, SLEV1 bölgeleri vitiligo ve otoimmüniteyle birlikte olan ailelerle ilişkili iken; AIS3 bölgesi otoimmünite ile birlikte olmayan vitiligolu hasta grubuna hitap etmektedir [229], [5]. Yakın zamana ait bir çalışmada kromozom 7 ve 9'a ait bazı bölgeler de vitiligo ile ilişkilendirilmiştir [233]. Bunlar dışında birçok aday gen de vitiligo hastalığında suçlanmış olup bunlar; CAT (Catalase gene), VIT1 (Vitiligo associated gene 1), AIRE (Autoimmune Regulator), COMT (Catechol-O-methyltransferase), MITF (Microphthalmia Associated Transcription Factor), GTPCH (Guanosine Triphosphate Cyclohydrolase), CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4), KIT genleridir [234].

Teoriler

Otositotoksik Teori

Bu teori, vitiligoda melanositlerin melanogenez yolundaki toksik ara ürünleri veya metabolitleri elimine eden intrinsik koruyucu bir mekanizmayı kaybederek kendilerini yok ettiklerini ileri sürmektedir [4]. Genetik olarak duyarlı bireylerde fenol, kinon gibi çevresel toksik metabolitler veya melanosite ait intrinsik toksik moleküller birikmekte ve melanositlere hasar vermektedir [229]. Yapılan çalışmalarda süperoksidi suya indirgeyen katalaz seviyeleri vitiligo hastalarının etkilenen ve

etkilenmemiş derisinde azalmış olarak bulunmuştur. Düşük katalaz seviyesi vitiligoda epidermal H_2O_2 (Hydrogen Peroxide, Hidrojen Peroksit) düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır [235]. H_2O_2 birikimi katalaz enziminin porfirin aktif bölgesinde oksidatif ayrılmaya yol açmakta ve vitiligoda bu enzim seviyesini daha da düşürmektedir [5]. Tiyoredoksin redüktaz enzimi ise kalsiyum ile allosterik negatif kontrol altında olan, lipit peroksit, kinon ve H_2O_2 düzeylerini düşürerek oksidatif stresi azaltmaya yardımcı olan bir enzimdir [236]. Ancak vitiligoda keratinosit ve melanosite kalsiyum alımının bozulması [237], [238], böylece hücre içi serbest kalsiyum düzeyinin artışı, tiyoredoksin redüktaz enzimini negatif yolla inhibe ederek hücrel redoks durumundan okside duruma kaymaya sebep olmaktadır [236].

Çalışmalar vitiligo hastalarının lezyonlu derisinde keratinosit ve melanositlerde kalsiyum alımı ve atımının defektif olduğunu göstermiştir [237], [238]. Vitiligo hastalarının derisinde H_2O_2 biriktiği, buna bağlı kalmodulinin okside olduğu, okside kalmodulinin kalsiyum bağımlı ATPaz'ı (Adenosine triphosphatase) aktive etme özelliğini yitirmesi, böylece ATPaz aktivitesinin azalması ve buna bağlı esansiyel bir aminoasit olan L-fenilalanin alımının azalması, L-tirozin yapılamaması ve sonuçta melanin sentezinin azalması söz konusudur. Sonuçta H_2O_2 birikiminin vitiligo hastalarında kalsiyum homeostazını ve böylece melanin sentezini bozduğu ileri sürülmektedir [239].

Çalışmalarda vitiligolu hastalarda katekolamin düzeylerinin yüksek bulunması, özellikle 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol ve homovalinik asit düzeylerinin yüksek bulunması monoamin oksidaz-A (Monoamine Oxidase-A, MAO-A) ve COMT enzimlerinin aktivitelerinin arttığını düşündürmektedir [240].

Tiyoredoksin/tiyoredoksin redüktaz'ın kalsiyum tarafından inhibisyonu, MAO-A'nın artmış seviyeleri ile ilişkili olarak artmış katekolamin biyosentezi epidermal H_2O_2 'nin tespit edilmiş kaynaklarıdır. Vitiligolu hastalarda ortaya çıkan tüm bu biyokimyasal anormallikler oksidatif strese yol açmakta, melanotoksik bileşimler birikmekte, doğal detoks süreci inhibe olmakta ve vitiligolu hastaların derisinde melanosit yıkımına katkıda bulunmaktadır [5].

Nöronal Teori

Bu hipotez ilk olarak Lerner tarafından ortaya atılmış olup hipotezin temeli; sinir zedelenmesi görülen denerve alanlarda, azalan veya hiç olmayan vitiligo deri bulgularının bildirilmesi, segmental, dermatomal vitiligonun klinik varlığı, vitiligo hastalarının lezyon bölgelerinde artmış adrenerjik aktiviteyi gösteren artmış terleme ve vazokonstriksiyon, hasarlı sinir lifleri olan hayvan modellerinde oluşan depigmentasyona dayandırılmaktadır [241]. Melanositlerin ve sinir sisteminin ortak embriyolojik orijini bu bakış açısını desteklemektedir [4], [229]. Sinir sistemindeki lokal veya sistemik düzeyde bir disregülasyon vitiligo hastalığında melanositlerin hasarlanmasına neden olmaktadır [229].

Nöral hipoteze göre sinir sonlanmalarının kenarlarından melanositler üzerinde toksik etki gösteren nörokimyasal medyatörler salınmaktadır [4]. Vitiligo hastalarında lezyonel deride proinflamatuvar sitokinler olan IL-6 ve TNF- α düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu sitokinlerin parakrin yolla melanositleri inhibe ettiği düşünülmektedir [242]. Vitiligolu hastalarda kanda artmış katekolamin ve metabolit düzeyleri olduğu görülmüştür [240]. Başka bir çalışmada vitiligonun özellikle aktif evresinde hastalarda idrarda katekolamin metabolitlerinin atılımı artmış olup bu durum hastalığın ortaya çıkmasına yer alan stres faktörü ile ilişkilendirilmiştir [243]. Artmış katekolamin düzeyleri ile direkt sitotoksik etki çıkabileceği gibi, katekolaminlerin lokal vazokonstriktif etkisi ile ortaya çıkan hipoksiyle, katekolaminlerin hızla okside olması ile oluşan H₂O₂ gibi serbest radikallerle melanositlerin hasar gördüğü düşünülmektedir [229], [243]. Vitiligolu hasta derisinde nöropeptit dengesinde de değişim vardır, yapılan bir çalışmada hastalara ait lezyonlu dokuda nöropeptit Y düzeyleri lezyonsuz alanlardaki değerlere göre yüksek bulunmuştur. Gözlemler nöropeptidlerin vitiligo hastalığında direk veya indirekt yolla, immün veya non-immün mekanizmalarla melanositlerin dejenerasyonu ve yıkımında etkili olduğunu göstermektedir [244].

Konverjans Teori

Konverjans teori genetik faktörler, stres, toksik bileşiklerin birikimi, enfeksiyonlar, otoimmünite, değişmiş hücre ortamı, bozulmuş melanosit göçü ve

proliferasyonu gibi birçok muhtemel patojenik mekanizma kombinasyonunun vitiligo fenomenine yol açtığı hipotezine dayanmaktadır [245].

Melanositoraji Hipotezi

Melanositoraji hipotezine göre melanositler zayıf olarak deriye bağlıdır. Bu nedenle minör friksiyon ve/veya diğer stres faktörleri ile yukarıya göç etmekte ve bu durum Köbner fenomeni olarak adlandırılmaktadır [246]. Vitiligo hastalarının lezyon olmayan normal derisinde yaklaşık 4 dakikalık hafif friksiyon ile 4-24 saat içinde melanosit ayrılması olduğu, melanositlerin ayrılarak suprabazal alanlara göç ettiği görülmüştür [247]. Vitiligo hastalarının lezyonlu derilerinde ‘tenascin’ adı verilen melanositlerin fibronektine adezyonunu inhibe eden bir ekstrasellüler matriks molekülü artmış olup, bu molekülün melanositlerin kaybını kolaylaştırdığı düşünülmektedir [248].

Oksidatif Stres Hipotezi

Bu hipoteze göre oksidatif stres ve serbest radikal birikimi vitiligo patogeneğinde önemli olmaktadır. Yapılan çalışmalar süperoksidi suya indirgeyen katalaz seviyelerini vitiligo hastalarının etkilenen ve etkilenmemiş derisinde azalmış olarak bulmuştur. Düşük katalaz seviyesi vitiligoda epidermal H₂O₂ düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır [235]. H₂O₂ birikimi katalaz enziminin porfirin aktif bölgesinde oksidatif ayrılmaya yol açmakta ve bu enzim seviyesini vitiligoda daha da düşürmektedir [5]. Tiyoredoksin redüktaz enzimi ise kalsiyum ile allosterik negatif kontrol altında olan, lipit peroksit, kinon ve H₂O₂ düzeylerini düşürerek oksidatif stresi azaltmaya yardımcı olan bir enzimdir [236]. Ancak vitiligoda keratinosit ve melanosite kalsiyum alımının bozulması [237], [238], böylece hücre içi serbest kalsiyum düzeyinin artışı, tiyoredoksin redüktaz enzimini negatif yolla inhibe ederek hücrel redoks durumundan okside duruma kaymaya sebep olmaktadır [236]. Bunun dışında oksidatif strese karşı korumada yer alan glutatyon peroksidaz aktivitesi de vitiligolu hastalarda düşük bulunmuştur [249]. Tüm bu bulgular vitiligoda antioksidan sisteme ait bozukluk olduğunu ve serbest radikal aracılı melanosit hasarının meydana geldiğini desteklemektedir.

Azalmış Melanosit Ömrü Hipotezi

Keratinosit kökenli kök hücre faktörü c-KIT (KIT gene protein) reseptörüne bağlanarak melanosit büyümesini ve yaşamasını regüle etmektedir [250]. C-KIT kök hücre faktörünün perilezyonel melanositlerde anlamlı oranda düşük oranda ekspresyonu vitiligo hastalığının patogenezinde azalmış melanosit ömrünün varlığını desteklemektedir [250], [251].

Diğer Etiyolojik Faktörler

Viral Enfeksiyonlar

Bazı vitiligo hastalarının deri biyopsi spesmenlerinde CMV (Cytomegalovirus) DNA'sının saptanması virüsle ilişkili melanosit hasarının vitiligo patogenezinde yer alıp almadığı sorusunu gündeme getirmektedir [252]. Bazı otörler tarafından vitiligo hastalığında HCV [253], HIV [254] mikroorganizmaları da suçlanmaktadır.

2.2.5. İmmünpatogenezi

Otoimmünite, Humoral İmmünite

Vitiligo hastalığının çok sayıda otoimmün hastalık ile birlikte görülmesi otoimmünitenin patogenetik mekanizmalar içinde yer almasını destekleyen bir ipucudur [234]. 2624 hastayla Kuzey Amerika ve İngiltere'den yapılan bir çalışmada vitiligo hastalarında ve hastaların 1. derece akrabalarında 6 otoimmün hastalığın sıklığının anlamlı derecede arttığı gösterilmiş olup bu hastalıklar; vitiligonun kendisi, otoimmün tiroid hastalığı (özellikle hipotiroidizm), sistemik lupus eritematozus, pernisyöz anemi, Addison hastalığı ve muhtelemen inflamatuvar barsak hastalığıdır [255].

Vitiligo hastalarının önemli bir kısmında kanda melanositlere karşı antikor olduğu gösterilmiştir [256]. Bir çalışmada bu oran %30,9 şeklinde bulunmuştur [257]. Bir çalışmada aktif vitiligolu hastalarda stabil hastalığı olanlara göre tirozin hidroksilaz antikorlarının anlamlı derecede yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir [258]. Başka bir çalışmada da vitiligo hastalarında serumda antikor varlığı ile hastalık yaygınlığı ilişkili bulunmuştur [259]. 2012 yılında yayımlanan Kroon ve arkadaşlarının çalışmasında vitiligo hastalarının %42,8'inde melanosite karşı antijen spesifik antikorların olduğu, ancak melanositlere karşı oluşan bu antikorların hastalık

aktivitesi veya diğer hastalık düzeyini gösteren parametreler ile korele olmadığı gösterilmiştir [260].

Vitiligo hastalığında suçlanan çok sayıda hedef antijen vardır, bunlardan bazıları 35, 40-45, 75, 90, 150 kDa (kilodalton) moleküler ağırlıkları olan moleküllerdir [261]. 1996 yılında yapılan bir çalışmada vitiligoda 65 kDa olan bir antijenin önemli olduğu ve bu antijenin büyük olasılıkla melanosit yüzeyinden köken aldığı belirtilmiştir [262]. 2000 yılında yayınlanan bir çalışmada 165, 90, 68 kDa olan antijenlerin vitiligoda hedef olabileceği gösterilmiştir [263]. Lancet'te yayınlanan Song ve arkadaşlarının çalışmasında 26 vitiligo hastasının 20'sinde 60 kDa bir molekül olan tirozinaz enzimine karşı reaksiyon olduğu görülmüş olup, melanin yapımında görevli enzim olan tirozinazın vitiligo hastalığında önemli bir antijen olduğu gösterilmiştir [264]. TRP-2 (TRP, Tirozinase Related Protein) tirozinazla ilişkili bir protein olup 53 vitiligo hastasının 3'ünde (%5,9) TRP-2 antikoru olduğu gösterilmiştir [265]. Benzer şekilde TRP-1 de tirozinazla ilişkili bir protein olup bir çalışmada 53 vitiligo hastasının 3'ünde TRP-1 antikoru olduğu gösterilmiştir [266]. Hedstrand ve arkadaşlarının çalışmasında melanosit transkripsiyon faktörü SOX9 (SOX, Sex Determining Region Y-related HMG-box) ve SOX10'un APS tip 1 (Autoimmune Polyendocrinopathy Syndrome 1) ile ilişkili vitiligolu hastalarda otoantijen olarak görev aldığı gösterilmiştir [267]. Eh ve arkadaşlarının çalışmasında melanin konsantre ettirici hormon reseptörü-1 (Melanin-Concentrating Hormone Receptor 1, MCHR1) vitiligo hastalarında otoantijen olarak gösterilmiştir [268]. Sonuçta vitiligolu hastalarda hedef olarak birçok antijen gösterilmesine karşın, bu antijenlerin hiçbiri hastalıktan sorumlu olan majör antijen olamamaktadır [256].

Vitiligoda pigment hücrelerine karşı neden antikor üretildiği belli olmamaktadır. T veya B hücre seviyesinde meydana gelen immüdisregülasyon, diğer hedef hücrelere veya mikroorganizmalara karşı üretilmiş antikorların çapraz reaktivite göstermesi, hasarlanmış pigment hücrelerine karşı antikor üretiminin bu duruma neden olabileceği ileri sürülmektedir. Sonuçta vitiligo antikorları hastalığın sebebi veya sonucu olsa da pigment hücrelerine zarar verme kapasitesine sahiptir [256]. İn vitro ortamda vitiligo antikorlarının melanositlere hasar verme kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir [269]. Vitiligo antimelanosit IgG antikorları HLA-DR ve ICAM-1 ekspresyonunu ve melanositlerden IL-8 salınımını da uyarır, bu da hücrelerin antijen

sunma kapasitesini ve melanosit destrüksiyonunda görevli antijen spesifik immün efektör hücrelerin aktivitesinin artmasını sağlamaktadır [270]. Kültüre insan melanositlerinde melanin konsantre ettirici hormon (Melanine Concentrating Hormone, MCH) ile MCHR1'in uyarılması sonunda α -melanosit stimüle edici hormon (Melanocyte stimulating hormone, α -MSH) aktivitesi ve böylece melanin üretimi azalmaktadır. Sonuçta MCH/MCHR1 yolağı melanosit fonksiyonlarını düzenlemede önemli olmaktadır [271]. Ancak tüm bu bilgilere rağmen melanositlere karşı üretilmiş antikörlerin vitiligo patogenezindeki yeri henüz tam olarak açıklanamamaktadır [256].

Hücrel İmmünite

Vitiligoda humoral immünite dışında hücrel immünitede de değişiklikler olmaktadır. Vitiligo hastalarına ait lezyon sınırında CD4 ve CD8 T hücrelerinin varlığı ancak B hücrelerinin bulunmayışı hücrel immünitenin vitiligoda önemli bir yer tuttuğunu ispatlamaktadır. Bu T hücre infiltrasyonu içinde önemli oranda CD8+T hücreleri izlenmekte olup bu hücreler melanosit hasarı ile ilişkili olmaktadır. Vitiligo hastalarına ait lezyonel deride CD4/CD8 oranı tersine dönmüş olup CD8+T hücre oranı belirgin artmış [272] ve özellikle Melan-A spesifik CD8 T hücreleri hastalık şiddeti ve yaygınlığı ile korele bulunmuştur [273]. Vitiligoda hücrel immün sisteme ait T lenfositler dışında makrofajlar da hastalara ait perilezyonel deride belirgin artmıştır [272]. Vitiligoda DH'lerin rolü tartışmalı olup 2005 yılında yapılan bir çalışmada stres varlığında melanositlerden ısı şok proteini 70 sentezlendiği, ısı şok proteini 70'in DH'leri aktive ettiği, progresif vitiligoda DH'lerin efektör fonksiyonları olduğu gösterilmiştir [274]. Bu çalışmada DH aracılı epidermal melanosit ölümünün vitiligodaki depigmentasyonu açıklayabileceği öne sürülmüştür [274]. Tüm bu gözlemler vitiligonun T hücre, özellikle de CD8+ T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğu hipotezini desteklemektedir [5].

Sitokinler

Vitiligo hastalarında çeşitli sitokinlerin düzeyinde de değişiklik olmaktadır [256]. Caixia ve arkadaşlarının çalışmasında serum IL-2R düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu, bu nedenle IL-2R düzeyinin ölçümünün hastalık şiddetini ve prognozunu tahmin etmede önemli olduğu belirtilmektedir [275]. Welsch ve arkadaşlarının çalışmasında vitiligo hastalarında IL-2, IL-4, IL-17 düzeyleri sağlıklı

kontrollere göre yüksek, TGF- β düzeyi ise düşük bulunmuş; araştırmacılar bu sitokin profilinin vitiligoda immün sistemin Treg veya Th2 yönünden Th1 veya Th17 yönünde kayması nedeniyle olduğunu düşünmektedir [276]. 80 vitiligo hastasının sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da vitiligo hastalarında proinflatuar sitokinler olan IL-6, IL-2 düzeyleri yüksek bulunmuş olup, bu sitokinlerin melanositik sitotoksitede görev aldığı düşünülmektedir [277]. Yine vitiligo hastalarında mononükleer hücrelerden salgılanan IL-6 ve IL-8 düzeyinin de artması, özellikle IL-8'in nötrofil kemotaksisi yaratarak destrüksiyona neden olması önemlidir. Aktif vitiligolu hastalarda GM-CSF düzeyleri ise sağlıklı kontrollere göre azalmıştır, böylece azalan bu büyüme hormonu ile vitiligoda melanositlerin yaşam süresi kısalmaktadır. Bu çalışmada TNF- α ve IFN- γ düzeyi ise vitiligo hastalarında sağlıklı kontrollere göre azalmıştır [278].

2.2.6. Klinik

Vitiligolu hastalarda lezyonlar tebeşir veya süt beyazı renkte değişen çaplarda ve sayıda, karakteristik olarak keskin sınırlı, yuvarlak, oval veya lineer şekilli makül ve/veya yamalar ile karakterizedir [5]. Lezyonda herhangi bir epidermal değişiklik olmayıp genelde eritem bulunmamaktadır. İstisnası genişleyen lezyonların sınırında bazen inflamasyona ait eritem görülebilmektedir. Vitiligo hastalarında lezyonlar sıklıkla simetrik ve iyi sınırlı olup merkezden perifere doğru genişlemektedir [279]. Sınırlar genelde konvektir, ancak vitiligo çok yaygın olduğunda ve normal pigment çok az kaldığında kalan normal pigmentasyon adalarının konkav şekilde sınırları bulunabilmektedir [4]. Lezyonlar açık derili insanlarda çok belirgin değildir, ancak Wood ışığı altında inceleme yapılması veya tutulmamış derinin bronzlaşmasından sonra lezyonlar kolaylıkla ayırt edilebilmektedir [5]. Koyu tenli kişilerde ise vitiliginöz deri ile pigmente deri arasındaki kontrast dikkat çekici olmaktadır [4]. Hastalarda lezyonlar sıklıkla asemptomatiktir, ancak nadir de olsa tutulan deride kaşıntı olabilmektedir [5]. Lezyonlar vücudun her hangi bir yerinde görülebilse de tutulan bölgelerin karakteristik modeli normalde hiperpigmente olan yüz, el sırtları, meme başları, aksilla, göbek, sakrum, ingüinal ve anogenital bölge gibi alanların sıkça tutulmasıdır [4], [5]. Tekrarlayan sürtünme ve travma el sırtı, ayak, dirsek ve ayak bileği gibi kemik çıkıntılı olan yerlerin etkilenmesine neden olmaktadır. Bunun dışında basınca maruz kalan veya kıyafetle sık temas halinde olan alanların (örneğin; kemer,

omuz askıları, yaka altı), tekrarlayan sürtünmeye maruz kalan katlantı yerlerinin (aksilla, anogenital bölge) tutulumu da sık görülmektedir [4]. Vitiligo tipik olarak ekstremitelerde sıklıkla dirsek, diz, parmak, bilek iç yüz, ayak bilek dorsal yüz ve bacak tutulumu yaparken, fasiyal vitiligoda göz ve ağız çevresi tutulmaktadır [5]. Skalpteki vitiligoda genellikle saçta beyaz veya gri bir lokalize yama bulunmakta olup bu duruma 'poliozis' denilmektedir. Saçlı deri tutulumu olan vitiligo tüm saçta total depigmentasyon, dağınık beyaz saçlar veya 30 yaşından önce izole erken saç grileşmesi veya beyazlaşması şeklinde de prezente olabilmektedir [4]. Ancak vitiligolu hastalara ait depigmente saçlarda spontan repigmentasyon görülmemektedir [5].

Klinik Sınıflama

Vitiligo 2 majör alt tipe ayrılır, bunlar segmental ve nonsegmental vitiligodur [280]. Başka bir sınıflamaya göre vitiligo segmental, akrofasiyal, jeneralize, universal ve tutulum paternine göre de fokal, mikst ve mukozal tipler olarak ayrılmaktadır [279]. Nordlund'a göre başka bir sınıflama da lokalize, jeneralize, universal olarak vitiligonun sınıflanması; lokalize formun alt tiplerinin fokal, unilateral (segmental), mukozal olarak, jeneralize formun alt tiplerinin ise vulgaris, akrofasiyal, mikst olarak ayrılması şeklindedir [281].

Lokalize Vitiligo

Fokal Vitiligo

Fokal vitiligo hastada bir alanda bir veya daha fazla makül olması durumudur [5]. Örneğin glans penis gibi izole bir alanda bir veya birkaç adet makül bulunur [4]. Çocukluk çağında sık görülen bir form olup fokal vitiligoda boyun ve gövde sıklıkla tutulmaktadır [279].

Unilateral (Segmental) Vitiligo

Segmental vitiligo dermatomal olarak yayılan unilateral maküllerle karakterizedir. Burada asimetrik olarak bir dermatomal alan tutulmakta, hastalık bu alanda lineer olarak ilerler veya değişmeden hayat boyu kalmaktadır [4]. Ancak 2012 yılında yayınlanan Geel ve arkadaşlarının çalışmasına göre segmental vitiligonun dermatomal yerleşimli hastalıklar sınıflamasına girmesinin doğru olmadığı, segmental

vitiligonun unilateral veya bant şeklinde yerleşimli dermatozlardan farklı bir paternde olduğu, kutanöz mozaisizmin segmental vitiligo lezyonlarında potansiyel mekanizma olabileceği vurgulanmaktadır [282]. Segmental vitiligonun değişmeden stabil kalma durumu da yeni bir vitiligo tipi olan ‘mikst vitiligo’ nun tanımlanması ile ortadan kalkmıştır. Segmental vitiligo hastalarında zaman içerisinde jeneralize bilateral yerleşimli vitiligo lezyonları ortaya çıkma durumuna artık mikst vitiligo denmektedir [283]. Hatta Jouary ve arkadaşlarının çalışmasında bir segmental vitiligo hastasında halo nevüs ve lökotişi varlığı, segmental vitiligonun gövde yerleşimli olması bu hastanın mikst vitiligoya ilerleyeceğinin bir göstergesi olarak gösterilmiştir [284].

Segmental vitiligo hastalığında trigeminal alan en sık tutulum bölgesidir (Resim 2.8.). Ancak multipl tutulum alanları da olabilmektedir. Burada erkekler daha sık etkilenmekte, tutulum alanlarında terleme bozukluğu da saptanabilmektedir [4]. Çocukluk çağında bu formun sıklığı erişkin çağdan daha fazla olmaktadır [285]. Segmental vitiligo sıklıkla erken yaşta başlangıca sahip olup diğer vitiligo tiplerinden farklı olarak herhangi bir otoimmün hastalık ile ilişkili olmayıp köbnerizasyonun beklenmemesidir [4], [279]. Nonsegmental ve segmental vitiligo tiplerinin karşılaştırıldığı bir epidemiyolojik çalışmada nonsegmental vitiligo hastalarında lezyon sayısı, VYA tutulum oranı, Köbner fenomeni insidansı, hastalık progresyon riski, tiroid anormallikleri segmental vitiligolu hastalardan anlamlı derecede fazla bulunmuştur [286]. Segmental vitiligolu hastaların büyük bir kısmında lezyon bölgesindeki kıllarda beyazlama bulunmaktadır [287]. Tedavilere dirençli olan segmental vitiligo, epidermal greftleme için en uygun form olmaktadır [4].



Resim 2.8. Segmental vitiligo, HÜTF Dermatoloji arşivinden.

Mukozal Vitiligo

Mukozal vitiligo dudağı veya başka bir mukozal yüzeyi tutan vitiligo tipidir. Pür mukozal vitiligo şeklinde görülebileceğı gibi deri tutulumu ile birlikte de görülebilmektedir [288]. Kötü prognoza sahip olan mukozal vitiligo hastalık progresyonunu işaret edebilmektedir [289].

Jeneralize Vitiligo

Jeneralize vitiligo en sık görülen vitiligo alt tipidir [229]. Birkaç adetten çok sayıda yaygın maküle kadar değışen lezyonlarla karakterizedir. Bu maküller sıklıkla simetrik ve ekstansör yüzeyleri tutmaktadır [4]. Vulgaris, akrofasiyal ve mikst olmak üzere jeneralize vitiligonun 3 alt tipi vardır.

Vulgaris

En sık görülen jeneralize vitiligo alt tipidir. Vulgariste sıklıkla el (Resim 2.9.), el bilek, aksilla, ingüinal bölge, dudak, göz ve genital bölge tutulmaktadır [229].



Resim 2.9. Ellerde vitiligo lezyonları. HÜTF Dermatoloji arşivinden.

Akrofasiyal

Akrofasiyal vitiligoda distal ekstremiteler ve fasyal periorifisyel alanlar tutulmaktadır [279].

Mikst

Mikst; segmental, akrofasiyal ve/veya vulgarisin çeşitli kombinasyonları durumudur [5].

Universal Vitiligo

Normal pigmentli birkaç makül dışında burada tüm vücudun tutulmaktadır [4]. Bu tip multipl endokrinopati sendromları ile ilişkili olabilmektedir [4], [279].

Klinik Varyantlar

Vitiligonun klinik varyantları punktata, inflamatuvar, trikrom, kuadrikrom ve pentakrom vitiligodur [4].

Punktat Vitiligo

Vitiligonun alışılmadık bir klinik görünümü punktata vitiligo olup küçük konfeti benzeri veya çok küçük birbirinden ayrı amelanotik maküllerin normal deri veya hiperpigmente bir makül üzerinde görülmesi ile karakterizedir [5].

İnflamatuvar Vitiligo

Nadir bir form olan inflamatuvar vitiligo, vitiligo makülünün sınırında eritem olması durumudur [5].

Trikrom Vitiligo

Normal ve tam depigmente deri arasında değişen genişlikte bronzlaşmış deriyi tanımlamak için kullanılan bir terim olan trikrom vitiligo, normalden beyaza kademeli geçiş zonu olmayıp, daha çok aşırı bronzlaşan kişilerde dikkat çeken ara renktir [5]. Hann ve arkadaşlarının 21 trikrom vitiligolu hastanın klinik ve histopatolojik özelliklerini incelediği çalışmada trikrom vitiligonun aktif vitiligo alanlarını temsil ettiği, ancak progrese olmadığı, koyu deri fototipinin trikrom vitiligo gelişmesi için bir yatkınlık yarattığı, burada depigmentasyonun oluşmasında keratinosit, melanosit ve langerhans hücrelerinin rol aldığı, depigmente alanlarda dahi birkaç melanositin olduğu durumda tedavinin kolaylaştığı söylenmektedir [290].

Kuadrikrom Vitiligo

Kuadrikrom vitiligo koyu deri tipi olanlarda perifoliküler repigmentasyon alanları ve lezyon sınırlarında hiperpigmente dördüncü bir rengin (koyu kahverengi) varlığını yansıtmaktadır [5].

Pentakrom Vitiligo

Pentakrom vitiligo tedavi edilmemiş hastada beş farklı renk (siyah, koyu kahverengi, orta kahverengi, normal deri, bronz, beyaz) şeklinde tanımlanmıştır [5]. Pentakrom vitiligonun önemi bilinmemekte olup yavaş repigmentasyon durumunda yarı stabil veya geçici pigmenter durumu temsil ettiği öne sürülmektedir [291].

2.2.7. Komorbiditeler

Vitiligo hastalığı başta otoimmün tiroid hastalıkları olmak üzere birçok otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıkla birlikte görülebilmektedir [229]. 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada pediatrik vitiligo vakalarının %25'inde aktif tiroid hastalığı saptanmıştır [292]. 2013 yılında yayınlanan bir çalışmada özellikle vitiligolu kadın hastaların, hastalık süresi uzun ve VYA tutulumu fazla olan olguların daha çok otoimmün tiroid hastalığına yatkın olduğu ve bu nedenle özellikle de bu hasta

grubunda tiroid fonksiyonları ve anti-tiroid antikorlarının düzenli aralıklarla bakılması önerilmektedir [293]. Vitiligolu hastalarda tiroid antikorlarının görülme sıklığı artmıştır. Hindistan'dan yapılan bir çalışmada %36,7 hastada anti-tpo (anti-tiroid peroksidaz) ve %32,1 hastada da anti-tg (anti-tiroglobulin) antikor pozitifliği saptanmıştır [294]. Alkhateeb ve arkadaşlarının çalışmasında vitiligolu hastalarda 6 otoimmün hastalık sıklığı hastalarda ve hastaların 1. derece akrabalarında artmış olup bunlar; vitiligonun kendisi, otoimmün tiroid hastalığı (özellikle hipotiroidizm), pernisyöz anemi, Addison hastalığı, sistemik lupus eritematozus, muhtelemlen inflamatuvar barsak hastalığıdır. Aynı çalışmada alopesi areata, tip 1 diyabetes mellitus, multipl skleroz, myastenia gravis, psoriasis, romatoid artrit, skleroderma, sjögren sendromu sıklığı vitiligolu hastalarda veya 1. derece yakınlarında artış göstermemiştir [255]. 2011'de yayınlanan Hindistan Mumbai'den yapılan bir çalışmada vitiligolu hastaların %2,94'üne otoimmün hastalık eşlik ettiği, bunların morfea, alopesi areata, diskoid lupus eritematozus, pemfigus eritematozus gibi sıklıkla deri ile ilişkili otoimmün hastalık olduğu belirtilmiştir [295]. Türkiye'den yapılan bir çalışma vitiligo hastalarında otoimmün tiroid hastalığı, pernisyöz anemi, alopesi areata sıklığının arttığını, ancak addison, inflamatuvar barsak hastalığı ve sistemik lupus eritematozus sıklığının ise artmadığını göstermiştir [296]. Bunlar dışında vitiligo lökotişi, halo nevüs, prematür gri saçla ilişkili olabilmektedir [4], [296]. Özellikle segmental vitiligonun büyük oranda lökotişi ile birlikte olduğu, lökotişinin segmental vitiligoda kötü prognozu ve tedavilere direnci gösterdiği belirtilmektedir [297].

Literatürde vitiligo ve psoriasis hastalıklarının birlikteliği de gösterilmiştir [298], [299]. Bu durum özellikle jeneralize vitiligonun otoimmün bir hastalık olması, psoriasisin de immün aracılı bir hastalık olması, her iki hastalıkta da Köbner fenomeninin önemli olmasıyla açıklanmaktadır [299].

Vitiligolu hastalarda normalde oftalmolojik komplikasyon görülmemesine rağmen bazen iris ve retinal pigmenter anomalilere rastlanılabilmektedir. Bazı vitiligolu hastalarda da kohlear melanositlerde bozukluğu düşündürülen anormal sensorial işitme kaybı tanımlanmış olsa da otik anomalilerle ilgili açık bir tanım bulunmamaktadır [4]. Bir çalışmada vitiligo hastaları işitme problemleri açısından

asemptomatik de olsa hipoakuzi sıklığının hastalarda arttığı, bu nedenle tüm vitiligo hastalarına işitme muayenesi yapılması önerilmektedir [296].

Vitiligonun çeşitli otoimmün sendromlarla da ilişkisi mevcuttur [5]. APS1 veya APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dystrophy) diye isimlendirilen poliglandüler disfonksiyonlu hastaların çoğunda vitiligo ortaya çıkmaktadır [5].

2.2.8. Tanı

Vitiligo hastalığının tanısı öykü ve fizik muayene ile konulmaktadır. Hastalığın başlangıcı, hiperpigmente sınırın varlığı ve yayılımı tanı için önemlidir. Klasik olarak vitiligo lezyonları normal deri ile çevrili, konveks sınırlara sahip uniform beyaz makül veya yamalardan oluşmaktadır [229]. Dermatolojik muayenede normal deri ile çevrili amelanotik makül veya yamalar tespit edilmektedir. Lezyonlar genelde asemptomatik olup nadiren kaşıntı görülmektedir [5]. Vitiligoda lezyonlar sıklıkla hiperpigmente bölgeler olan yüz (periorifisyel), el dorsumu, meme başı, aksilla, umbilikus, sakrum ve ingüinal/anogenital bölgelerde görülmektedir. Ekstremitelerde ise vitiligo hastalığı el bilek, diz, dirsek, parmak ve el bilek fleksör yüzleri sevmektedir. Hastalarda klinik bulgu olarak lökotrişi, poliozis veya tüm saçlı derinin beyazlaması da görülebilmektedir. Öyküden; hastalığın seyri, presipitan faktörlerin varlığı (emosyonel stres, fiziksel hastalık, güneş yanığı veya travma gibi), mesleki açıdan kimyasal maddelerle temas, pigment kaybından önce inflamasyon ve irritasyon oluşumu, ailede vitiligo öyküsü, sistemik hastalıklar (tiroid hastalıkları, diyabetes mellitus, Addison hastalığı, pernisyöz anemi) sorgulanır. Hikayeden sıklıkla hastalığın güneş gören bölgelerde ilkbahar ve yaz aylarında başladığı öğrenilmektedir [229].

Vitiligo hastalığının tanısı genellikle klinik olarak konur ve tanı koymada Wood lambasından sıkça yararlanılır [229]. Wood lambası 365 nm (nanometre)'de UVA ışığı yayan bir el cihazı olup depigmente ve hipopigmente lezyonların ayırımında kullanılmaktadır [4], [229]. Wood lambası özellikle çıplak gözle ayırt edilemeyen, soluk olan lezyonlar ve açık tenli kişilerin tanısında yardımcı olmaktadır [300]. Normal deri ile lezyonlu deri arasındaki kontrast Wood ışığı ile artıyorsa lezyon amelanotik, kontrast artışı olmuyorsa lezyon hipomelanotiktir [4]. Vitiligo hastalığının otoimmün hastalıklar ile ilişkisinden dolayı, tiroid hastalıkları, pernisyöz anemi,

diyabetes mellitus tanısı için hastalardan sırasıyla tiroid uyarıcı hormon (Tiroid stimulating hormone, TSH), tam kan sayımı, açlık kan şekeri için laboratuvar tahlili istenebilmektedir.

2.2.9. Ayırıcı Tanı

Vitiligo hastalığının ayırıcı tanısı geniştir. Tam depigmentasyon olduğunda kimyasal lökoderma, melanom veya skleroderma ile ilişkili lökoderma, postinflamatuvar depigmentasyon (atopik dermatit, alerjik kontakt dermatit, nummuler dermatit, fototerapi veya radyoterapi, pitriyazis alba, psoriasis, sistemik lupus eritematozus, ilaçlar ve travmaya sekonder) treponematoz veya onkoserkiazisin geç dönemlerinden ayırt edilmelidir [5]. Kısmi pigment kaybının olduğu durumlarda vitiligo postinflamatuvar hipopigmentasyon (psoriasis, seboreik dermatit, atopik dermatit, sarkoidoz, liken skleroz, liken striatus, pitriyazis likenoides kronika, mikozis fungoidese sekonder), pitriyazis versikolor, lepra, tinea versikolor, İto'nun hipomelanozisi, tuberoskleroza bağlı hipopigmente maküllerden ayırt edilmelidir [4], [229]. Bunun dışında çoğunlukla gövde ve ekstremitelerin proksimalinde, tek taraflı ve dermatomal yerleşimli, düzensiz kenarlı beyazlıkla karakterize olan nevüs depigmentozus ve fonksiyonel damar bozukluğuna bağlı olduğu düşünülen nevüs anemikus özellikle segmental vitiligo ile ayırıcı tanıya girmektedir. Nevüs anemikus; doğuştan olması, sıklıkla tek bir lezyon olması ve lezyona lam ile baskı uygulandığında normal deri ile lezyonlu deri arasındaki renk farklılığının ortadan kaybolması gibi özelliklerle vitiligodan ayırt edilmektedir. Üzeri skuamlı olan lezyonlardan lam üzerine alınmış kazıntı materyalinin KOH (Potasyum Hidroksit) ile hazırlanmış preparatlarına ait mikroskop incelmesinde mantar elemanlarının görülmesi tinea versikolor tanısını koydurmakta, aynı zamanda Wood ışığı muayenesinde genellikle altın sarısı floresan yayan tinea versikolor lezyonları bu şekilde vitiligodan ayırt edilmiş olmaktadır [4].

Piebaldizm, Vogt-Koyanagi-Harada, Waardenburg ve Alezzandri sendromları vitiligo benzeri depigmente maküller ile karakterize genetik geçişli hastalıklardır [4]. Piebaldizm konjenitaldir, OD geçişlidir, genellikle baş ve gövdede sınırlı orta hatta yer alan depigmente yamalar, beyaz bir perçem ve beyaz yamalar içerisinde hiperpigmente maküller ile karakterizedir [300]. Piebaldizmde özellikle vitiligo benzeri maküllerin

normal veya hiperpigmente adacıklar içermesi tanıya yardımcı olmaktadır. Waardenburg sendromu OD kalıtlı, yüz, boyun, gövde ve el sırtlarına yerleşen amelanotik makül ve beyaz perçem gibi deri bulguları, işitme bozuklukları, hipertelorizm, heterokromi gibi karakteristik göz bulgularını içeren bir sendromdur [4]. Vitiligo dışında üveit, aseptik menenjit, disakuzi, alopesi, poliozis, tinnitusun görülebildiği Vogt-Koyanagi-Harada sendromu ise nadir bir genetik geçişli hastalıktır. Alezzandri sendromu unilateral vitiligo, poliozis, işitme kaybı, retinal dejenerasyon ile karakterizedir [229].

2.2.10. Histopatoloji

Çoğu zaman hastalık tam bir öykü ve fizik muayeneyi takiben klinik olarak tanınabilse de tutulan derinin histopatolojik incelemesi sarkoidoz, mikozis fungoides gibi inflamasyonla ilişkili hipomelanozis ayırıcı tanısında faydalı olmaktadır [4]. Ancak histopatolojik inceleme vitiligo makülünü kimyasal lökoderma, Waardenburg sendromu, piebaldizmden ayırt edemez. Ancak vitiligo hastalığı ile karışabilen sarkoidoz, morfea, lepra, lupus, pitriyazis versikolor gibi hastalıkların tanısını koyabilmektedir.

Vitiligoda temel olay dermo-epidermal bileşkedeki melanositlerde hasardır [301]. Vitiligo hastalarına ait lezyon sınırında süperfisyel ve perifoliküler lenfosit infiltrasyonu görülebilmekte, buradaki lenfositler hücre aracılı melanosit hasarından sorumlu hücreler olmaktadır. Vitiligo hastalarına ait lezyonların kenar bölgesinin çevresindeki alanlarda epidermiste anormal keratinositler ve dejenere melanositler bulunmaktadır [302]. Sıklıkla buradaki melanositler belirgin olup melanin granülleri ile dolu ve uzun dentritik uzantılar göstermektedir [301]. Bu değişiklikler dışında vitiligo lezyonlarının histopatolojik incelemesi langerhans hücre sayısında artış, epidermal vakuolizasyon, bazal membranda kalınlaşma gösterebilmektedir [302]. Ultrastrüktürel incelemeler vitiligoda keratinosit, melanosit, langerhans hücrelerinin değişiklikler gösterdiğini, bu 3 hücre arasındaki etkileşimin depigmentasyona yol açtığını göstermektedir [303]. Vitiligoda nadiren depigmente alanın sınırında süperfisyel perivasküler ve bazen vakuoler değişikliklerle birlikte likenoid mononükleer hücre infiltrasyonu görülebilmektedir [301]. Geniş antikor paneli ile yapılan bir immünohistokimyasal çalışmada ise vitiligo hastalarına ait lezyonlu deride

melanositlerin olmadığı görülmüştür [304]. Başka bir çalışmada da uzun hastalık süresine sahip vitiligo hastalarından yapılan incelemede depigmente epidermiste bile melanositlerin tamamen kaybolmadığı ve bu melanositlerin zamanla kendilerini yenileyebileceğinden bahsedilmiştir [230]. Bu nedenle melanin ve melanosit varlığında vitiligo tanısını ekarte etmek yanlış olabilmektedir [305].

2.2.11. Tedavi

Vitiligo hastalığında çok çeşitli tedavi seçenekleri bulunmakla beraber kür mümkün olmamaktadır. Ancak çoğu hastada tatmin edici sonuçlar sağlayacak çok sayıda seçenek bulunmaktadır. Kür elde edilemediği için vitiligo hastalarında verilen tedavilerin amacı hastalık progresyonunu durdurmak, pigmentasyonu sağlamak ve kozmetik olarak uygun bir sonuç elde etmektir. Vitiligo hastalarında tedavi seçenekleri cerrahi olmayan tedaviler ve cerrahi tedaviler olarak 2 başlıkta ele alınabilir. Cerrahi olmayan tedaviler topikal ve sistemik tedaviler, fototerapi, fotokemoterapi ve lazer tedavileridir. Cerrahi tedaviler ise deri greftleme ve melanosit süspansiyonu transplantasyonu şeklindedir. Vitiligoda alternatif tedavi seçenekleri ise kamuflaj, psikoterapi ve depigmentasyondur. Vitiligoda tedavinin etkinliği hastalık süresine, yerleşimine, vitiligo tipine ve diğer tedavilerle kombinasyonun yapılıp yapılmamasına göre değişmektedir [6].

Vitiligo hastalarının tedavisinde ilk planda yapılması gereken, hastalarda tedavinin gerekli olup olmadığına karar verilmesi ve hastanın tedaviyi isteyip istemediğinin sorgulanmasıdır [4]. Vitiligolu hastalarda her hastaya tedavi başlayıp başlamama konusunda da tam bir uzlaşma bulunmamaktadır, Hollanda'daki birçok dermatoloğun vitiligolu hastalara aktif tedavi önermediği, çünkü cerrahi olmayan repigmentasyonun etkinliğinin düşük olduğu belirtilmektedir [306].

Hasta yaşı, lezyonların yerleşimi, hastalık süresi vitiligoda tedaviye cevabı belirleyen en önemli faktörlerdir. Genç yaşta olmak, hastalığın yakın zamanda başlamış olması, yüz, boyun ve gövdeye ait lezyonlara sahip olmak hastaların tedaviye olan cevabında iyi prognostik faktörlerken, mukozal tutulum, ailede vitiligo hikayesi olması, köbnerizasyon varlığı, segmental olmayan vitiligo hastalık progresyonu ile ilişkili faktörlerdir [6].

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler vitiligo hastalarında ilk seçenek ve adjuvan olarak kullanılan tedavi modaliteleridir. Vitiligo hastalarının tedavisinde kortikosteroidler topikal, intralezyonel ve sistemik olarak kullanılmaktadır. Kortikosteroidlerin etkinlikleri immün cevabı değiştirme yoluyla olmaktadır [6]. Özellikle aktif progrese olan vitiligo lezyonlarında kortikosteroidler inflamatuvar süreci baskılayarak etki göstermektedir. Ancak kortikosteroidlerin vitiligoda melanosit bölünmesi ve göçü üzerine direk etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Kortikosteroidlerle hem perifoliküler hem de perimarjinal repigmentasyon gözlenebilmekte, en iyi sonuçlar güneş gören bölgeler olan yüz, boyun gibi alanlarda elde edilmektedir [307].

İntralezyonel Kortikosteroidler

Mandel ve arkadaşları 5 vitiligo olgusuna, 5 mg/ml triamsinolon asetonidi 1 cm² (santimetrekare)'ye 0,2 cm³ (santimetreküp) dozda, 2-3 hafta periyotlarla uygulamış, 4 hafta sonunda repigmentasyon oluşmadığını gözlemlemiş, 2 hastada hafif dermal atrofi ve telenjektazi olduğunu görmüştür [308]. Sonuçta kutanöz atrofi ve enjeksiyona bağlı ağrı nedeniyle vitiligoda intralezyonel steroid uygulamasından kaçınılması önerilmektedir [5].

Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidlerin melanosit sayısını artırdığı, melanositlerin depigmente alanlara pigmente alanlardan ve lezyona ait pigmente kılların dış kök kılıfından geldiği bilinmekte olup [309], VYA'nın %10'undan azının tutulduğu vitiligo hastalarında ilk basamak tedavi olarak topikal kortikosteroidler önerilmektedir [310]. Özellikle küçük ve lokalize alanlarda topikal kortikosteroidler yararlı olmaktadır. Vitiligoda hafif, orta ve yüksek poteste topikal kortikosteroid preparatları kullanılabilir [5]. Yapılan analizler vitiligoda sınıf 3 ve 4 potense sahip topikal kortikosteroidlerin plaseboya üstün olduğunu göstermektedir. Lokalize vitiligo hastalarına ait lezyonlarda ilk seçenek önerilmesi gereken tedavinin sınıf 3 potense sahip topikal kortikosteroidler olabileceği, sınıf 4 potense sahip topikal kortikosteroidlerin ve intralezyonel kortikosteroidlerin atrofi riski nedeniyle önerilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır [311]. Vitiligoda topikal kortikosteroidlerle

hastaların tedavisi 1–2 ayda bir izlem şeklinde sürdürülmeli, hastalar telenjektazi, steroid atrofisi, akne, kuşingoid değişiklikler gibi yan etkiler açısından yakın takip edilmeli, 3 ay sonunda cevap alınmadıysa tedavinin kesilmesi önerilmektedir [4], [310], [312]. Topikal kortikosteroid kullanımına bağlı bildirilen en sık yan etki dermal atrofi olup bunun dışında akneiform lezyonlar, hipertrikoz, telenjektazi de uygulama alanında ortaya çıkabilmektedir [4]. Topikal kortikosteroidler vitiligo hastalarının tedavisinde topikal tretinoin [313], topikal kalsipotriyol [314], UVA fototerapisi [315] ile kombine edilerek de kullanılabilir.

Sistemik Kortikosteroidler

Vitiligo hastalarının tedavisinde sistemik kortikosteroidlerin etkinliğini gösteren pek çok yayın bulunmaktadır [316], [317]. Ancak sistemik steroid kullanımının potansiyel yan etkileri ve riskleri de her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Sistemik steroidler hızlı yayılan vitiligo hastalığını engellemek ve repigmentasyonu indüklemek için kullanılmaktadır [317], [316]. Çocuk hastalarda da sistemik steroid tedavisi vitiligoda kullanılabilir. 400 progresif vitiligosu olan çocuk hastaya haftada 2 ardışık gün boyunca 6 ay süreyle oral metilprednizolon tedavisi ve günde bir kez topikal flutikazon merhem kombinasyonu uygulanmış olup %90'dan fazla çocuk hastada tam remisyon olduğu görülmüştür [318]. Sistemik steroid tedavisi topikal steroidlerle [318], topikal takrolimusla [319] kombine edilerek de vitiligo hastalarının tedavisinde kullanılabilir.

Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Takrolimus ve pimekrolimus gibi makrolid türevi ilaçlar topikal immünmodülatörler olarak bilinir. Kalsinörin inhibitörlerinin kortikosteroidlere bağlı ortaya çıkan yan etkilere sahip olmamaları ve immünmodülatör etkileri ile kortikosteroidlere göre avantajları mevcuttur. Kalsinörin lenfositlerde ve DH'lerde yer alan bir intrasellüler proteindir, aktive olduğunda IL-2, TNF- α gibi çeşitli sitokinler için transkripsiyon faktörü gibi davranmaktadır [6]. Kalsinörin inhibitörleri varlığında ise çok sayıda sitokine ait gen transkripsiyonu (IL-2, IL-3, IL-5, GM-CSF, TNF- α , IFN- γ) bloke olmaktadır. Böylece T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu için gerekli olan sitokinler engellenmektedir [320]. Vitiligo hastalarında tedavi öncesi dokuda TNF- α , IL-10, IFN- γ gibi sitokin düzeylerinin yüksek olması ve tedavi sonrasında IL-

10 ve IFN- γ düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmezken, TNF- α düzeyinin tedaviyle beraber anlamlı düzeyde düşmesi vitiligo patogeneğinde sitokin imbalansının yer aldığını göstermektedir [321]. Bunun dışında topikal immünmodulatörler mast, bazofil, keratinosit ve DH fonksiyonlarını da etkilemektedir [322]. Sonuçta vitiligo patogeneğinde T hücre aktivasyonu ve buna bağlı melanosit destruksiyonu yer aldığının bilinmesi ve topikal immünmodulatörlerle T hücre aktivasyonunun ve böylelikle melanosit hasarının ve çeşitli sitokin üretiminin engellenmesi topikal immünmodulatörlerin vitiligo hastalarının tedavisindeki ana etki mekanizmalarını açıklamaktadır [323]. Topikal immünmodulatörlere bağlı sistemik immünsüpresyon olmasa da bu ajanlara bağlı uzun dönem riskler halen tam açıklanamamıştır [324]. Diğer vitiligo tedavilerinde olduğu gibi topikal immünmodulatörler özellikle yüz ve boyun bölgesine ait vitiligo hasta lezyonlarında etkili olmakta [6], [325], ekstremiteler yerleşimli lezyonların tedavisinde ise topikal immünmodulatörlerin oklüzyon altı uygulanmaları faydalı olabilmektedir [6]. Lepe ve arkadaşlarının çalışmasında da vitiligolu çocuk hastalarda topikal takrolimus ve klobetazol propiyonat karşılaştırılmış ve her iki ilacın pigmentasyon sağlamada eşit olduğu görülmüştür. Ayrıca takrolimusun kollajen sentezi etkilemediği ve bu sayede atrofiye yol açmadığı için çocuk hastalarda ve göz kapakları gibi derinin daha ince olduğu alanlarda güvenle kullanılabilirdiğinden bahsedilmiştir [326]. Topikal immünmodulatörlere bağlı eritem, kaşıntı, yanma ve irritasyon gibi yan etkiler bildirilse de en sık yan etki uygulama alanındaki yanma hissidir [325]. Topikal immünmodulatörler UV fototerapileriyle [327], excimer lazerlerle [328] kombine edilerek de vitiligo hastalarının tedavisinde kullanılabilir.

Vitamin D3 Analogları

Vitiligo lezyonlarında kalsiyum homeostazındaki bozulmanın nedensel bir faktör olabileceği düşünöldüğünden, vitiligo hastalığının tedavisinde topikal kalsipotriyol denenmiştir. Son zamanlarda melanositlerde 1,25 dihidroksi vitamin D3 reseptörlerinin varlığı da gösterilmiştir [4]. 1,25 dihidroksi vitamin D3'ün melanin sentezini regüle ettiği düşünölmektedir [329]. Vitamin D ligandları T hücrelerine ait TNF- α , IFN- γ gibi proinflatuar sitokin sentezini baskılamakta, ayrıca endotelin (ET) reseptörü ve c-KIT reseptörü gibi spesifik ligand reseptörleri ile aktive olan yolda melanogenezi indüklemekte, melanosit matürasyonunu ve diferansiyasyonunu

etkilemektedir [330]. İşte bu etkilerinden yararlanılarak vitamin D analogları vitiligo hastalığının tedavisinde faydalı olmaktadır. Vitiligo hastalarının tedavisinde vitamin D analogları monoterapi veya kombinasyon tedavisi şeklinde denenmiştir. Kumaran ve arkadaşlarının çalışmasına göre kalsipotriyol ve betametazon dipropiyonat vitiligo hastalarının tedavisinde benzer düzeyde etkilere sahipken her iki ajanın kombine kullanımı vitiligo hastalığında etkinlik açısından daha yüksek olmaktadır. Kombine kullanımda hızlı, erken pigmentasyon gözlenmiş olup yan etkiler de azalmıştır [314]. Topikal kalsipotriyol psöralen UVA veya dar band UVB ile de kombine edilerek de vitiligo hastalarının tedavisinde kullanılabilir [4]. Türkiye’den yapılan 3 çalışmaya göre bu çalışmaların ikisinde dar band UVB tedavisini topikal kalsipotriyol ile kombine etmek vitiligo hastalarında tedavi etkinliğini artırmazken [331], [332], üçüncü çalışmada ise dar band UVB tedavisine topikal kalsipotriyol eklenmesinin vitiligo hastalarında tedavinin etkinliğini artırdığı belirtilmiştir [333].

PUVASol Tedavisi

PUVASol tedavisi güneş ışığının yoğun olduğu ülkelerde ve yapay UVA yönteminin kullanılacağı durumda tedaviyi kolaylaştırmak için uygulanabilmektedir [310]. Psöralenler burada sistemik veya topikal olarak uygulanabilmektedir. Kullanılan psöralen preparatları PUVA’da kullanılan preparatlardır [334]. Ancak fototoksik reaksiyondan kaçınmak için 5-MOP (5-metoksipsöralen) ve temin edilebilirse TMP (Trimetoksipsöralen) gibi daha az fototoksik ajanlar tercih edilmektedir [5]. 0,3- 0,6 mg/kg TMP veya 1,2 mg/kg 5-MOP güneşe maruziyetten 2–4 saat önce kullanılmaktadır [216], [310]. Güneşten etkilenmenin en uygun zamanı saat 10 ile 15 arası olmaktadır [310]. Başlangıç tedavi süresi 10-15 dakika olup, sonrasında her seans tedavi süresinde yapılan 5 dakika artışlarla uygulamaya devam edilmektedir [334]. 500 vitiligo hastası ile yapılan bir çalışmada hastalar lokalize ve jeneralize vitiligo olarak gruplandırılmıştır. Lokalize vitiligo hastalarında topikal steroid ve güneş maruziyeti alan grup ile PUVASol tedavisi alan grup, topikal PUVA tedavisine göre daha etkili bulunmuş, jeneralize vitiligo hastalarında ise oral steroid tedavisi, PUVASol, PUVA tedavileri alan hastalar bir yıllık izlem sonunda benzer bulunmuştur. Ancak fototoksik reaksiyonlar en fazla PUVASol alan hastalarda bildirilmiştir [335]. Bir başka çalışmada da vitiligoda oral PUVASol tedavisi ile topikal

kalsipotriyol kombinasyonu, kalsipotriyol uygulanmamasına göre üstün bulunmuş, tedavi süresinin kombine tedavide daha kısa olduğu belirtilmiştir [336]. PUVA sol ile tedavi süresince ve sonrasında hastaların gün boyunca koruyucu gözlükler giymesi, güneşten korunmaya dikkat etmesi gerekmektedir [216].

Khellin ve UVA (KUVA)

Khellin, 8-MOP'a (8-metoksipsöralen) yapısal, fotokimyasal ve fototerapötik özellikleri benzer bir furanokromon olup, bir dönem vazodilatör özelliğinden yararlanılarak koroner arter hastalığının tedavisinde kullanılmıştır [334]. Khellin, oral ve topikal olarak UVA ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Khellin UVA ile birlikte fototoksisteye neden olmamakta ve psöralene benzer biçimde yalnızca pigmentasyonu uyarmaktadır. Khellinin mutajenik ve karsinojenik etkileri daha az olup, genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilmekte, ancak oral khellin kullanımına bağlı bulantı ve baş dönmesi gözlenebilmektedir [4]. Valkova ve arkadaşları vitiligo hastalığında lokal KUVA tedavisinin yeterli süre uygulandığında, sistemik PUVA ile elde edilen kadar repigmentasyon sağlayabildiğini bildirmiştir [337]. Hofer ve arkadaşları oral khellin ve UVA tedavisinin etkinliğini ve uzun-kısa dönem güvenilirliğini değerlendirmiş; vitiligo hastalarının tedavisinde oldukça etkili ve güvenilir bir yöntem olduğu sonucuna varmıştır. Bu çalışmada hastalarda KUVA tedavisine bağlı kısa dönemde oluşan en sık yan etkinin bulantı olduğu, uzun dönemde hiçbir hastada fototoksik reaksiyon veya çillenme gelişmediği, tedaviden sonra ortalama 40 ay (4–110 ay) izlemin sonucunda 28 hastanın 23'ünde herhangi bir deri değişikliği veya aktinik hasar olmadığı bildirilmiştir [338].

Fenilalanin ve UVA (PAUVA)

Fenilalanin esansiyel bir aminoasit olup günlük diyetle alınan proteinlerin bir parçasıdır [310]. Fenilalanin melanositlerde melanogenezde kritik bir aminoasittir [6]. Melanin L-tirozin'den köken alır ve L-tirozin de L-fenilalanin'den yapılmakta olup vitiligo hastalığında bu döngünün bozulmuş olduğu düşünülmektedir [339]. Vitiligolu hastalarda melanositlere kalsiyum bağımlı fenilalanin alımının azaldığı gösterilmiştir, fenilalanin alımının kalsiyuma bağlı olduğu, bozulmuş kalsiyum alımının da vitiligolu hastalarda azalmış fenilalanin alımına yol açtığı söylenmektedir [340].

Fenilalanin topikal veya oral olarak uygulanabilmektedir [6]. Fenilalanin oral alım sonrasında kandaki pik konsantrasyona 30-45 dakika sonra ulaşmaktadır [341]. Fenilalanin oral formda 50-100 mg/kg dozunda kullanılır ve fenilalaninin bu şekilde alımı sonrasında 30 dakika gün ışığına maruz kalma repigmentasyon ile sonuçlanabilmektedir [341], [342]. Topikal fenilalanin kullanımında ise hastaya %10'luk fenilalanin jel sürülüp 15 dakika sonra sonrasında hasta gün ışığına maruz bırakılmaktadır [4]. Fenilalanin UV tedavisi ile kombine edildiğinde fenilalaninin kendisi veya metabolitlerinin vitiligo hastalığında pigmentasyonu uyardığı düşünülmektedir [341]. 171 vitiligo hastasının oral veya topikal fenilalanin ve UVA ile tedavi edildiği çalışmada 62 vitiligo hastasına 50 mg/gün fenilalanin, 109 vitiligo hastasına 100 mg/gün fenilalanin ile ve tüm vitiligo hastalarına %10'luk fenilalanin jel uygulaması yapılmış, hastalar 6 ayda bir kontrol edilmiş, 6 ziyaret sonunda ortalama düzelme oranı %83, tam iyileşme olan hasta oranı ise %56,7 gelmiş olup en belirgin iyileşmenin yüz bölgesine ait lezyonlarda elde edildiği gözlenmiştir [343].

Levamisol

Levamisol immünmodülatör özelliği bulunan antiparaziter bir ilaçtır. İmmünmodülatör etkisinden dolayı birçok dermatolojik hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. Levamisol dramatik yanıtlar oluşturmadığı için hızlı yayılan vitiligo hastalığının tedavisinde kullanılmamalıdır. Bu nedenle yavaş yayılan veya stabil olan vitiligo hastalığının tedavisinde levamisol kullanımı önerilmektedir. Pasricha ve Khera 64 vitiligo hastasının tedavisinde levamisol kullanmış, başlangıçta progresif hastalığı olan 36 hastanın 34'ünde 2-4 ay içinde yeni lezyon gelişiminin durduğunu bildirmiştir [344]. Ancak daha sonra 2004 yılında yapılan bir çalışmaya göre levamisolün vitiligo hastalığının progresyonunu önlemede ve durdurmada etkili olmadığı bildirilmiştir [345]. Levamisol ile tek başına pigmentasyon elde edilemeyen vitiligo hastalarında levamisol PUVA, PUVAsol, topikal kortikosteroidler ile kombine edilerek kullanılabilir [344]. Vitiligo hastalarında çeşitli tedavilerin kombine edilerek kullanıldığı bir çalışmada en başarılı yanıtın sistemik steroid ve levamisol kombinasyonu ile elde edildiği gösterilmiştir [346].

Psödokatalaz Tedavisi

Yapılan çalışmalarda süperoksidi suya indirgeyen katalaz seviyeleri vitiligolu hastaların etkilenen ve etkilenmemiş derisinde azalmış olarak bulunmuştur. Düşük katalaz seviyesi vitiligolu hastalarda epidermal H₂O₂ düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır [235]. H₂O₂ birikimi katalaz enziminin porfirin aktif bölgesinde oksidatif ayrılmaya yol açmakta ve vitiligo hastalarında bu enzim seviyesini daha da düşürmektedir [5]. Bulgular vitiligo hastalarında antioksidan sisteme ait bozukluk olduğunu ve serbest radikal aracılı melanosit hasarının meydana geldiğini desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda psödokatalaz uygulaması ile epidermal H₂O₂'nin ortadan kaldırıldığı gösterilmekte [347], böylelikle H₂O₂ aracılı stresi azaltmada psödokatalaz uygulamasının faydalı olabileceği düşüncesiyle vitiligo hastalarının tedavisinde bu yöntemin denenmesi akla gelmiştir.

Vitiligo hastalığında psödokatalaz kremin solar radyasyon ile kombine kullanımı değerlendiren bir çalışmada oksidatif stresin azalmasına bağlı repigmentasyonun ortaya çıktığı gösterilmiştir [348]. Ancak Patel ve arkadaşlarının çalışmasına göre topikal psödokatalaz krem ve suberitematojenik dar band UVB fototerapisi kombinasyonu vitiligo hastalarında işe yaramamaktadır [349]. Benzer şekilde Bakis-Petsoglou ve arkadaşlarının çalışmasına göre dar band UVB fototerapisine psödokatalaz krem eklenmesi vitiligo hastalarında ek fayda sağlamamaktadır [350].

Nutrisyonel Tedavi

Vitiligo hastalarının tedavisine destek olarak beslenmenin rolü daha öncelerden beri vurgulanmaktadır. Bu daha çok gelişmekte olan ülkelerdeki malnütre çocuklarda vitiligo gelişimi ile farkedilmiştir [4]. Oksidatif stresin vitiligo patogenezinde yer alan önemli bir mekanizma olması nedeniyle çeşitli antioksidan ürünler vitiligo tedavisinde çalışılmıştır [6]. Bu amaçla vitiligo hastalığının tedavisinde kullanılan antioksidan bileşikler vitamin C [351], vitamin E [352], 'Cucumis melo katalaz/süperoksit dismutaz' (Vitix) [353], 'Polipodium Leucotomos' ekstresi [354] ve ginkgo bilobadır [355]. Dar band UVB fototerapisi ile antioksidan tedavi (α -lipoik asit, vitamin C, vitamin E, poliansatüre yağ asidi) kombinasyonun intrasellüler redoks durumunu düzelterek dar band UVB'nin etkinliğini artırdığı,

böylece vitiligo hastalığında pigmentasyonun daha erken olduğu ve kümülatif UVB dozunun azaldığı belirtilmiştir. Bu çalışmada farklı antioksidan kombinasyonunun sinerjistik etki sağlayabileceğinden de bahsedilmiştir [356]. Vitiligo hastalığının tedavisinde kullanılan nütrisyonel elementlere ait çalışmaların toplandığı bir derlemede sadece L-fenilalaninin fototerapi ile kombine kullanımında ve oral ginkgo bilobanın monoterapi olarak kullanıldığı bir çalışmada başarı elde edildiği, ancak vitiligoda bu konuda daha ileri çalışmalar yapılması gerektiği belirtilmektedir [357].

Bakırın Rolü

Bakırın tirozinaz enziminin esansiyel bir ögesi olarak melanogenezde rol aldığı bilinmektedir [310]. Vitiligoda rolü tartışmalı olmakla beraber Behl tarafından yapılan çalışmada vitiligo hastalarının %60'ında serum bakır düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir [358]. El-Mofty ve arkadaşları ammoidin (8-MOP) uygulamasını takiben hastalarda karaciğerden bakır mobilizasyonu olduğunu ve bunun da serum bakır seviyesini yükselttiğini gözlemlemiştir. Bu çalışmada hastalarda aynı zamanda bakır metabolizmasında inhibitör olarak bilinen glutatyonun serum düzeyinde de düşüş saptanmıştır [359].

Vitamin B12 ve Folik Asidin Rolü

Vitiligo hastalığının otoimmün hastalıklardan biri olan pernisyöz anemi ile birlikte görülebilmesi araştırmaları vitiligo patogenezinde vitamin B12 ve folik asidin bu yöne yöneltmiştir [360]. Vitamin B12, folat bağımlı pürin ve pirimidin sentezinde görev alan bir koenzim olup folatın tetrahidrofolata dönüşmesini sağlamaktadır. Folat ise pteridin içermekte olup pteridin; fenilalanin hidroksilaz enziminin kofaktörü olarak görev almakta ve folat eksikliğinde melanin sentezi bozulmaktadır [361]. Juhlin ve Olsson 100 vitiligo hastasında güneşe maruziyetle beraber folik asit ve vitamin B12 verilmesinin hastaların yarısından fazlasında repigmentasyon sağladığını gözlemlemiştir [362]. Montes ve arkadaşları da vitiligolu hastalarda azalmış folik asit asidi düzeyi olduğunu bulmuş ve folik asit, vitamin B12 verilmesini takiben lezyonlarda fark edilebilir bir düzelme saptamıştır [363]. Başka bir çalışmada da vitiligo hastalarına geniş band UVB fototerapisi ve günde 2 kez 500 mg vitamin C, günde bir kez 1000 µg vitamin B12 ve 5 mg folik asit tedavisi ile kombine edilmiş, kombinasyon tedavisinin vitiligo hastalarında başarılı olduğu, ancak vitaminlerin

pigmentasyondaki rolünün bilinmediği, hastalarda vitamin seviyesinin mi düşük olduğu yoksa yüksek doz vitamin suplementasyonunun pigmentasyonu indüklediğinin bilinmediğinden bahsedilmiştir [364]. Kore'den yapılan bir çalışmada da lokalize vitiligo hastaları ile karşılaştırıldığında jeneralize vitiligolu hastalarda serum vitamin B12 ve folat düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu, düşük vitamin B12 ve folat düzeylerinin depigmentasyon sürecinde rol oynayabileceğinden bahsedilmiştir [361]. Ancak Türkiye'den yapılan bir çalışmada da vitiligo hastalarında vitamin B12 ve folat düzeylerinin kanda değişmediği belirtilmiştir [365].

Diğer Vitaminler ve Eser Elementler

Vitiligo hastalarında çinko [366], kalsiyum [367], askorbik asit (vitamin C) [351], alfa tokoferol (vitamin E) [352], [368], demir [369], selenyumun [249] pigmentasyon sürecini etkilediği belirtilmektedir.

Yaghoobi ve arkadaşlarının çalışmasında vitiligo hastalarına bir gruba oral çinko sülfat topikal kortikosteroidler kombinasyon tedavisi, bir gruba ise sadece topikal kortikosteroid tedavisi verilmiş, tedavi sonunda hastalarda pigmentasyon oranları %24,7 ve %21,43 şeklinde bulunmuş; ancak 2 grup arasındaki bu fark anlamlı olarak değerlendirilmemiştir [370]. Vitiligo hastalarında serum çinko düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada 60 hastanın 13'ünde serum çinko düzeyi düşük bulunmuş, özellikle hastalık süresi 2-5 yıl olanlarda serum çinko düzeyinin düşük olduğu görülmüş, sağlıklı kontrol grubuna göre hasta grubunda serum çinko düzeyleri düşük olup bu fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir [371].

Khan ve arkadaşlarının çalışmasında kontrol grupları ile karşılaştırıldığında hem lokalize hem de jeneralize vitiligolu hastalarda serum vitamin C ve vitamin E düzeyleri düşük olarak bulunmuştur, düşük vitamin C ve E'nin oksidatif strese yol açtığı ve vitiligo patogenezinde yer aldığı belirtilmektedir [368].

Türkiye'den yapılan bir çalışmada vitiligo hastalarında serum demir, ferritin düzeylerinin kontrol gruplarına göre değişmediği ve bu moleküllerin hastalık patogenezinde yer almadığı belirtilmiştir [372]. Palumbo ve arkadaşlarının memelilerde tirozinaz enziminin demir iyonları ile aktivasyonunun pigmentasyon sürecini değiştirebileceğini ortaya koymuştur [369].

Sonuçta klinik çalışmalarda onaylanmamış olmalarına rağmen birçok doktor tarafından vitiligo hastalarına vitamin ve çeşitli eser element içeren ilaçlar reçete edilmektedir [5].

Güneş Koruyucular

Vitiligolu alanlar güneşte kolay yanmakta ve bu epizodlardan sonra Köbner fenomeni ile aktif hastalık komşu alanlara yayılabilmektedir [373]. Bu nedenle 30 veya daha fazla güneş koruma faktörü (UVA ve UVB'ye karşı) içeren güneş koruyucuların vitiligo hastalarına kullanılması önerilmektedir. Ayrıca PUVA veya diğer fotokemoterapötik tedaviler süresince vitiligo hastalarının güneş koruyucu kullanması günün diğer bölümünde güneş ile olabilecek ek etkileşimi de önlemiş olmaktadır [310].

Topikal Prostaglandin Analöğü

Çalışmalarda ekzojen yolla alınan prostaglandinlerin ve endojen yolla sentezlenen prostaglandinlerin melanin pigmentasyonunda önemli rol aldığı söylenmektedir [374]. UV ışık siklooksijenaz enzim ekspresyonunu ve PGE₂ (Prostaglandin E2) yapımını artırmakta, artan prostaglandinler intrasellüler c-AMP (Cyclic adenosine monophosphate) düzeyini artırmak yoluyla melanogenezin değişik basamaklarında görev almaktadır [375]. UV ışınlarının membran fosfolipidlerinin sentezini iyileştirme yoluyla melanogenezisi uyararak prostoglandin üretimini artırdığı ve bu artışın repigmentasyon sürecinde primer rolü olduğunu ileri süren Parsad ve arkadaşları, %5'den az tutulum gösteren 24 vitiligolu hastanın depigmente lezyonlarına 6 ay süreyle günde 1 defa topikal PGE₂ (166,6 µg/gram PGE₂ içeren) jel uygulamış, 15 hastada %50-75 repigmentasyon oluşurken, 6 hastada ise tedaviye cevap alınmadığını bildirmiştir [376]. Bir diğer çalışmada, Kapoor ve arkadaşları 56 hastaya 6 ay süreyle günde 2 kez topikal PGE₂ jel (0.25 mg/gram PGE₂ içeren) uygulamış, 8 hastada tam (%100), 22 hastada >%75, 10 hastada <%75 olmak üzere toplam 40 hastada repigmentasyon oluştuğunu bildirmiştir [377].

Plasental Ekstre (Melagenine) Tedavisi

İnsan plasentası çok çeşitli biyoaktif moleküller için bir rezervuar olmaktadır. Plasentada yer alan çeşitli biyomoleküllerin melanosit aktivitesini, proliferasyonunu,

migrasyonunu ve melanizasyonu etkilediğinden bahsedilmektedir [378]. Bu ekstrenin içinde bulunan adrenokortikotropik hormon ve ET-1'in melanosit aktivitesi üzerinde etkileri olduğu düşünülmektedir [379]. Bu moleküllerin lipid içerikleri yüksek olması nedeniyle deriye uygulandıklarında derine penetre olamazlar, bu nedenle alkolik deriveleri kullanılmaktadır [378]. Melagenin olarak adlandırılan bu plasenta ekstresinin melanosit aktivitesini, proliferasyonunu artırmak dışında melanosit prekürsör hücreleri de uyarmak yoluyla vitiligo hastalığının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir [380]. Skalp vitiligo nedeniyle topikal melagenin tedavisinin uygulandığı vitiligo hastalarında melagenin etkili bir tedavi olmuştur. Burada melageninin vitiliginöz deriye kıl folikül açıklıklarından absorbe edildiği, melagenin içindeki biyoaktif moleküllerin anagen kıl folikülünün dış kök kılıfına ait melanositleri uyardığı ve epidermise bu hücrelerin göç etmesini sağlayarak melanogenezin başlatıldığından bahsedilmiştir [381].

Depigmentasyon Tedavisi

Uzun yıllar stabil durumda kalan, doğal olarak koyu derili ve vücut yüzeyinin %50'den fazlası tutulan, pigmente derinin çok az olduğu vitiligolu hastalarda özellikle el, yüz gibi bölgelerde kozmetik olarak kamuflej her zaman mümkün olmamaktadır. Bu hastalarda depigmentasyon tedavisi göz önüne alınmaktadır. Depigmentasyon ürünleri olarak civa iyodür içerenler, fenolik deriveleri, hidrokinon ve benzeri kimyasallar içeren çok sayıda ürün bulunmaktadır [382]. Depigmentasyon oluşturmak için en çok %20 krem şeklinde hidrokinonun monobenzil eteri (Monobenzylether of Hydroquinone, MBEH) kullanılmakta ve sonuçlar 4-12 ay sonra görülebilmektedir. MBEH melanositlerde nekroza bağlı ölüme yol açarak etki göstermektedir. Melanin MBEH'ye bağlı melanosit ölümünde koruyucu olmakta; bu da koyu deri fototipine sahip kişilerin neden MBEH'den fayda görmediğini açıklamaktadır [383]. Ancak FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylı olmasına rağmen şiddetli irritasyona neden olması ve toksisite görülmesi nedeniyle son yıllarda depigmentasyon amaçlı MBEH yerine topikal 4-metoksifenol (4-methoxyphenol, 4MP) ve Q-anahtarlı ruby lazer (Q switched ruby laser, QSRL) kullanılmaktadır. Bir çalışmada 4MP kullanılan 16 vitiligo hastasının 11'inde 4-12 aylık sürede total depigmentasyon gelişmiş, depigmentasyon gelişen 11 hastanın 4'ünde 2-36 ay sonra rekürrens görülmüştür. 4MP tedavisine cevap vermeyen 5 hastadan 4'ü QSRL ile tedavi edilmiş,

7-14 gün içerisinde bu hastalarda total depigmentasyon oluşmuş. 2-18 aylık takip sonucu rekürrens görülmemiştir. Yan etki olarak 4MP kullanılan grupta orta derecede yanma ve kaşıntı görülmüş, QSRL tedavisi alan hastalarda ise herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır [384]. Başka bir çalışmada %20 MBEH ile tedavi uygulanan 18 şiddetli vitiligo hastasının 8'inde 10 ay sonunda tama yakın depigmentasyon, 3 hastada tam olmayan ancak dramatik depigmentasyon elde edilmiştir [385]. Bunun dışında vitiligo universalis hastalarında depigmentasyon amaçlı Q-anahtarlı ruby lazer ve Q-anahtarlı alexandrite lazer de kullanılabilir [384], [386].

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, cerrahi olmayan tedavilerle başarı elde edilemeyen dirençli vitiligo hastalarında, stabil vitiligo lezyonlarında, Köbner fenomeni negatif olan, son 2 yıl içinde yeni lezyon gelişmeyen hastalarda, hem verici hem alıcı bölgenin deri beslenmesinin iyi olduğu atrofi, skarlaşma, keloid görülmeyen alanlarda başarılı şekilde kullanılabilir [4], [6]. Bunun dışında yapılan çalışmalar cerrahi tedavinin özellikle unilateral (fokal veya segmental) vitiligo hastalarında jeneralize veya bilateral vitiligo hastalarına göre başarılı olduğunu göstermektedir [387]. Cerrahi tedavi; melanositten zengin dokuların nakledilmesi ve melanosit hücre süspansiyonlarının nakledilmesi şeklinde 2 ana kategoride incelenebilir [6]. Bu amaçla çeşitli cerrahi teknikler kullanılmaktadır.

Emme Bülü Greftleme (Epidermal Greftleme)

Emme bülü greftleme tekniğinde, emici özelliğe sahip cihazlar deride bül oluşturmak için kullanılmaktadır. Cihazların vakum özelliklerinden yararlanılarak 15-30 dakika içinde deride subepidermal veziküller oluşturulmakta, sonraki 15-30 dakika içinde veziküller birleşerek bül oluşumu gözlenmektedir [388]. Melanosit içeren bülün tavanı verici bölgesinden aynı işlem ya da erbium YAG lazer ve CO₂ (karbondioksit) lazer kullanılarak hazırlanan alıcı bölgeye yerleştirilmekte ve bir hafta süresince yapışmayan bir örtü ile örtülmektedir [389]. Alıcı bölgenin normal deri rengini alması yaklaşık 3 ayı bulmaktadır. Verici alan da normal pigmentasyon ile iyileşmektedir [388]. Gupta ve arkadaşlarının retrospektif ve kontrollü olmayan hasta serilerinde ve literatür taramasında; epidermal greft uygulanan 143 hastada; segmental vitiligo hastalarında %91, vitiligo vulgaris hastalarında %53 repigmentasyon gelişimi ile

başarılı sonuçlar bildirilmiştir [390]. Bu tekniğin avantajları; düşük maliyetli olması, dermisin intakt olmasına bağlı skar olmaması, donör yerinin tekrar kullanılabilir olmasıdır; dezavantajları ise zaman alıcı, ağırlı bir yöntem olup geniş alanlara ve avuç içi, ayak tabanı ve aksiller bölgeye kullanımının uygun olmamasıdır [391], [392].

Minigreftleme (Tam Kalınlıklı/Küçük Greft Epidermis ve Süperfisyal Dermis veya Mid Dermis)

Komplikasyon riskinin düşük olması nedeniyle vitiligo repigmentasyonunda en kolay ve en çok kullanılan cerrahi metod minigreftleme yöntemi olmaktadır [4], [6]. Alıcı deri bölgesinde 3-4 mm aralıklarla 1-2 mm çaplı punch biyopsi aleti ile delikler oluşturulup, daha sonra donör bölgeden punch yardımıyla çıkarılan deriler alıcı bölgeye yerleştirilmekte, greftler alıcı bölgeye ekildikten sonra antibiyotikli krem uygulanmakta ve yapışmayan bir yara örtüsü ile kapatılmaktadır. Gözle yüz bölgesi için 1 mm minigreft, diğer bölgeler için 1,2 mm minigreft kullanılmaktadır. Cevap veren hastalarda önce minigreft çevresinde 2-5 mm çapında bir repigmentasyon ortaya çıkmakta ve daha sonra yayılmaktadır [382], [393]. Literatürdeki geniş hasta grubuyla yapılan Malakar ve arkadaşlarının minigreftleme metodunu uyguladığı 1000 hasta üzerinde %74,5 hastada %90-100 repigmentasyon gösterilmiş, %10,5 hastada pigmentasyon olmadığı, %2,3 hastada ise depigmentasyon saptanmıştır [394]. Bu yöntem özellikle segmental vitiligo hastalarında, yüz yerleşimli lezyonlara sahip hastalarda başarıyla uygulanabilmektedir [393]. Kaldırım taşı etkisi, greftin alacalı görünümü, noktasal çöküntüler ve enfeksiyon yöntemin olası yan etkileridir. Minigreftlemede donör alanlarda skar ve dispigmentasyon oluşacağından kozmetik olarak hassas olmayan doku alanları seçilmektedir [5]. Japonya'dan yapılan, 20 hastada minigreftleme metodunun etkinliğine bakılan bir çalışmada da bu tedavinin özellikle 15 yaş altı hastalarda, fasiyal lezyonları olan ve segmental/sınırlı lezyonları olan vitiligo hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir [395].

Kültüre Edilmemiş Melanosit/Keratinosit Greftlemesi

Kültüre edilmemiş melanosit/keratinosit greftlemesi tekniğinde keratinosit ve melanosit içeren kültüre edilmemiş melanosit süspansiyonu greftlenmektedir. Genelde oksipital bölgenin seçildiği ince bir donör deri 18 saat boyunca %0,25 Tripsin ile muamele edilmektedir. Ertesi gün donör deriye ait epidermis ince forcepsler

kullanılarak dermisten ayrılmakta ve birtakım prosedürler sonrasında hücrel süspansiyon elde edilmektedir. Alıcı bölgesinde sıvı nitrojen ile bül oluşturulup, donör alanından alınan hücrel süspansiyon büle ait visköz sıvı aspire edildikten sonra her bir büle enjekte edilmektedir. İntakt bülün tepesi transplante edilen hücreler için doğal bir yara örtüsü görevi görmektedir. Önemli olan bir nokta hücre süspansiyonunu naklederken keratinositleri melanositlerden ayırmamaktır, çünkü keratinositler melanosit büyümesi için gerekli büyüme faktörlerini taşımaktadır [396].

Bu teknikte etkili repigmentasyon sağlamak için minimum melanosit sayısı 210-250 /mm² (milimetrekare)'dir. Alıcı bölgeler 5-7 gün boyunca yapışmayan örtülerle örtülmekte, repigmentasyon birkaç ay içinde oluşmaktadır [396]. Bu teknikle yapılan bir çalışmada, jeneralize vitiligosu olan 122 hasta, segmental vitiligosu olan 43 hasta ve fokal vitiligosu olan 19 hasta tedavi edilmiş, jeneralize vitiligolu hastaların %53'ünde, segmental vitiligoluların %84'ünde ve fokal vitiligoluların %69'unda mükemmel repigmentasyon sağlanmıştır [397]. Bu tekniğin avantajları basit olması, kültür gibi pahalı metodları gerektirmemesi ve bu nedenle ileri teknoloji laboratuvarlara ihtiyaç duymamasıdır [398].

İnce Dermo-Epidermal Greftler

İnce dermo-epidermal greft yönteminde pigmente deri alanından 0,1-0,3 mm derinliğinde tıraş biyopsi ile alınan greftler yüzeysel soyma işlemi uygulanmış olan (dermabrazyon veya lazerle) alıcı bölgeye yanyana yerleştirilmekte ve cerrahi örtülerle kapatılarak 1 hafta hafif basınç altında tutulup sonrasında pigmentasyon gelişmektedir [4], [382]. Bu yöntemin en önemli avantajı alıcı alanda olabilen, bazen verici bölgede de görülebilen skar gelişim riskinin diğer cerrahi yöntemlerle karşılaştırıldığında daha düşük olmasıdır [399]. Bu teknikle göz kapakları, dudak, vajina veya penis gibi zor alanlar da tedavi edilebilmektedir [392].

Kültüre Edilmiş Melanosit Süspansiyon Greftlemesi

İn vitro kültüre edilmiş melanosit süspansiyonları Ham's F12 gibi spesifik kültür ortamları kullanılarak elde edilir. 60.000-100.000 melanosit/cm² yoğunluğundaki süspansiyon soyulmuş alıcı deriye transplante edilerek 5-7 gün alıcı bölge örtülmektedir [382]. Greftler saf melanosit içermekte olup burada küçük

miktarda donör kullanılarak büyük miktarda saf otolog melanosit elde edilmektedir. Böylece cerrahi tedavi gerektiren yaygın hastalığı olanlar için iyi bir tedavi seçeneği olmaktadır [310]. Ancak özel laboratuvar deneyimi gerektiren pahalı bir teknik olması bu yöntemin dezavantajıdır [4]. Fakat geniş vücut alanları tutulduğunda da etkili olan bir yöntemdir [400].

Kültüre melanositler saf melanosit hücre süspansiyonu olarak veya keratinositler kültürleriyle birlikte transfer edilebilmektedir. Saf melanosit süspansiyonu transferi yerine keratinosit kültürü ile birlikte transfer etmek daha başarılı olacaktır; çünkü keratinositler melanosit büyümesini ve farklılaşmasını regüle ederler, melanositler kültüre epidermis ile transfer edildiklerinde kendilerini organize ederek, dentritik yapılarını oluşturur ve bazal keratinositlere melanozom transfer ederler ve böylece melanosit fizyolojik özellikleri keratinositler varlığında ortaya çıkmaktadır [400].

CO₂ lazer ile abrazyon sonrası elde edilen melanositlerden, kültüre melanosit süspansiyonu kullanılarak tedavi edilen 120 hastadan, stabil lokalize vitiligolu hastaların %84'ünde %90-100 repigmentasyon sağlanmış, stabil jeneralize vitiligolu hastaların %54'ünde ve aktif jeneralize vitiligolu hastaların %14'ünde iyi sayılabilecek sonuçlar bildirilmiştir [401].

Bu teknikle vitiligo hastalarında lökotişi pigmentasyonu da başarılı olarak gerçekleştirilebilmektedir [402].

Kültüre Edilmiş Epidermal Süspansiyon Greftlemesi

Kültüre edilmiş epidermal süspansiyon greftlemesi yönteminde verici alanından tıraş biyopsi alınması sonrasında epidermis dermisten ayrılır, bazal membran içeren epidermis serum olmayan üreme ortamlarında çoğaltılır ve hazırlanan alıcı alana parçalar halinde transplante edilmektedir [4]. Transplantasyon sonrası pigmentasyonu epidermin melanosit içeriği sağlar [310]. Kültüre epidermis ile tedavi edilen 32 vitiligo hastasının içeren bir seride ekstremitte ve periorifisiyal yerleşimli lezyonlarda %8, diğer vücut bölgelerinde %88-96 başarı bildirilmiştir [400].

Kıl Folikülü Greftlemesi

Sadece kıllı bölgelerde kullanılabilen bir teknik olan kıl folikülü greftlemesi [4], diğer punch greftleme yöntemlerine göre daha az tutarlı bir yöntem olmaktadır [310]. Bu yöntem, vitiligoda kıl folikülünün kök bölgesindeki melanositlerin hasarlı olduğu, ancak dış kök kılıfına ait inaktif melanositlerin etkilenmediği; bu nedenle vitiligoda ortaya çıkan pigmentasyonda dış kök kılıfına ait melanositlerin görevli olduğu hipotezine dayanmaktadır [403]. Na ve arkadaşlarının kıl folikülü grefte edilen 21 hastanın 15'inde (%71) 2-8 haftada perifoliküler repigmentasyon gözlemiştir, kıl folikülü greftleme işleminin lokalize/segmental vitiligo hastalarında, özellikle derinin kıl içeren bölgeleri olan kaş, saçlı deri gibi alanlarda kullanılabileceğini belirtmektedir [404].

Kültür metodlarının avantajları; küçük donör parçasıyla geniş hipopigmente alanların tedavi edilebilmesi, göreceli olarak uniform repigmentasyon sağlanması, alıcı ve verici alanlardaki minimal doku değişikliği olmasıdır. Bunun yanında yüksek maliyet, spesifik laboratuvar testlerine gereksinim duyulması, 2-5 haftalık hücre kültür periyodu gibi dezavantajları bulunmaktadır [382].

Mikropigmentasyon

Mikropigmentasyon, bir çeşit dövme işlemi olup vitiligolu hastalarda pigment transferinin hastanın normal derisi ile uyum sağlayacak şekilde yapılmasının bilimsel bir yoludur [4]. Burada en sık demir oksit pigmenti kullanılmakla beraber titanyum dioksit, kadmiyum sülfür, civa sülfür de kullanılabilmekte [405], bu pigmentlerle kozmetik olarak dövme yapılarak vitiligo makülleri kapatılmaya çalışılmaktadır [4], [310], [406]. Özellikle vitiligo hastalığının uzun süreli tedavisinden sonra bile pigmentasyonun zor elde edildiği dudak, distal falanks, diz, dirsek, aksilla ve genital bölge gibi lokalizasyonlar mikropigmentasyon için uygun alanlar olmaktadır [310]. Bu teknikte en iyi sonuçlar dudak, meme başı gibi ince ve yumuşak derinin olduğu bölgelerde elde edilmektedir [407]. Kalıcı olan mikropigmentasyon işlemi ile kamufleji zor olan mukozal lezyonlar da tedavi edilebilmektedir [6]. Bu yöntemde tek bir alanın şiddetli veya tekrarlayan delinmesi sonucu oluşan maserasyonu önlemek için dikkatli olunmalıdır [310]. İşlemin komplikasyonları enfeksiyon, allerjik reaksiyonlar, köbnerizasyon riskine bağlı yeni lezyon oluşumudur [405].

Kamufraj ve Makyaj

Vitiligolu hastalarda özellikle yüz, boyun ve eller gibi görünen bölgel yerleşimli lezyonlarda kozmetik amaçla lezyonları gizleyen kapatıcı makyaj ürünleri kullanılabilir [4]. Hastalık üzerine etkili olmasalar da vitiligo hastalığının psikososyal yönünü iyileştirerek ve DYKİ'ni artırarak tedaviye yardımcı olmaktadır [408]. Kamufraj için kullanılan ürünler geçici (makyaj), yarı-kalıcı (renk koyulaştırıcı, bronzlaştırıcı losyonlar) veya kalıcı (dövme=mikropigmentasyon) olabilmektedir [6].

Fondoten bazlı kozmetik ürünler geçici kamufraj ürünleri olup vitiligoda kamufraj amacıyla en sık kullanılan ürünlerdir [409]. İdeal bir kamufraj ürününün bazı özellikler taşıması gerekmektedir. Bunlar [410];

1. Renk: Kamufraj makyaj ürünleri tüm etnik deri tonlarına farklılıklarını kapsmalıdır.
2. Opasite: Tüm tip deri diskolorasyonlarını maskeleyebilme kapasitesine sahip olmalıdır.
3. Su geçirgenliği: Yağmur, aktif spor ve hatta yüzme gibi sporlarda ortaya çıkan su maruziyetine dayanıklı olup çıkmamalıdır.
4. Tutunma: İdeal bir ürün lazerli veya kimyasal peeling yapılmış bir deriye tutunabiliyor olmalıdır.
5. Uzun dayanıklılık süresi olmalı ve istenildiği zaman da deriden temizlenebilmelidir.
6. Uygulaması kolay olmalıdır.

Dihidroksiaseton suya dirençli, iyi bilinen bir kapatıcı olup özellikle el, ayak yerleşimli vitiligo lezyonlarının tedavisinde kullanılabilir [411].

Güncel Tedavi Yaklaşımları

Psikoterapi

Vitiligo hastalığının kronik seyri ve kozmetik açıdan açtığı sorunlara bağlı yaşam kalitesine olan etkisi olumsuzdur [6]. Papadopoulos ve arkadaşlarının çalışmasında vitiligolu hastalarda 1 haftalık kognitif davranışsal tedavi yaşam kalitesini ve algılanan beden imajını iyileştirmiştir, hatta bu çalışmada hastalık

progresyonunun bile etkilendiği vurgulanmıştır [412]. Vitiligolu hastaların önemli bir kısmında psikolojik problemler olabilmektedir, özellikle hastalığın erken ve akut dönemlerinde bu sorunlar artmaktadır. Bu nedenle vitiligo hastalarının sadece dermatologlar tarafından değil psikiyatrist ve klinik psikologlar tarafından da takip edilmeleri gerekmektedir [413].

TNF- α İnhibitörleri

Keratinositlerden salgılanan bir sitokin olan TNF- α melanositlerin parakrin yolla inhibitörüdür, birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi vitiligo patogenezinde de TNF- α 'nın önemli rolü bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrol grubu ve vitiligo hastaları ile karşılaştırıldığında jeneralize vitiligo hastalarında TNF- α transkripti ve protein seviyesi yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada TNF- α gen polimorfizminin vitiligoya duyarlılıkta ve hastalık progresyonunda önemli olduğu gösterilmiştir [414].

Vitiligoda TNF- α inhibitörlerinin etkinliğini değerlendirilen çalışma olmamakla beraber vaka raporları halinde bu etkinlikten bahsedilmektedir [6]. Ankilozan spondilit nedeniyle infliksimab alan bir hastada vitiligo lezyonlarında düzelme [415], psoriasis nedeniyle efalizumab alan bir hastada vitiligo lezyonlarında gerileme olduğu görölmüştür [416]. Ancak TNF- α inhibitörlerinin vitiligo hastalığında etkinliğini gösterebilmek amacıyla kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır [6].

Minosiklin

Minosiklin antiinflamatuvar özelliklere sahip bir antibiyotiktir. Bir çalışmada minosiklinin özellikle erken evre vitiligo hastalarının lezyonlarında melanosit kaybını engellediği gösterilmiştir [417].

Başka bir çalışmada da vitiligolu hastalarda minosiklinin hastalık aktivitesini durdurmada etkili olabileceğinden bahsedilmiştir [418]. Ancak vitiligo hastalarında minosiklinin etkinliğini anlamak için kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır [6].

Sistemik İmmünsüpresanlar

İmmünsüpresyonun vitiligoyu tedavi etmedeki rolü açıktır. Ancak kortikosteroidler dışında sistemik immünsüpresanların vitiligo hastalığının tedavisindeki etkinliği ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır [6]. Verilerin yetersiz olması bu ilaçların yan etkilerinin fazla olmasına ve bu nedenle kullanımlarının azlığına bağlanmaktadır. Bir randomize çalışmada vitiligo hastalarında azatiopurinin PUVA'nın yararlı etkilerini artırdığı görülmüştür [419]. Pemfigus vulgaris nedeniyle deksametazon tedavisi ile siklofosamid tedavisi alan aynı zamanda vitiligo universalisi olan ve sistemik steroid tedavisine cevap vermeyen bir hastada vitiligo lezyonlarında repigmentasyon gösterilmiştir [420].

2.3. Fototerapi

2.3.1. Genel Bilgiler

Fototerapi iyonize olmayan elektromanyetik radyasyonun tedavi amacıyla kullanımını ifade etmektedir. Çoğu fototerapi rejiminde UVA ve UVB ışık kaynakları kullanılmaktadır. Fotokemoterapi ise iyonize olmayan elektromanyetik radyasyonun yararlı bir etki oluşturacak fotosensitizan bir kimyasal ile kombine edilmesini ifade etmektedir [421]. UV ışık tedavisinin çeşitli tipleri bulunmakta olup bunlar; psöralen UVA (PUVA), UVA-1, dar band UVB, geniş band UVB fototerapileridir. 320-400 nm UVA, 340-400 nm UVA1, 320-340 nm UVA2, 311-313 nm dar band UVB, 290-320 nm geniş band UVB olarak tanımlanmaktadır. Vitiligo ve psoriasis hastalarında etkili olarak PUVA ve dar band UVB fototerapileri kullanılmaktadır.

UV tedavileri lokal immünsüpresyon oluşturarak hastalıkların tedavisinde etkili olmaktadır. UVA ve UVB ile inflamatuvar sitokin üretiminde azalma, lenfositlerde apoptoz, ASH oranında azalma gibi ortak etkiler meydana gelmektedir [422].

Fototerapi ve fotokemoterapi tedavilerinin sık kullanıldığı hastalıkların başında psoriasis ve vitiligo olup, sistemik tedavilere nazaran immünsüpresif özellikler içermemesi, nispeten iyi bir etkinlik göstermesi, maliyet etkin olması ve yan etkilerinin az olması nedeniyle psoriasis ve vitiligo hastalarının tedavisindeki değerini korumaktadır [421], [423].

2.3.2. Tarihçe

Bilimsel fototerapötik yöntemlerin araştırılması 19. yüzyılda başlamıştır [421]. William Goeckerman tarafından 20. yüzyılın başlarında psoriasis hastalarının tedavisi için katran ile kombinasyon halinde 290-320 nm dalga boyunda olan geniş band UVB kullanımı tanımlanmıştır [132], [135], [421]. Orijinal Goeckerman rejiminde hastalar tüm gün boyunca ham katran vücutlarına sürülerek bekletilmekte, ışık maruziyetinden hemen önce derideki katran yıkanmaktadır. Bu şekilde hastalar tedaviyi tamamlamak için çok uzun vakit harcamaktadır [132]. Sonraki yıllar Goeckerman rejiminde çeşitli modifikasyonlar yapılmış olup; 1950'lerde Ingram, kömür katranı yerine antralin kullanımını getirmiştir [132], [421]. 1970'lerde LeVine, White ve Parrish kömür katranı kadar lubrikanların da etkili olduğunu göstermiştir. Yine saf emolyentler olan vazelin, mineral yağların da derinin optik özelliklerini geliştirerek UVB etkinliğini artırdığını belirtmişlerdir [132]. 1970 yılında, 8-MOP'in yüksek yoğunluklu UVA ile kombine edilmesinin psoriasis hastalarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. 1980'lerde dar band UVB olarak isimlendirilecek olan 311 ve 313 nm arasında dar bir emisyonunda UVB tedavisi geliştirilmiş ve psoriasis hastalığında geniş band UVB tedavisine göre daha üstün etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur [421].

Vitiligo hastalığının tedavisinde ilk olarak 1990 yılında Köster ve Wiskemann tarafından UVB fototerapisi kullanılmış olup [424], dar band UVB tedavisinin vitiligo hastalığında kullanımını ilk olarak 1997 yılında Westerhof ve Nieuweboer-Krobotova bildirmiştir [425].

2.3.3. Etkinlik

Genel tedavi başarı oranlarına bakılacak olunursa vitiligo hastalarında >%75 pigmentasyon sağlama oranı PUVA tedavisinde hastaların %51'inde, dar band UVB'de %63'ünde olmaktadır [426]. Psoriasis hastalarında ise PUVA ile plak temizlenme oranı %80, dar band UVB ile %70 olup; PUVA dar band UVB fototerapisine göre plak psoriasis hastalarında daha etkin bulunmuştur. Psoriasis hastalarında 6. ayda remisyon oranı PUVA'da dar band UVB'den 2,7 kat daha fazla olmakta, hastalarda plak temizlenmesi için gereken minimum seans sayısı PUVA'da 17 iken, dar band UVB'de 25 olmaktadır. [427].

2.3.4. UVB Fototerapisi

Prensipier ve Mekanizmalar

UVB fototerapisi ekzojen fotoduyarlandırıcılar olmaksızın yapay UVB ışığının kullanımından oluşmaktadır. Işık endojen kromoforlar tarafından emilmekte ve bu UV emen biyomoleküllerle oluşan fotokimyasal reaksiyon ve bir dizi biyolojik olay, sonuçta tedavi edici etkiye sebep olmaktadır [428].

UVB radyasyonun majör moleküler hedefi nükleer DNA olup, DNA'nın ışığı absorbe etmesi sonucu pirimidin dimerleri ve diğer ışıkla indüklenmiş ürünler oluşmaktadır. Ortaya çıkan bu ürünlerle DNA sentezi inhibe edilmektedir [422]. Bunun dışında UVB radyasyon, tümör supresör gen olarak görev yapan ve hücre siklusunda görevli olan p53 gen ekspresyonunu artırmakta ve böylece apoptozu artırarak psoriatik deride T lenfositlerde seçici bir azalmaya neden olmaktadır [421], [422]. UVB radyasyon ek olarak keratinositlerde AMP yapımını uyararak antimikrobiyal özelliklere de sahip olmaktadır [422]. Yeni tanımlanan ve psoriasis patogeneğinde önemli role sahip hücreler olan Th17 hücreler de UVB ile baskılanmaktadır [423]. UVB ışık langerhans hücreleri üzerine direkt, sayısız sitokin ve adezyon molekülü üzerine dolaylı etkileriyle lokal immünsüpresiftir, T lenfositlerde apoptozu indüklemekte ve Th1'den Th2 fenotipine geçişe neden olabilmektedir [136], [429]. Prolifere olan keratinosit ve lenfosit sayısını azaltmakta ve antianjiogenik etkileri de tedaviye katkıda bulunmaktadır [136], [422].

UV ışık tedavisi immünsüpresif ve melanosit uyarıcı etkileri ile vitiligo hastalarının tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır [6]. UVB vitiligo hastalığında 2 ayrı yoldan pigmentasyona neden olmaktadır; birincisi immünsüpresyona yol açmasına bağlı melanosit ölümünün durması, diğeri ise fibroblast büyüme faktörü (Fibroblast Growth Factor, FGF) ve ET artması ile melanosit sayısında artış olması ve böylece pigment restorasyonu olmasıdır [430]. UV kıl folikülünde ve interfoliküler epidermiste yer alan melanosit kök hücrelerini de aktive etmektedir [324].

UVB ışığının DNA'ya olan etkisi dışında sitoplazma ve hücre zarında yerleşmiş ekstrasellüler moleküler hedeflere de etkisinin olduğunu gösteren kanıtlar

vardır. Bu hedefler hücre yüzey reseptörlerini, kinazları, fosfatazları ve transkripsiyon faktörlerini içermektedir [428].

Aksiyon Spektrumu

311-313 nm dar band UVB, 290-320 nm geniş band UVB spektrumudur. En yüksek antipsoriyatik etkinlik ise 313 nm seviyesinde olmaktadır [428].

Tedavi Protokolleri

Fototerapiye başlamadan önce hastalara verilecek UVB dozu minimal eritem dozuna (MED) veya Fitzpatrick deri fototipine göre belirlenmektedir. MED bazlı tedavinin hasta için daha güvenli bir rejim olduğu düşünülmektedir [422]. Dar band UVB fototerapisinde önerilen başlangıç dozu MED'nin %70-75'i ile tedaviye başlanmasıdır, seanslarda doz artımı tedavinin sıklığına ve önceki UVB maruziyetinin neticesine bağlıdır. Örneğin haftada 3 kez tedavi uygulanıp eritem oluşmadığı sürece doz %40 artırılır, eğer hafif eritem gelişirse %20 artırılır, eğer hafif eritem sürekliliğini korursa doz korunmalıdır. Vitiligo hastalarında artmış fotosensitiviteye bağlı UVB dozları diğer hastalıklarda olduğundan daha dikkatli yükseltilmeli, doz bir önceki dozun %10-20'sinden haftada birden daha sık arttırılmamalıdır [428].

Fototerapide birçok deri fototipi için haftada 3 kez tedavi uygulanması genelde uygulanan tedavi şekli olmaktadır [422]. Hem vitiligoda hem psoriasis hastalarında sıklıkla haftada 3 kez tedavi rejimi uygulanmaktadır. Ancak bunun dışında uygulama şekilleri de vardır. Dawe ve arkadaşlarının çalışmasına göre psoriasis hastalarında haftada 3 gün tedavi ile haftada 5 gün tedavi arasında istatistiksel fark görülmemektedir [431]. Anlamlı düzelmeye için psoriasis hastalarında 20-36 seans darband UVB tedavisi almak sıklıkla yeterli olmaktadır. Tedavi remisyon elde edilene kadar veya tedaviyle daha ileri başarı elde edilmeyene kadar sürdürülmektedir [422]. Vitiligo hastalarında ise kabul edilebilir pigmentasyon elde etmek için sıklıkla daha uzun seanslara ihtiyaç olmaktadır.

Fototerapide idame tedavisinin daha uzun süreli remisyon sağlamada faydalı olması konusunda halen fikir birliği bulunmamaktadır. İdame tedavi boyunca en son etkili olan UVB dozu verilmektedir [428]. Psoriasis hastalarında idame tedavi ile plak tip psoriasis hastalarında uzun remisyonlar elde edildiği düşünülse de bu konuda genel

bir fikir birliği bulunmamaktadır. Boztepe ve arkadaşlarının 15 guttat ve 35 plak tip psoriasis hasta üzerinde yaptığı çalışmada göre dar band UVB ile yapılan idame tedavisinin remisyon süresini uzattığı görülmüştür [432]. Vitiligo hastalarında idame tedavisini değerlendiren veriler ise yetersizdir.

Yan Etkiler

UVB fototerapisinin hastalarda oluşturabileceği yan etkilere bakıldığında akut ve kısa dönem yan etkileri eritem, kaşıntı, yanma, batma, bül oluşumu ve artmış herpes virüs enfeksiyonu sıklığını içermektedir [433]. UVB ile tedavi sırasında hastaların gözlük kullanması katarakt riskini azaltmak için gereklidir. UVB fototerapisinin uzun vadeli yan etkilerine bakıldığında kırışıklık, lentigo ve telenjiektazi şeklinde ortaya çıkan fotoyaşlanma bunlardan biridir [423]. Fotokarsinogenez uzun dönemde ortaya çıkabilecek başka bir yan etki olup, hayvan modellerinde dar band UVB geniş band UVB'ye göre MED başına 2-3 kat daha fazla riske sahip olmaktadır. Buna rağmen dar band UVB'nin geniş band UVB'den tedavide daha etkin olması nedeniyle dar band UVB de total kümülatif UV dozu daha düşük olacağından hastalarda uzun dönem karsinogenez riskinin artmayabileceği düşünülmektedir [434]. UVB'nin fotokarsinojenik etkileri bilinse de pek çok araştırma UVB tedavisi sonrasında böyle bir yan etkiyi göstermek için yetersiz kalmıştır [435]. 2012'de yayımlanan psoriasis hastalarında PUVA ve dar band UVB fototerapilerin karsinojenik risklerinin araştırıldığı sonuçları yayınlayan derlemede dar band UVB'de bu konuda 4 çalışma bulunmakta olup sonuçlarına göre hastalarda kanser riskinde artış görülmemekle beraber bu konuda yeterli prospektif çalışma olmadığı için bu risk tam olarak belli olamamaktadır. Derleme hastalarda PUVA ile uzun dönemde melanom ve melanom dışı deri kanser riskinin ise arttığını söylemektedir [436]. Ancak uzun süreli geniş band UVB maruziyeti (>300 seans) ile genital koruma olmadan tedavi edilen erkek hastalarda geniş band UVB fototerapisi genital tümörle ilişkili olabileceğinden, erkek hastalara genital koruma önerilmektedir [437]. Genital korumaya ek olarak eğer hastada yüzde lezyon yoksa yüze koruma da önerilmektedir [423]. Dar band UVB için kümülatif dozda limit verilmese de mevcut görüşlere göre 450-500 seans aşılmamalıdır [438].

Gebelikte de dar band UVB fototerapisi güvenle kullanılabilir, hatta plak ve guttat psoriazisli hamile hastalarda sistemik tedavi olarak ilk basamak tedavi olarak kullanılabilir. Hem dar band hem geniş band UVB fototerapilerinin teratojen etkileri bulunmamaktadır. Pediatrik psoriazis popülasyonunda da topikal tedavilere yanıt vermeyen hastalarda ikinci basamak tedavi seçeneği olarak UVB fototerapi kullanılabilir [423]. Çocuk hastalarda fototerapi ile ilgili veriler yetersiz olsa da şiddetli psoriazisi olan pediatrik hastalarda dar band UVB etkin olmakta, ancak bu tedavinin uzun dönem risklerine yönelik prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır [439]. Jeneralize vitiligolu çocuk hastalarda da dar band UVB fototerapisi başarıyla kullanılabilir [440].

Kombinasyon Tedavileri

UVB fototerapisi hem psoriaziste hem de vitiligoda hastalarında tedavinin etkinliğini artırmak, hızlandırmak ve uzun dönem yan etkileri azaltmak amacıyla çeşitli topikal ve sistemik tedavilerle kombine edilebilmektedir [423]. Fototerapi sırasında kullanılan herhangi bir topikal ajan, psoriatik deride optik özellikleri değiştirebilmekte ve kullanılan ajan göre UV iletimi artabilmekte veya azalabilmektedir [441]. Bu nedenle bu ajanların tedavi öncesi değil de tedavi sonrasında kullanılmaları önerilmektedir.

Psoriazis hastalarında UVB fototerapisi topikal kortikosteroid [442], katran [422], antralin [443], topikal kalsipotriyol [444], topikal retinoid [445], oral retinoid [446], metotreksat [447], siklosporin [448], biyolojik ajanlar [449] ile kombine edilebilmektedir.

Vitiligo hastalarında da UVB fototerapisi topikal kortikosteroidler [450], topikal kalsipotriyol [332] topikal psödokatalaz [349], topikal takrolimus [327], topikal pimekrolimus [451], antioksidanlar ve vitamin preparatları [356], cerrahi tedavilerle [450] kombine edilebilmektedir. UVB ile yapılan kombinasyon tedavilerinin psoriazis ve vitiligo hastalarının tedavisindeki başarı düzeyleri değişik oranlarda olmaktadır.

Vitiligo Tedavisinde Fototerapi

Vitiligo tedavisinden en etkin UV spektrumu tam olarak bilinmese de, dar band UVB son yıllarda oldukça popüler hale gelmiştir. Dar band UVB'nin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Birinci etki mekanizmasının foliküler melanositleri stimüle etmek olduğu düşünülmektedir. Vitiligoda kıl folikülünün kök bölgesindeki melanositlerin hasarlı olduğu, ancak dış kök kılıfına ait inaktif melanositlerin etkilenmediği; bu nedenle vitiligoda ortaya çıkan pigmentasyonda kök bölgesindeki melanositlerin görevli olmadığı düşünülmektedir. Kılın dış kök kılıfındaki dopa negatif amelanotik melanositlerin dar band UVB ile uyarıldığı; bunların çoğalmak, melanin üretmek için aktive olduğu, depigmente deriye doğru göç ederek perifoliküler repigmentasyonun görüldüğü düşünülmektedir [403]. Bunun dışında UVB ışığının ikinci etki mekanizması keratinositlerde IL-1a sitokin sekresyonunu ve çeşitli büyüme faktörü sentezini artırmaktır, aynı zamanda otokrin yolla keratinositlerde ET-1 gen ekspresyonu da artmaktadır. ET-1 güçlü bir melanojen olup, keratinositlerde artan ET-1 sekresyonu tirozinaz gen ekspresyonunun artmasına neden olmaktadır. Böylece melanositlerde büyümeden sorumlu genlerin ekspresyonu artmakta ve kutanöz pigmentasyon uyarılmaktadır [452].

Vitiligo hastalarında şiddetli eritemin köbner fenomenini artıracak ve hastalığı kötüleştireceği için minimal eritem sağlayan doz aralığında kalmak önemlidir. Vitiligo hastalığında UVB ile değişik tedavi protokolleri mevcut olup sıklıkla başlangıç radyasyon dozu olarak 0,075 J (Joule)/cm²-0,74 J/cm² kullanılmaktadır. Eritem oluşana kadar her seans doz %10-%20 artırılmaktadır. Ancak vitiligo hastalarında artmış fotosensitiviteye bağlı UVB dozları diğer hastalıklarda olduğundan daha dikkatli yükseltilmelidir, doz bir önceki dozun %10-20'sinden ve haftada birden daha sık artırılmamalıdır [428]. Vitiligoda UVB fototerapisi ile tedavide seanslar haftada 2 veya 3 kez, maksimum 6-18 ay boyunca olacak şekilde uygulanmaktadır [324]. Ancak vitiligo hastalarında UVB kullanımı için maksimum süre ve güvenlik sınırı belli değildir. Bologna'da vitiligo hastaları için önerilen maksimum UVB seansının 300 olması gerektiği önerilmektedir [5]. Başka bir kaynakta yapılan öneri; vitiligo hastalarında dar band UVB fototerapisi için deri fototipi I-III olan hastalarda maksimum tedavi 200 seans ile sınırlandırılmalı, ancak deri fototipi IV-VI olan hastalarda belirtilen maksimum seans sayısı bulunmamaktadır, burada sınır hasta

durumuna ve klinisyene göre değişmektedir [453]. Njoo ve arkadaşları tedaviye cevap veren hastalarda UVB fototerapisinin maksimum 24 ay süreyle verilmesini önermektedir. Bir yıl bittikten sonra, UVB'nin yıllık kümülatif dozunu azaltmak için 3 aylık dinlenme dönemi önerilmektedir. Çocuk hastalarda izin verilen maksimum süre 12 aydır. Sonradan eğer gerekirse sadece sınırlı alanlar ışına maruz bırakılmalıdır. Vitiligo hastalarında UVB fototerapisinde 6 ay sonra cevap gözlenmez ise tedavinin sonlandırılması önerilmektedir [426]. Dar band UVB tedavisine hastalığın erken dönemlerinde başlanmasının daha iyi sonuçlar verdiği ileri sürülmüştür. Vitiligo hastalarında UVB ile tedavide yüz ve boyun bölgesi en iyi repigmentasyon cevabını gösterirken, gövde ve proksimal ekstremitelerde cevap orta derecede olmakta; el, ayak ve kemik çıkıntıları gibi kıl yoğunluğunun az olduğu veya hiç olmadığı bölgelerde az repigmentasyon gözlenmekte veya hiç gözlenmemektedir [454].

Vitiligo hastalarında genel UVB tedavisine cevaplar değişik çalışmalarda farklı oranlarda olmaktadır. En yüksek başarı oranları Hindistan'dan elde edilmiş olup bu çalışmalarda hastaların %71,4'ünde [454] ve %75'inde [455] kozmetik olarak kabul edilebilir pigmentasyon oranı elde edilmiştir. Vitiligo hastalarında UVB fototerapisi ile kozmetik olarak kabul edilebilir pigmentasyon oranları Hollanda'dan yapılan iki çalışmada %53 [440] ve %63 [425], Türkiye'den yapılan bir çalışmada %15 [332], Tayvan'dan yapılan bir çalışmada da %12,5 [456] olarak değişmektedir. Tek başına dar band UVB fototerapisi kullanıldığında vitiligo hastalarında repigmentasyon oranları %41,6 [331], %45 [457] oranlarında olmaktadır.

Vitiligo hastalarında fotoduyarlandırıcı kullanılmaksızın uygulanan UVB tedavisinin PUVA tedavisine üstünlükleri mevcuttur. Dar band UVB ile çocuk ve gebe hastalar tedavi edilebilmekte, kozmetik olarak daha iyi renk uyumu sağlamakta, psöralene bağlı yan etkiler ve önlemler bulunmamakta, böylece gebelerde, emziren kadınlarda, karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda, katarakt varlığında da güvenle kullanılabilir [440], [458]. Vitiligo hastalarında oral PUVA tedavisi ile dar band UVB fototerapilerinin karşılaştırıldığı 2007 yılında yayınlanan bir çalışmanın sonuçlarına göre; dar band UVB alan hastalarda tedavi sonunda PUVA alan hastalara göre daha iyi başarı elde edilmiştir. Ancak en dramatik farkın pigmentasyonda olduğu, PUVA alan grupta tedavi alanlarında tedavi edilmeyen alanlara göre daha

hiperpigmente bir deri olduğu, yine PUVA alan gruptaki hastalarda eritem insidansının daha fazla olduğu belirtilmiştir [458]. Uzun dönem kanser riskine bakıldığında dar band UVB alan hastalarda bu riskin PUVA alan hastalara göre daha az olduğu belirtilmektedir [459]. Dar band UVB ile tedavi edilen psoriasis hastalarına göre dar band UVB ile tedavi edilen vitiligo hastalarında uzun dönem kanser riskinin daha düşük olduğu, bunun da vitiligo hastalarında siklosporin, metotreksat gibi immünsüpresif ajanların nadiren kullanılması nedeniyle olduğu düşünülmektedir [440]. Kunisada ve arkadaşları dar band UVB ile indüklenen malign deri tümörlerinin oranını geniş band ile indüklenen malign deri tümörü oranından daha yüksek bulmuştur [460].

Vitiligo hastalarında cerrahi dışı tedavilerin karşılaştırıldığı bir meta-analizde pigmentasyon açısından en yüksek başarı oranı %63 oranla dar band UVB alan hastalarda elde edilirken, PUVA tedavisi ile %51 oranla başarı elde edilmiştir [311]. Parsad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PUVA tedavisi alan vitiligo hasta grubunda %23,6 hasta tam repigmentasyon gösterirken, %36,8 hasta orta düzeyde pigmentasyon göstermiştir. Dar band UVB ile tedavi edilen vitiligo hastalarında %41,9 hasta tam repigmentasyon sergilerken %32,2 hasta orta düzeyde iyileşme göstermektedir [461]. Başka bir çalışmada dar band UVB alan vitiligo hastalarında repigmentasyon oranı %52,24, PUVA grubunda ise bu oran %44,7 olmuştur. Ancak tedaviye dirençli olan alanlar çıkarıldığında hastalığı tedavi etmedeki başarı dar band UVB lehine artmaktadır. Yine bu çalışmada vitiligoda fototerapiye en iyi cevabın yüz bölgesinde olduğu, dar band UVB fototerapisi ile daha fazla repigmentasyon olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı repigmentasyonun sırt ve üst ekstremitte bölge lezyonlarında elde edildiği belirtilmiştir [462].

Vitiligoda UVB fototerapisi ile hastalarda oluşabilecek remisyon süresi bilinmemekte olmakla beraber Sitek ve arkadaşlarının çalışmasında jeneralize vitiligo nedeniyle haftada 3 kez 12 ay boyunca dar band UVB fototerapisi uygulanan 31 hastadan %75'ten fazla pigmentasyon gösteren 11'i tedavi kesildikten 2 yıl sonrasına kadar takip edilmiş; 11 hastanın 6'sında relaps, 5'inde stabil hastalık olduğu görülmüştür. 6 relaps hastasının 4 'ünde relapsların tedavi kesildikten sonraki ilk 6 ay içinde olduğu gözlenmiştir [463]. Başka bir çalışmada da haftada 2 kez dar band UVB

ile tedavi edilen 70 vitiligo hastasında tedavi kesildikten 4 yıl sonrasına kadar %14,3 hastada pigmentasyonun stabil olduğu görülmüştür [464].

Vitiligo hastalarında da UVB fototerapisi topikal kortikosteroidler [450], topikal kalsipotriyol [332] topikal psödokatalaz [349], topikal takrolimus [327], topikal pimekrolimus [451], antioksidanlar ve vitamin preparatları [356], cerrahi tedavilerle [450] kombine edilebilmektedir. Vitiligoda UVB ile yapılan kombinasyon tedavilerinin hastaları tedavi etmedeki başarı düzeyleri değişik oranlarda olmaktadır.

Psoriasis Tedavisinde Fototerapi

Psoriasis hastalarının guttat ve seboreik (hafifçe deriden kabarık lezyonları) klinik tipleri en iyi ve en hızlı şekilde geniş band UVB fototerapisine cevap vermektedir. Yine de dar band UVB fototerapisi konvansiyonel geniş band UVB'ye göre hem hastalığı temizleme, hem de remisyon süreleri açısından daha üstündür [428]. Dar band UVB ile geniş band UVB fototerapilerinin psoriasis hastalarındaki etkinliğini karşılaştıran çalışmalar dar band UVB nin psoriasis hastalarında daha etkin olduğunu göstermektedir [465].

Psoriasisde UVB fototerapisinde önerilen başlangıç dozu MED'nin %70-75'i olup seanslarda doz artımı tedavinin sıklığına ve önceki UVB maruziyetinin neticesine bağlıdır. Örneğin hastaya haftada 3 kez tedavi uygulanmış ve eritem oluşmamışsa sürece doz %40 artırılır, eğer hafif eritem gelişirse %20 artırılır, eğer hafif eritem sürekliliğini korursa doz korunmalıdır.

Etkinliği artırmak ve toplam UVB dozunu azaltmak suretiyle psoriasisde topikal ve sistemik tedaviler UVB fototerapisi ile kombine edilebilmektedir. Fototerapi ile tedavi öncesi ise kısa süreli sıcak su ile duş veya mineral yağ kullanımı UV geçişini artırabilmektedir [441]. Ancak psoriasis tedavisinde kullanılan vazelin, salisilik asitli vazelin, kalsipotriyol, klobetazol ve tretinoin'in UVB'yi bloke edebileceği unutulmamalıdır [466]. 2013'te yayımlanan bir yayına göre çoğu emolyent fototerapinin etkinliğini olumsuz yönde etkilemekte, fototerapide adjuvan olarak bir emolyent kullanılacaksa bunun ancak uygun emolyent seçimi ile mümkün olacağından bahsedilmiştir. Fototerapinin etkinliğini artıran bir emolyentin sıvı bazlı, korneositler arasına sızabilen ve böylece homojen yüzey oluşturarak UV ışık

refraksiyonunu azaltabilen, düşük absorpsiyon kapasitesine sahip, stratum korneumda maksimal doygunluğa ulaşmak için UV radyasyondan an az 5 dakika önce uygulanması gereken bir ürün olması durumundan bahsedilmiştir. Bu nedenle vazelin yağı, mineral yağı ve gliserol gibi fototerapinin etkinliğini artıran emolyentin fototerapiyle beraber kullanımı önerilmektedir. Ancak UV absorpsiyon kapasitesi yüksek, ayçiçek yağı, hindistan cevizi yağı, vazelin gibi fotoprotektif emolyentler ise ışık tedavisinin etkinliğini azaltacağından fototerapiyle beraber kullanılmaları önerilmemektedir [467]. Tüm bu nedenlerle fototerapi öncesinde uygulanacak emolyent dikkatle seçilmelidir. UVB ile topikal kortikosteroid kombinasyonunun psoriasis hastalarında tedavi süresini kısaltabileceği düşünülse de UVB ile kombinasyon halinde topikal steroid kullanımının yararlı olup olmadığı açık değildir, ancak genel görüş psoriasis hastalarında topikal kortikosteroidlerin fototerapi ile kombinasyonunun önerilmediği şeklindedir [442]. Psoriasis hastalarında UVB fototerapisine antralin eklenmesinin tek başına UVB kullanımına göre daha etkin olduğuna dair kanıtlar mevcuttur [443]. Psoriasis hastalarında kalsipotriyen ile UVB kombinasyonu da tek başına UVB kullanımına göre daha etkin bulunduğu [444] ve aksine bulunmadığı [468] çalışmalar mevcuttur. Topikal tazarotenin UVB tedavisi ile kombine edilerek psoriasis hastalarının tedavisinde kullanılması ise seans sayılarını ve toplam UVB kümülatif dozunu azalacak, tedavi etkinliği artacaktır [445]. Ancak yanma, soyulma gibi iritan yan etkiler bu kombinasyonun kullanımını sınırlamaktadır ve bu nedenle UVB dozunun düşürülerek hastalara verilmesini gerektirmektedir [469]. Katranla kombinasyon da psoriasis hastalarında faydalı olmakla beraber bu kombinasyonun kötü kokusu, kıyafetleri boyaması ve özellikle de karsinogenez riski nedeniyle kullanımı sınırlıdır [422]. Bagel ve arkadaşlarının çalışmasında dar band UVB fototerapisi ve kömür katranı ile tedavi edilen erişkin psoriasis hastalarında kombinasyon tedavisi tek başına fototerapiden üstün bulunmuştur [470]. UVB'nin sistemik tedavilerle kombinasyonu da psoriasis hastalarında başarılı sonuçlar vermektedir. Örneğin; metotreksat ile UVB kombinasyonunda hastalarda kümülatif metotreksat dozu düşecek, böylelikle hepatotoksisite riski azalacak ve tedavi için gerekli total seans sayısı da azalacaktır [447]. Benzer şekilde retinoidlerle UVB kombinasyonunun da psoriasis hastalarında kümülatif UVB dozunu azalttığı ve fototerapiye yanıtı hızlandırdığı, retinoid dozunun düşük kullanılmasını sağladığı,

sonuçta hem retinoide hem UVB fototerapisine ait yan etkilerin azaldığı gösterilmiştir [446]. Siklosporin ile melanom dışı deri kanseri riskinde artış olması nedeniyle UVB ile kombinasyonuna ait uzun dönem güvenlik verileri olmadığından psoriasis hastalarında bu kombinasyondan kaçınılmalıdır [422]. Bir kohort çalışmasında PUVA tedavisi alan psoriasis hastalarında önceden siklosporin tedavisi alanlarda almayanlara göre SCC riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiş olup bu nedenle PUVA ile siklosporin kombinasyonu psoriasis tedavisinde önerilmemektedir [448]. Psoriasis hastalarında biyolojik tedavilerle UVB kombinasyonuna ait yeterli veri bulunmamaktadır [422]. Alefacept ve UVB fototerapi kombinasyonu psoriasis hastalarında bu ajanların tek başlarına kullanımından daha etkin olmaktadır [423]. Adalimumab tedavisi altında olan bir hastaya da dar band UVB fototerapisinin eklenmesi psoriasis hastalığının tedavisinde başarılı sonuçlar vermiştir [449].

Geniş Band UVB Fototerapisi

290–320 nm dalga boyunda olan geniş band UVB tedavisi eski bir tekniktir. Dar band UVB ile karşılaştırıldığında geniş band UVB’de daha kısa dalga boylarının kullanılmasına bağlı eritematöz reaksiyonlar ve aktinik hasar daha hızlı ve sık olmaktadır. Burada tedaviye başlangıç dozu 20 mJ (milijoule)/cm² şeklinde olup minimal eritem oluşana kadar doz %20’lik artışlarla artırılır [307]. William Goeckerman tarafından 20. yüzyılın başlarında psoriasis hastalarının tedavisi için katran ile kombinasyon halinde geniş band UVB kullanımı tanımlanmıştır [132], [135], [421]. Köster ve Wiskemann tarafından vitiligo hastalarında yapılan çalışmada 14 vitiligo hastasının 8’inde geniş band UVB ile 12 aylık tedavi sonunda %75’ten fazla pigmentasyon elde edilmiştir [424]. Geniş band UVB fototerapisinin uzun dönem yan etkileri bilinmemekle beraber Kunisada ve arkadaşlarının hastalarda dar band UVB ile indüklenen malign deri tümörlerinin oranını geniş band ile indüklenenlerden daha yüksek oranda bulmuşlardır [460].

2.3.5. Psöralenler ile Fotokemoterapi (PUVA)

Genel Bilgiler

Psöralen fotokemoterapisi (PUVA) psöralen olarak bilinen foto-duyarlandırıcı ajanın alımını takiben 2 saat içinde yüksek yoğunluklu uzun dalga boyuna sahip UVA

ışığının özel floresan lambalar yardımıyla verilmesi ile karakterize, psoriazis ve vitiligo hastalarında etkinliği yüksek olan bir tedavidir.

Tarihçe

Doğal psöralen içeren özütler, bitki tohumları veya parçalarına temastan sonra güneşe çıkmak şeklinde uygulama, Mısır ve Hindistan'da binlerce yıl vitiligo hastalığının tedavisinde kullanılmıştır. Topikal veya oral psöralenler ile güneş ışığı veya UV'ye maruz kalmakla elde edilen cesaretlendirici sonuçlar ilk olarak vitiligo hastalarının tedavisi için bildirilmiştir. 1974'te 8-MOP oral alınması ve sonrasında yeni, yüksek yoğunluklu yapay UVA ışık kaynağına maruz kalınması psoriazis hastalarında oldukça etkili bulunmuştur. Sonra İskandinavya'da geliştirilen psöralen banyolarını takiben UVA'ya maruz kalma olarak bilinen banyo PUVA yöntemi kullanılmıştır. Sonrasında PUVA'nın tüm varyantlarının etkinliği kanıtlanmış ve genel olarak deri hastalıklarında psoriazis, vitiligo hastalıklarına ek olarak bir seri hastalıkta kullanılmaya başlamıştır [428].

Psöralenler

Psöralenler sentetik olarak da üretilebilen bazı bitkilerde doğal olarak bulunan trisiklik furokumarinler olup, oral veya topikal (banyo, krem) olarak kullanılırlar. Böylece PUVA tedavisi oral, topikal ve banyo şeklinde olmak üzere 3 şekilde yapılabilmektedir. Sık kullanılan psöralenler 8-MOP, 5-MOP, TMP'dir. Amerika'da tek oral psöralen 8-MOP'ken, Avrupa'da potansiyel toksisitesinin daha az olması nedeniyle 5-MOP daha sık kullanılmaktadır. TMP ise İskandinavya'da sıklıkla kullanılmakta ve banyo PUVA yönteminde kullanılan psöralen formu olmaktadır [423].

Psöralenlerin alınması ile deriye ulaşması arasında geçen basamaklar ilacın parçalanması ve çözünmesini, emilimi, ilk geçiş etkisini, kan ile taşınmasını ve dokuya dağılmasını içermektedir. Oral yolla alınan psöralenlerin ise barsaklarda emilme hızı molekülün fizikokimyasal özelliklerine, çözünme hızına, preparatların galenik özelliklerine ve eş zamanlı alınan gıdaların yağ içeriğine bağlı olarak değişmektedir. 5-MOP, 8-MOP'a göre suda daha az çözünür ve emilme hızı 8-MOP'un yaklaşık %25'i kadardır. Psöralenler deriye ulaşmadan önce karaciğerde ilk geçiş etkisine

uğramaktadır. Sonuçta 8-MOP ve 5-MOP serum düzeyleri kişiden kişiye değişmekte, hatta aynı hastada farklı durumlarda bile serum düzeyleri değişebilmektedir [428].

Oral PUVA'da 8-MOP 0,6-0,8 mg/kg dozunda, UVA'dan 2 saat önce kullanılmaktadır [421]. Hastalara oral psöralen alımından 1 saat önce ve 1 saat sonra yemek yememeleri söylenmelidir, çünkü yiyecek alımı 8-MOP emilimini yavaşlatmakta ve azaltmaktadır. Fakat oral psöralen alımına bağlı ortaya çıkabilecek bulantı nedeniyle bazen hastaların yiyecek almaları gerekli olmaktadır [423].

Psöralenlerin ve PUVA Tedavisinin Etki Mekanizması

Psöralenler önce DNA çift sarmalına girmekte, DNA baz çiftleri arasına eklenerek UVA maruziyetinde DNA çapraz bağlantıları oluşturmaktadır. DNA-psöralen çapraz bağlantısı DNA replikasyonunu inhibe ederek hücre siklusunda arreste sebep olmaktadır [421], [423], [422]. PUVA aynı zamanda reaktif oksijen moleküllerinin oluşumuna sebep olarak hücre zarında hasar, mitokondri zarında hasar ve antijen sunan hücrelerde ölüme yol açmaktadır [423], [471]. Sonuçta inhibe olan DNA replikasyonu ve duraklayan hücre döngüsü ile psoriasis hastalığında etkinlik ortaya çıkmaktadır. Fakat bu şekilde pigmentasyonun nasıl indüklendiği tam açıklanamamaktadır [279]. Ortaya atılan bir hipotez PUVA tedavisinin melanositlerde hipertrofiye yol açması ve hiperaktif melanosit oluşumunu tetiklemesidir [472]. Vitiligo hastalığında kıl folikülünün kök ve infundibulum bölgesine ait melanositler hasar görürken, kıl folikülünün alt, orta kısmı ve dış kök kılıfı korunmaktadır. PUVA tedavisi kıl folikülündeki melanositleri epidermise göç etmeleri yönünde uyarmakta ve vitiliginöz deride melanosit toplanmasını indüklemektedir [279]. Bunun dışında PUVA tedavisi ile keratinositler uyarılıp inflamatuvar medyatör üretimi tetiklenmekte ve bu medyatörlerden bazıları melanosit büyümesini artırmaktadır. PUVA ile melanosit yüzeyindeki vitiligo ile ilişkili antijen ekspresyonu, epidermal langerhans hücre sayısı azalmakta ve böylece melanositlerin hücre aracılı sitotoksik etkilerle öldürülmesi engellenmektedir [473]. İn vitro çalışmalar immünsüpresyona ek olarak PUVA tedavisinin melanosit büyümesini indirekt yolla artırdığını, bu nedenle aktif vitiligo hastalığı fazında PUVA tedavisinin verilmesi gerekirken, stabil vitiligo hastalığında dar band UVB fototerapisinin kullanılabileceği belirtilmektedir [474].

UVA radyasyon UVB radyasyonuna benzer şekilde epidermal keratinositleri ve langerhans hücrelerini etkilemektedir, fakat UVB'den farklı olarak dermise kolayca penetre olabildiğinden dermal DH'leri, fibroblastları, endotel hücrelerini, mast hücrelerini ve deriyi infiltre eden inflamatuvar hücreleri de etkilemektedir [423].

Etki Spektrumu

8-MOP kaynaklı gecikmiş eritem 330-335 nm aralığında maksimum etkiye sahiptir ve 8-MOP'nin (ilave UVA) antipsoriatik aktivitesi eritem etki spektrumu ile paralel olmaktadır. PUVA tedavisi için kullanılan tipik UVA floresan lambaları 352 nm'de zirve yapmakta ve UVB aralığının yaklaşık %0,5'ini yaymaktadır.

Tedavi Protokolleri

Oral PUVA'da 8-MOP 0,6-0,8 mg/kg dozunda, ilacın emilim özelliklerine bağlı olarak maruziyetten 1-3 saat önce oral yolla alınmaktadır. 5-MOP için kullanılan doz ise 1,2-1,8 mg/kg'dir. Oral PUVA'da tedaviye başlamadan önce hastalarda deri fototipine göre veya MFD (Minimal fototoksik doz)'ye göre başlangıç UVA dozu hesaplanıp, sonrasında MED/MFD'nin %50-70'i ile tedaviye başlanmaktadır. Eğer eritem yok ve yanıt iyiye haftalık %30 UVA doz artışı, eritem ve yanıt yoksa UVA %30 artırılır. Minimal eritem varsa doz artırılmaz, ödemli veya ödemsiz agrılı eritem veya bül oluşmuşsa semptomlar azalana kadar uygulama yapılmaz, bulgular iyileştikten sonra en son uygulanan dozun %50'si kadar doz azaltılır ve daha sonra doz %10 artırılır [428].

Topikal PUVA'da 8-MOP içeren ajan doğrudan lezyonlar üzerine sürülürken, banyo PUVA'da etkilenen alanlar 8-MOP içeren suya batırılarak 30 dakika içinde UVA uygulanmaktadır. İskandinav ülkelerde jeneralize psoriasis hastalarında kullanılan TMP ile banyo PUVA tedavisi sistemik psöralen maruziyetini ve böylelikle toksisitenin azalmasını sağlamaktadır. Banyo PUVA birimi kurmanın maliyetinin yüksek olması nedeniyle Amerika'da bu PUVA şekli nadiren kullanılmaktadır [423]. Yapılan çalışmalar banyo PUVA yönteminin klasik PUVA yöntemi kadar etkili olduğunu ve klasik PUVA'ya göre daha düşük kümülatif UVA dozu sağladığını göstermiştir [475]. Burada psöralenlerin banyo suyuna katılmasını takiben tüm deri yüzeyinde aynı derecede ilaç dağılımı, çok düşük plazma psöralen seviyeleri, serbest

psöralenlerin deriden hızla uzaklaşması ve bu sayede fotosensitivite süresinin azalması gibi avantajlar elde edilir. Önceleri sadece TMP banyo PUVA'da kullanılırken artık 8-MOP ve 5-MOP da kullanılmaktadır. Burada tüm vücut ya da el-ayak litrede 0,5-5 mg 8-MOP içeren banyo suyunda 15-20 dakika süresince kalır. Banyo PUVA için yapılan MFD testinde oral PUVA'dan farklı olarak fototoksik eşik, erken tedavi evresi boyunca giderek azalır. Hızla azalan fotosensitiviteye bağlı bu süreden hemen sonra ışığa maruziyet gerçekleştirilmelidir [428].

Topikal PUVA'da 8-MOP (%0,1-0,01) krem, pomad ya da losyon içinde hastaya uygulanır ve arkasından UVA ışını verilmektedir. Topikal psöralenlerin deriye uygulanmasından 20-30 dakika sonra hasta 0,25 J/cm²'den fazla olmamak kaydıyla hastalar başlangıç UVA dozuna maruz bırakılmakta, tedavi edilen bölgelerde eritem sağlanana kadar aynı fraksiyonda doz yavaşça artırılmaktadır. Topikal psöralen formlarının fototoksikite risklerinin daha fazla olması nedeniyle düşük psöralen konsantrasyonları kullanılmalı, ticari preparatlar bu sebeple dilue edilmelidir [5]. Topikal PUVA'da tedavi haftada 2-3 kez uygulanır. Tedavi sırasında hastaların normal derisinin örtülmesi ve UV ışımından koruyucu gözlükleri kullanılması gerekmektedir. Tedaviden sonra tüm hastalar topikal uygulanan solüsyonu sabun ve su ile yıkamalı ve günün diğer kısmında güneş ışınlarından korunmalıdır [310]. Deri yüzeyinde eşit oranda dağılım olmaması, önceden tahmin edilemeyen fototoksik eritem reaksiyonlarına yol açması, lezyonsuz deriye dikkatsizce uygulanması topikal PUVA yönteminin dezavantajlarıdır. Ayrıca eğer çok sayıda lezyon varsa uygulama zahmetli ve zaman alıcı olacaktır. Bu nedenle topikal PUVA artık öncelikli olarak el-ayak psoriasis ve sınırlı stabil vitiligo hastalarında tercih edilmektedir [428].

Kombinasyon Tedavileri

UVB fototerapisinde olduğu gibi PUVA'nın total kümülatif dozunu düşürmek, tedavinin etkinliğini artırmak ve kutanöz malignansi riskini azaltmak amacıyla PUVA diğer tedavilerle başta psoriasis ve vitiligo hastalıklarının tedavisinde kombine edilebilmektedir [476].

Psoriasis hastalarında PUVA topikal steroidlerle [477], topikal kalsipotriyol [478], topikal retinoid [479], oral retinoid [446], metotreksat [132], excimer lazerler [480], [481] ile kombine edilebilmektedir.

PUVA tedavisi topikal kalsipotriyol [482] gibi topikal tedavilerle veya sistemik steroid [483], azatiopurin [419] gibi sistemik tedavilerle kombine edilerek de vitiligo hastalarının tedavisinde kullanılabilir.

Yan etkiler ve Kontrendikasyonlar

Oral PUVA tedavisinin sık ancak hafif sayılabilecek toksisitesi 48-96 saatte zirve yapan eritem, kaşıntı, kserozis, düzensiz pigmentasyon, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal semptomlardır. Diğer akut toksisiteler bül oluşumu, fotoonikoliz ve melanonişidir. Oral PUVA tedavisi sırasında gastrointestinal semptomlar gelişirse 8-MOP hastalara 15 dakika aralarla bölünmüş dozlarda ve özellikle süt olmak üzere yiyeceklerle verilebilmektedir. Psöralenlere bağlı karaciğer toksisitesi nadirdir. Psöralenlerin lens proteinlerine bağlanmasına bağlı PUVA tedavisi katarakt için potansiyel bir risk faktörü olmaktadır. Bu nedenle hastaların tedavi sırasında ve PUVA tedavisinden sonraki günler göz korumasına dikkat etmesi gerekmektedir [423]. Malanos ve arkadaşlarının yaptığı bir kohort çalışmasında göz korumasına uyan, PUVA tedavisi alan hastalarda PUVA tedavisinin katarakt riskini artırmadığı gösterilmiştir [484]. Uzun süreli PUVA tedavisine bağlı yan etkiler ise elastoz ve poikiloderma ile karakterize fotoyaşlanma, lentijin oluşumu ve fotokarsinogenezdir [423]. Oral PUVA ile yüksek kümülatif doza maruz kalınması hastalarda özellikle skuamöz hücreli karsinom başta olmak üzere melanom dışı deri kanseri riskini artırmakta olup özellikle de erkek genital bölgesinin diğer alanlara göre SCC açısından daha riskli olduğu gösterilmiştir [485], [486]. Bulgular ayrıca PUVA tedavisi sonlandırılmış olsa bile PUVA'ya bağlı karsinojenik etkilerin devam ettiğini göstermiştir [486]. Bu nedenle kaynaklar hastalarda PUVA tedavisi için tüm yaşam boyu önerilen maksimum kümülatif seansın 200 seans olması gerektiğini [471], ayrıca kümülatif hayat boyu alınan UVA dozunun 1000j/cm² ile sınırlanması gerektiğini önermektedir [136].

Oral psöralenlerin gebelik kategorisi C'dir. PUVA ile fotokarsinogenez riskinde artış olması nedeniyle pediatrik yaş grubu hastalarında kullanımı büyük bir dikkatle yapılmalıdır [423]. FDA tarafından banyo PUVA çocuk hastalarda onaylı olmasa da sistemik absorpsiyonun düşük olmasına bağlı çocuklarda kullanılabilir [487].

PUVA tedavisinde kullanılan oral psöralenler diğer fotoduyarlandırıcı ajanlar olan NSAID, diüretikler, antifungaller, nöroleptikler ve tetrasiklin, florokinolon gibi bazı ilaçlarla ilaç etkileşimine girebilmektedir [136].

Oral PUVA tedavisi melanom veya melanom dışı deri kanseri hikayesi olan kişilerde, premalign deri lezyonları olan kişilerde, gebelik ve emzirme döneminde, immünsüpresif tedavi veya eşlik eden fototoksik tedavi alan kişilerde, çocuk hastalarda, katarakt varlığında kontrendikedir [334], [488].

Psoriasis Hastalarında PUVA Tedavisi

Eritrodermik ve jeneralize püstüler psoriasis hastalıklarının tedavisi daha zor olmakla birlikte temel olarak psoriasis hastalığının bütün tipleri PUVA'ya yanıt vermektedir. PUVA'nın psoriasis hastalarındaki etkinliğini gösteren biri Amerika'dan, diğeri Avrupa'dan olmak üzere 2 geniş, çok merkezli çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar farklı protokolleri kullanmış olsa da psoriasis hastalarında PUVA tedavisinin etkinliğini göstermektedir. Avrupa'daki protokoller hastalarda PUVA tedavisi için başlangıç UVA dozunu belirlemek için MFD kullanırken, Amerika'daki protokoller Fitzpatrick deri fototipine göre doz belirlemektedir. Bu çalışmalarda psoriasis hastalarında aynı derecede etkinlik saptansa da Avrupa protokolü uygulamasının Amerika protokolüne göre daha az kümülatif dozla daha kısa sürede yanıt alınmasını sağladığı görüldüğü için, Avrupa MFD bazlı protokolün uygulanması daha uygun gibi görünmektedir [489], [490]. Ancak 1996 yılında Collins ve arkadaşları psoriasis hastalarında MFD bazlı PUVA ve deri fototipi bazlı PUVA tedavileri arasında anlamlı bir fark bulmamıştır [491]. PUVA ile yaklaşık 24 seansta psoriasis lezyonlarında kaybolma, hastalarda 3-6 aya varan remisyon süresi elde edilebilmektedir. Lezyonlarda temizlenme sonrası PUVA ile idame tedavisi ayda 1 veya 2 kez şeklinde verilebilmekte, fakat bu konuda tam bir konsensus bulunmamaktadır [489], [490]. PUVA psoriasis hastalığının tüm alt tipleri için yararlı olmakla beraber püstüler ve eritrodermik tiplerin tedavisi PUVA ile zor olmaktadır [492]. PUVA tedavisi UVB penetrasyonunun zor olduğu palmoplantar kalın lezyonlu hastalarda, yoğun skuamli psoriasis olgularında, dar band UVB ile kısa remisyon süreli ve düşük klinik yanıtı olgularda tercih edilmelidir [492].

Psoriasis hastalarında topikal steroidlerle PUVA'nın kombine edilmesiyle ortaya çıkan sonuçlar çelişkili olmaktadır. Psoriasis hastalarında bir çalışmada PUVA tedavisine betametazon valerat eklenmesi faydalıyken [477], başka bir çalışmada PUVA topikal kortikosteroid kombinasyonu PUVA emolyent kombinasyonundan üstün olmamaktadır [493]. Psoriasis hastalarında topikal kalsipotriyol krem veya merhem ile PUVA kombinasyonu klinik cevabın artmasını ve kümülatif UVA dozunun azalmasını sağlamaktadır [478]. PUVA ve tazaroten kombinasyonu da kalsipotriyole benzer şekilde psoriasis hastalarında klinik cevabı artırmakta olup kümülatif UVA dozunu azaltmaktadır [479]. PUVA ile oral retinoidlerin psoriasis hastalarında kombinasyonu tek başına asitretin veya PUVA monoterapisi ile karşılaştırıldığında daha etkili bulunmuştur. Etkinlik dışında kombinasyon tedavisi her iki tedaviyle ortaya çıkabilecek yan etkileri, retinoidlerin melanom dışı kanser gelişimini baskılama etkisiyle PUVA tedavisine bağlı ortaya çıkabilecek uzun dönem karsinogenez riskini de azaltmaktadır [446]. Psoriasis hastalarında PUVA ile siklosporin kombinasyonu ise potansiyel karsinogenez riski nedeniyle uygun bir kombinasyon olmamaktadır [136]. Ancak Petzelbauer ve arkadaşlarının çalışmasında psoriasis hastalarında PUVA ile siklosporin kombinasyonu bir çalışmada PUVA ile retinoid kombinasyonundan uygun bulunmuştur [494]. Psoriasis hastalarında metotreksat ve PUVA kombinasyonunun deride SCC riskini artırdığı gösterilse de tedavilere dirençli psoriasis vakalarında bu kombinasyondan yararlanılmaktadır [132]. Yapılan küçük çalışmalar PUVA ile dar band UVB ya da excimer lazer kombinasyonlarının psoriasis hastalarında tedavi süresini kısalttığını göstermiştir [480], [481]. Psoriasis hastalarında PUVA ile biyolojik ajan kombinasyonunun etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendiren veriler yetersizdir [423].

Vitiligo Hastalarında PUVA Tedavisi

Vitiligo hastalığının tedavisinde oral 8-MOP ve TMP en çok kullanılan fotoduyarlandırıcılar olup, PUVA tedavisinde bu ajanların ardından yapay UVA ışını verilmektedir. Vitiligo hastalığında PUVA tedavisi haftada en az 2 gün verilmeli, ancak 3'ten fazla olmamalı ve ardışık günler tedavi uygulamasından kaçınılmalıdır. Eğer 4-5 ay veya yaklaşık 30-40 seans sonunda vitiligo hastasında yanıt yoksa PUVA tedavisi sonlandırılmalıdır. Vitiligo hastalarında PUVA ile bir tam tedavi kürü

ortalama 150 seanstan oluşmakta ve tedavi uzunluğu ile ilgili çok iyimser yaklaşımlardan kaçınılması gerekmektedir [428].

Yaygın vitiligolu, topikal psöralen kullanımının pratik olmadığı hastalarda oral PUVA tedavisi bir seçenek olabilmektedir. En sık kullanılan oral psöralen 0,4–0,6 mg/kg dozunda kullanılan 8-MOP'tur. Tedaviden 1,5–2 saat önce alınması önerilmektedir. Vitiligo hastaları için başlangıç UV dozu 0,5–1 j/cm²'dir. Bu doz etkilenen derinin minimal asemptomatik eritemi olana kadar artırılmakta, ancak Köbner fenomeni riskini azaltmak için belirgin fototoksiteden kaçınmak gerekmektedir [5]. 5-MOP 8-MOP'tan daha az fototoksik bir ajan olduğu için 5-MOP ile vitiligo hastalığının tedavisi daha uygun gibi gözükmektedir [495]. Vitiligoda oral PUVA tedavisi haftada 2-3 kez şeklinde verilmektedir. Tedaviye yanıt oranları kişiden kişiye değişmektedir [339]. Sistemik PUVA ile vitiligo hastalarında tam repigmentasyon hastaların az bir kısmında elde edilirken çoğu hastada kozmetik olarak kabul edilebilir bir pigmentasyon elde edilebilmektedir [334]. 2002 yılında yayınlanan bir çalışmada PUVA'nın jeneralize vitiligo hastalarında orta düzeyde etkili olduğu gösterilmiştir [496]. Genel olarak koyu deri fototipine sahip hastalarda açık tenlilere göre sonuçlar daha iyi olmaktadır [339].

Vitiligo hastalığında toplam 50-300 arasında PUVA tedavi seansı gerekmektedir. PUVA tedavisiyle vitiligoda repigmentasyon sıklıkla kıl foliküllerinin çevresinde ve/veya lezyonun periferinde başlamaktadır [334]. Perifoliküler patern, foliküler rezervden interfoliküler epidermin yeniden oluşmasıyla ortaya çıkar ve vitiligoda pigmente kıl varlığı depigmente kıllardan daha iyi prognoz göstergesidir [5]. Çeşitli çalışmalarda PUVA tedavisine en iyi yanıt veren bölgenin vitiligo hastalarında yüz ve boyun bölgesi olduğu [461], ancak kıl dansitesi düşük olan el, ayak ve periungual bölge gibi alanların tedaviye dirençli olduğu bilinmektedir. Bu durum vitiligo hastalığında PUVA ile ortaya çıkan pigmentasyonda kıl folikülünün dış kök kılıfına ait melanositlerin de görev aldığı hipotezini desteklemektedir [483].

Topikal PUVA tedavisi, vücudun %20'sinden az bölgesinde vitiligo lezyonları olduğunda kullanılabilir [279]. Njoo ve arkadaşlarına göre 12 yaş üstü çocuk hastalarda lokalize vitiligo lezyonlarında ilk seçenek tedavi sınıf 3 topikal kortikosteroidler olup, bu tedaviye 6 ay devam edilmeli, ancak 6 ayın sonunda tedaviye

yanıt alınmazsa hastalara lokalize UVB fototerapisi veya topikal PUVA tedavisi başlanmalıdır. Lokalize vitiligolu erişkin hastalarda ise sınıf 3 topikal kortikosteroidler UVA tedavisi ile kombine verilebilir, 6 ay sonunda tedaviye yanıt alınmazsa hastalarda lokalize UVB veya topikal PUVA tedavileri denenebilir, şeklinde önerilmektedir [426]. Topikal PUVA tedavisinin yan etkileri vitiligo lezyonlarının çevresinde oluşan hiperpigmentasyon, ağrı, bül, eritem, kaşıntıdır [279]. Perilezyonel hiperpigmentasyona neden olabilmesi ve bül oluşum insidansının daha fazla olmasına rağmen topikal PUVA'da total UVA dozlarının azalmasına bağlı olarak sistemik yan etkiler azalmıştır [279], [310].

PUVA tedavisi topikal kalsipotriyol [482] gibi topikal tedavilerle veya sistemik steroid [483], azatiopurin [419] gibi sistemik tedavilerle kombine edilerek de vitiligo hastalarının tedavisinde kullanılabilir.

2.3.6. Mikrofototerapi

Tanım ve Tarihçe

Fototerapi dermatolojide oldukça sık başvurulan, önemli terapötik modalitelerden birisidir. Son 2 dekatta fototerapi alanında önemli teknolojik gelişmeler olmuştur. Bu gelişmelerin başında hedefe yönelik fototerapi, konsantre fototerapi, odaklanmış fototerapi, mikrofototerapi diye isimlendirilen direkt olarak lezyona yani hedefe yönelik ışık enerjisi veren cihazlar gelmektedir. Konvansiyonel fototerapi cihazları tüm vücut kabinleri, el ve ayak cihazları, skalp cihazları şeklindedir. Fakat bu cihazların lezyon olmayan bölgeleri de etkilemesi, uzun tedavi seanslarına ihtiyaç duyması, kliniklere çok sayıda ve sık ziyaret gerektirmeleri, genital bölge, oral mukoza gibi spesifik anatomik bölgeleri tedavi etmede zorlukları, çocuklarda tedavi vermenin zorlukları ve cihazların büyüklükleri nedeniyle ofislerde geniş yer kaplamaları gibi dezavantajları bulunmaktadır. Mikrofototerapi yöntemlerinde ise sadece lezyonun ışığa maruz kalması, enerjinin hızlı bir şekilde dağılması ve yüksek dozlarda selektif olarak lezyonu etkilemesi tedavi süresinin kısılmasına, kliniklere olan ziyaret sayısının azalmasına, hasta uyumunun artmasına yardımcı olmaktadır. Mikrofototerapi yöntemleriyle lezyonsuz alanların korunuyor olması, bu alanlara ait eritem gibi akut yan etkilerin ve uzun dönem kanser riskinin

azalmasına olanak vermektedir. Bu yöntem cihazın kolay hareket ettirilebilen el probu ile skalp, burun, genital bölge, oral mukoza gibi tedavisi zor alanlara ulaşabilmekte, çocuk hastalarda kolay uygulanabilmektedir [7].

Hedefe yönelik fototerapiler sağlıklı alanları koruyarak hastalık alanını tedavi etme şansı vermektedir. Özellikle lezyon sayısı azsa, daha lokalize alanlar tutulmuşsa, ayrık yerleşimli lezyonlar varsa hedef UV tedavisi iyi bir seçenek olacaktır. 1997’de 308 nm monokromatik xenon-lazerin kullanılmaya başlanması ile hedefe yönelik fototerapi daha pratik ve kullanılabilir olmuştur. Son yıllarda ışık tabanlı hedeflenmiş fototerapi gibi daha yeni hedefe yönelik tedavi seçenekleri ortaya çıkmıştır [421].

Tipler, Endikasyonlar ve Kullanım Alanları

Hedefe yönelik fototerapi cihazları diğer tedavilerden fayda görmeyen, dirençli psoriasis ve vitiligo hastalarına ait lezyonlarda, skalp ve fleksural psoriasis lezyonlarında, yama evre mikozis fungoides ve oral liken planus hastalarına ait lezyonlarında kullanılabilir [497].

Çeşitli hedefe yönelik UV tedavileri olmakla beraber bunlar içinde en çok kullanılan ve kabul gören 308-nm excimer lazerdir. Excimer lazer bir dimer olup ‘excited dimer’ kelimelerinin bir araya gelmesinden oluşturulmuştur. Bir dimer olan excimer lazer sadece uyarılmış durumda birbirine bağlı olan etkisiz bir gaz atomu ve reaktif bir atomdan oluşur. İki atom birbirine sadece uyarılmış durumda bağlıdır, ancak yarı ömürleri çok kısa olan bu atomlar UV fotonları olarak enerjiyi yayarken birbirlerinden ayrılmaktadır. Excimer lazerler spesifik bir dalga boyu olan 308 nm’de, yoğunluğu yüksek UVB ışık kaynağıdır ve 308 nm dalga boyunca koheran UVB ışığını kısa impulslar halinde yaymaktadır. FDA tarafından 2 excimer lazer psoriasis hastalığının tedavisinde onaylanmış olup bu cihazlar hafif-orta şiddetli lokalize psoriasis hastalarının tedavisinde endikasyona sahiptir [498]. Excimer lazerler vücudun %10’undan az lezyona sahip psoriasis, vitiligo, atopik dermatit hastalarında, çocuk hastalarda, tedavinin ulaşmasının zor olduğu lezyonlarda (skalp, kulak, intergluteal yarık) ve dirençli bölge lezyonlarında (diz, dirsek, alt bacak, travma ile oluşmuş kronik lezyonlar, avuç içleri) endikedir [422], [498]. Excimer lazerlerde tedavi genelde haftada 2 veya 3 kez [422], doz ise MED’ye göre verilmektedir [499]. Feldman ve arkadaşlarının çalışmasında psoriasis hastalığının tedavisinde 308 nm

excimer lazer standart topikal tedavilere göre relapssız geçen süre açısından karşılaştırılabilir veya daha iyi sonuçlara yol açmaktadır, sonucu elde edilmiştir [500].

İkinci hedefe yönelik fototerapi monokromatik excimer lazer dışı ışık (MEL) teknolojilerdir. Bu cihazlar xenon ve klor gazı kullanarak 308 nm dalga boyunda ışık yaymaktadır [422]. Burada 3 popüler model bulunmakta olup 308-nm excimer lazerler ile karşılaştırıldığında bu cihazlarda potansiyel toksik gaz silindirler bulunmamakta, uygulama süresi kısa olmakta ve sadece haftada bir kez uygulama gerektirmektedir [498]. Bunun dışında excimer lazerlerden bir diğer farkı daha düşük maliyetle daha geniş alanları tedavi edebiliyor olmasıdır [422]. MEL'ler hafif-orta şiddette olan psoriasis, palmoplantar psoriasis ve palmoplantar püstüler psoriasis hastalıklarının tedavisinde kullanılabilir [501], [502].

Üçüncü hedefe yönelik fototerapi excimer olmayan ışık cihazları ile yapılmakta olup, bu cihazlar UVA/UVB ışığı yayarak tedavide kullanılmaktadır. UVB spektrumunda radyasyon yayanlarda sıklıkla zirve dalga boyu dar band spektrumu olup 308-311 nm civarındadır. Bu cihazlar UVB ışığı sayesinde psoriasis ve vitiligo hastalıklarının tedavisinde kullanılabilir [498]. Cihazların bazıları UVA radyasyon yaymakta, bazıları ise hem UVB hem de UVA yayabilmektedir [7], [498]. Başka bir excimer olmayan cihaz da 2 ampul kullanarak, küçük nokta ve skalp lezyonlarını hedefleyerek daha geniş bir tedavi alanını hedefleyebilmektedir [498]. Literatürdeki hedefe yönelik UV cihazları ile yapılan çalışmalara bakıldığında; Lapidoth ve arkadaşlarının 28 plak psoriasis üzerinde yaptığı çalışmada hastalar haftada 2 kez, 16 hafta boyunca, 290-320 nm geniş band hedefe yönelik UVB cihazına maruz bırakılmıştır. Bu çalışmada excimer lazerden daha kısa sürede, 6-8 seans ile başarı elde edildiği vurgulanmıştır [503]. Asawanonda ve arkadaşlarının çalışmasında topikal 8-MOP hedefe yönelik dar band UVB cihazı ile kombine edilmiş ve kombinasyon ile psoriasis hastalarının tedavisinde daha az seansta başarı elde edildiği, böylece kümülatif dar band UVB dozunun azaldığı gözlenmiştir [504]. Bu çalışmalar gibi literatürde psoriasis hastalığında hedefe yönelik fototerapinin etkinliğinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalar bulunmaktadır [497], [503], [504], [505], [506], [507], [508], [509]. Benzer şekilde vitiligo hastalarında da hedefe yönelik fototerapinin etkinliğine bakıldığı çalışmalar bulunmaktadır [510], [511], [512].

Hedefe yönelik tedavilerde excimer dışı ışık tedavilerinin kullanıldığı klinik çalışmalarda şu ana kadar kullanılan cihazlar *DuaLight® Targeted Phototherapy System* [497], [504], [509], [511], [513], [514], *BClear™ Targeted PhotoClearing System®* [507], [503], *Resolve™ UVB Phototherapy System®* [505], *Photosmart Jet Targeted Phototherapy System®* [506], *Bioskin® Targeted Phototherapy System* [515], *Daavlin T500x High Dose Targeted Phototherapy System®* [510], *Biosporin® Targeted Phototherapy System* [9], *Levia Targeted Phototherapy Device®* [516] olmuştur. Ancak şu ana kadar çalışmamızda kullanılan cihaz olan MedLight CupCUBE Grimed® hedefe yönelik fototerapi cihazının kullanıldığı klinik çalışma bulunmamaktadır.

Non-excimer Işık Tedavi Etki Mekanizması

Hedefe yönelik UV tedavilerinde hastalarda ortaya çıkan etkinlik kullanılan dalga boyuna göre oluşmaktadır. Bu yöntemlerde UVA veya UVB dalga boyları ile tedavi yapıldığı için ortaya çıkan etki konvansiyonel fototerapilerle benzer olmakta; fakat etkiler radyasyon dozunun yüksekliğine bağlı çok daha hızlı olmaktadır [7]. Konvansiyonel UV fototerapileri sitokin üretiminde değişikliğe, lokal immünsüpresyona MSH'nin uyarılmasına, melanosit proliferasyonunda artmaya ve melanogeneze yol açmaktadır. Çalışmamızda kullandığımız dar band UVB mikrofototerapi cihazları ile konvansiyonel fototerapilerde dar band UVB'nin yaptığı gibi inflamatuvar hücrelerde apoptoz, deriyi infiltre eden T lenfositlerde direk sitotoksik etki ve tedavi sonunda bu hücrelerin sayısında dramatik olarak düşüş ortaya çıkmaktadır. Bunun dışında dar band UVB mikrofototerapisi keratinosit proliferasyonunu, epidermisteki langerhans hücre sayısını azaltmakta, ancak UVB'nin dermise minimal penetrasyonu nedeniyle dermal hücreler, başta lenfositler üzerindeki etkileri minimal olmaktadır [517], [518], [505].

MedLight CupCUBE Grimed® ile Mikrofototerapi

Hedefe yönelik fototerapi cihazlarından biri olan çalışmamızda kullanılan cihaz, MedLight CupCUBE Grimed® CE sertifikalı, 300-350 nm arasındaki spektrumda 311 nm'de zirve ışınması olan dar band UVB ve 350-400 nm arasında UVA1 ışınması yapan, hem UVB hem de UVA yayabilen nonexcimer ışık teknolojilerden biridir. Cihaz 300-350 nm arasındaki spektrumda 311 nm'de pik

yaparak selektif UVB terapisini ve 350-400 nm arasında da UVA1 terapisini verebilmektedir. Cihazın UVA yayma özelliğinden yararlanmak için ucuna filtre takılması gerekmektedir. Fakat çalışmamızda cihazın 311 nm’de zirve yapan dar band UVB dalga boyu kullanıldığı için filtreye ihtiyaç olmamıştır. UVB ile yüzeysel, derin olmayan bir ışıma elde edilerek çalışmamızda da kullandığımız gibi başlıca psoriasis ve vitiligo hastaları tedavi edilebilmektedir. Ayrıca derine penetre olan UVA spektrumu ile de morfea, mikozis fungoides gibi hastalıklar tedavi edilebilmektedir.

10 mm çapındaki tedavi başlığı ile küçük lezyonlarda ve ulaşılması zor alanlarda, tüm vücudu ışınlamak yerine, yüksek doz seçici fototerapi tekniği ile tedavi imkanı sunan MedLight CupCUBE Grimed[®], fototerapi ile tedavi edilen tüm hastalık durumlarında kullanılabilir. Cihazın ışınma alanı 10 mm’den 35-40 mm’ye kadar değişebilmektedir. Cihaz başlıca lokalize plak psoriasis, tırnak psoriazi, lokalize vitiligo ve alopesi areata hastalarında kullanılabilir. MedLight CupCUBE Grimed[®] cihazı ile tedavi haftada 3-4 defa gerçekleştirilmektedir. Bu cihazda başlangıç seansları olan 1 ve 2. seanslara 5’er saniye (sn) ile başlanması tavsiye edilmektedir. Cihazın 1 sn’de vereceği UV dozu 30 mJ/cm², 2 sn’de 60, 3 sn’de 90, 4 sn’de 120, 5 sn’de 150, 10 sn’de 300 mJ/cm² şeklindedir. Klinik gidişata ve hastanın fotosensitivitesine bağlı olarak devam eden seanslarda tedavi süresi 2-5 sn olarak kadar yapılacak artışlarla yükseltilebilmektedir. Tedavi boyunca hastaya ve tedaviyi uygulayan personele UV soğurucu gözlük kullanılmaktadır.

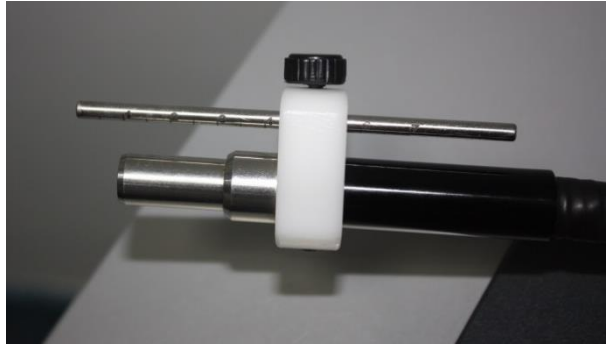
MedLight CupCUBE Grimed[®] mikrofototerapi cihazı entegre dijital zamanlayıcı ve çıkartılabilen filtre eklentili yüksek-iletkenliğe sahip ışık rehberinden oluşmaktadır (Resim 2.10.). Prize takıldıktan sonra (230 V) MedLight CupCUBE ana ünitesinde bulunan ON düğmesinden başlatılarak, 2 dakikalık bir ısınma zamanı sonrasında verilmek istenen tedavi süresi ayarlanarak uygulama başlatılır. Tüm hastalara uygulanabilecek tek bir tedavi şeması bulunmamakta olup tedavi süresi ve uygulama mesafesi hastaya ve hastalığına göre belirlenmektedir.

MedLight CupCUBE Grimed[®] mikrofototerapi aletinin probu baskı uygulanmadan, istenilen mesafeden cilt yüzeyine konulmaktadır (Resim 2.11.). Daha geniş lezyonlarda, ışığın tedavi edilecek tüm alanı kapsaması için ışınlama mesafesi

artırılması önerilmektedir. Ancak ışınlama mesafesi arttıkça ışın yoğunluğu düşmesi nedeniyle tedavi etkinliğinin azalacağı unutulmamalıdır.



Resim 2.10. MedLight CupCUBE Grimed® mikrofoterapi cihazı.



Resim 2.11. Işık iletim kablosu ve mesafe ayarlama çubuğu.

Maliyet

MedLight CupCUBE Grimed® ile yapılan mikrofototerapi yönteminin hasta tarafından uygulanmıyor olması, mutlaka uygulayıcı bir personele ihtiyaç duyması, zahmetli bir yöntem olması, özellikle lezyon çapı büyük hastalarda birden fazla uygulama yapılması durumunda harcanan sürenin artması, hastaların en az haftada 2 kez hastaneye başvurmasınının gerekmesi gibi nedenlerle bu tedavi maliyeti yüksek bir tedavi şekli olmaktadır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ekim 2012 – Ağustos 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda takip edilerek kronik plak tip psoriasis ve segmental olmayan, fokal vitiligo tanısı ile mikrofototerapi planı yapılan hastalar prospektif olarak dahil edildi.

3.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

- Hastanın 10 yaş ve üzerinde olması
- Segmental olmayan, fokal vitiligo veya kronik plak tip psoriasis tanısı olması
- VYA'nın %10'undan azını kaplayan lezyonları olması
- Hastanın, çalışmaya katılmayı kabul etmesi ve 'Bilgilendirilmiş Onam Formu' nu okuyup imzalaması

3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- Hastanın 10 yaşın altında olması
- Vitiligo hastalarının son 1 aydır topikal veya sistemik tedavi alıyor olması
- Vitiligo hastalarının yüz, akral veya genital bölge yerleşimli lezyonları olması
- Psoriasis hastalarının son 1 aydır sistemik tedavi (metotreksat, siklosporin, biyolojik ajan), son 6 aydır oral retinoid tedavisi veya son 1 aydır topikal tedavi alıyor olması
- Gebelik veya emzirme varlığı
- Deri kanseri hikayesi olması
- Porfiri, kseroderma pigmentozum gibi güneş ışığından kaçınılması gereken hastalıkların olması

Çalışmaya alınan hastalara, hastalıkları, uygulanacak tedavinin niteliği, süresi, tedavi süresince ve sonrasında oluşabilecek yan etkiler konusunda bilgi verildi. Hastalara 'Bilgilendirilmiş Onam Formu' okutuldu ve imzalatıldı. Hastalar başka topikal ve sistemik tedavi kullanmamaları konusunda uyarıldı.

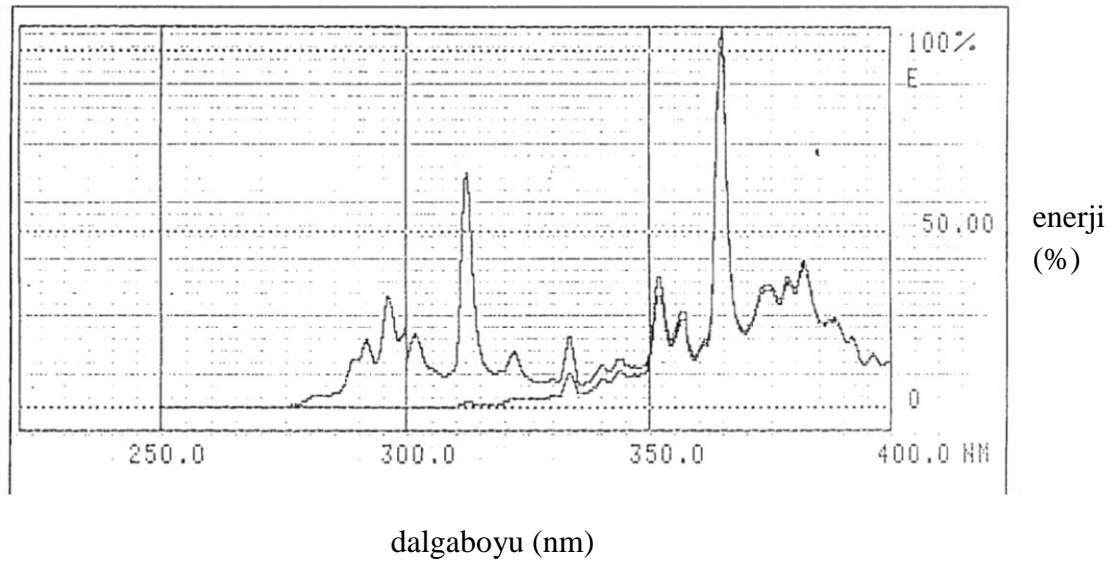
3.3. Hastalar ve Yöntem

Çalışmamız en az 50 seans takip süresi olan prospektif klinik çalışma şeklinde planlandı ve yürütüldü. Çalışmaya 48 hasta dahil edildi, 37 hasta çalışmayı tamamladı. Çalışmayı tamamlayan 37 hastanın 23'ü kronik plak tip psoriasis, 14'ü segmental olmayan, fokal vitiligo tanısıyla izlendi. Çalışmaya başlangıçta katılan 11 hasta ise tedaviyi tamamlayamadı. 11 hastanın 6'sı segmental olmayan, fokal vitiligo, 5'i kronik plak tip psoriasis tanısıyla izlenmekte olup, tedaviye devam etmeyen 6 vitiligo hastası 3-16 seans tedaviye gelmiş, sonrasında sosyal nedenlerle tedaviye devam edemeyeceğini belirtmişti. Tedaviye devam edemeyen 5 psoriasis hastası ise 1-17 seans tedaviye gelmiş olup; 4 hasta sosyal nedenlerle tedaviyi bırakırken, bir hasta 12. seans sonunda şiddetli eklem ağrıları nedeniyle romatoid artrit tanısı alması ve metotreksat başlanması nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kaldı. Çalışmaya başlamadan önce her hastada keskin sınırlı lezyonlar seçildi. Kriterlere uygun olduğu düşünüldüğünde bir hastada birden fazla lezyon çalışmaya dahil edildi. 23 psoriasis hastasına ait 45 lezyon, 14 vitiligo hastasına ait 33 lezyon çalışmaya dahil edilmiş olup, toplam 78 lezyona tedavi uygulandı. 78 lezyon tedavi öncesinde, 12, 24, 36 ve 50. seanslarda CanonEOS D450 dijital fotoğraf makinesi ile araştırmacı tarafından fotoğraflandı ve bu lezyonlara ait en büyük çap değerleri Hasta Takip Formları'na (EK-1, EK-2) kaydedildi.

Çalışmamızda CE sertifikasına (European Conformity) sahip MedLight CupCUBE Grimed® mikrofototerapi aleti kullanıldı. Alet, 300-350 nm arasındaki spektrumda 311 nm'de zirve ışınması olan dar band UVB ve 350-400 nm arasında UVA1 ışınması yapan, hem UVB hem de UVA yayabilen nonexcimer ışık veren bir cihazdır (Şekil 3.1). Cihazın UVA yayma özelliğinden yararlanmak için ucuna filtre takılması gerekmektedir. Fakat çalışmamızda cihazın dar band UVB dalga boyu kullanıldığı için filtre kullanılmamıştır. MedLight CupCUBE Grimed®, fototerapi ile tedavi edilen tüm hastalık durumlarında endikedir. Cihazın ışınma alanı 10 mm'den 35-40 mm'ye kadar değişebilmektedir. Cihazın 1 cm mesafeden 1 sn'de vereceği UVB dozu 30 mJ/cm², 2 sn'de 60, 3 sn'de 90, 4 sn'de 120, 5 sn'de 150, 10 sn'de 300 mJ/cm² şeklindedir. Klinik yanıt ve hastada ortaya çıkan yan etkilere bağlı olarak devam eden seanslarda tedavi süresi artırılabilir. MedLight CupCUBE Grimed® cihazının

tedavi başlığı 10 mm çapında olup, küçük lezyonlarda ve ulaşılması zor alanlarda, tüm vücudu ışınlamak yerine, yüksek doz seçici fototerapi tekniği ile tedavi imkanı sunmaktadır. Cihaz, entegre dijital zamanlayıcı ve çıkartılabilen filtre eklentili yüksek iletkenliğe sahip ışık rehberinden oluşmaktadır. Prize takıldıktan sonra (230 V) MedLight CupCUBE ana ünitesinde bulunan ON düğmesinden başlatılarak, 2 dakikalık bir ısınma zamanı sonrasında verilmek istenen tedavi süresi ayarlanarak uygulama başlatılmaktadır. Tedavi boyunca hastaya ve tedaviyi uygulayan personele UV soğurucu gözlük kullanıldı. Firmanın önerdiği belli bir tedavi protokolü olmayıp tedavi süresi ve uygulama mesafesi hastaya ve hastalığına göre araştırmacılar tarafından belirlendi.

Çalışmamızda lezyonlara MedLight CupCUBE Grimed® mikrofototerapi aletinin probu, 1 cm mesafeden cilt yüzeyine konuldu. Daha geniş lezyonlarda, ışığın tedavi edilecek tüm alanı kapsamaması için ışınlama mesafesi artırılması planlandı. Ancak ışınlama mesafesi arttıkça ışın yoğunluğu düşmesi nedeniyle tedaviye alınan tüm hastalarda deri fototipine ve lezyon çapına bakılmaksızın ışınlama mesafesi 1 cm olarak alındı. Böylece 1 cm mesafeden verilen ışık ile 1 cm çapındaki alanın (1 cm² alan) etkilenmesi hedeflendi. Örneğin; 4 cm çapında bir lezyon varsa tek seferde 1 cm mesafeden 4 ayrı kez tedavi uygulaması yapıldı. Tedavi haftada 3 kez ardışık olmayan günler şeklinde (Pazartesi-Çarşamba-Cuma) uygulandı. Tüm hastalara tedaviden hemen önce sıvı vazelin uygulaması önerildi. Mikrofototerapi süresince tedavi amaçlı başka bir topikal ve/veya sistemik tedavi alternatifi önerilmedi. Tedavi süresince eritem, bül oluşumu, yanma ve batma şikayetleri yan etki olarak kabul edildi ve Hasta Takip Formları'na (EK-1, EK-2) yan etki ortaya çıktığı sürece kaydedildi.



Şekil 3.1. MedLight CupCUBE Grimed® mikrofototerapi cihaz spektrumu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların isim ve iletişim bilgileri, yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, daha önce alınan tedaviler, varsa bilinen hastalıkları, kullandığı ilaçlar, ailede psoriasis/vitiligo hastalık hikayesi varlığı, psoriasis hastalarında eklem ve tırnak tutulumu varlığı, hastalarda lezyonların yerleşim yerleri, tedavi uygulanan bölge ve tedaviye alınan lezyon çapı Hasta Takip Formları'na (EK-1, EK-2) kaydedildi. Tedavi süresince herhangi bir finansal destek alınmadı.

3.3.1. Psoriasis Tedavi Protokolü ve Hasta Takibi

Çalışmamızda 23 psoriasis hastasına ait 45 lezyona, filtre eklentisi olmadan hedefe yönelik dar band UVB ışınması ile deri fototipine ve lezyon çapına bakılmaksızın, 1 cm mesafeden başlangıç tedavi süresi 10 sn ve dozu 300 mJ/cm^2 olacak şekilde fototerapi teknisyeni tarafından tedavi uygulandı. Hastalara tedavi uygulanmayan günlerde lezyonlara katı vazelin uygulaması ve tedaviye gelmeden hemen önce katı vazelin uygulanan bölgeleri yıkaması önerildi. Eritem olana kadar her seans tedavi süresi 2 sn şeklinde artırıldı. Hafif/orta şiddette eritem olduğunda tedaviye devam edildi, ciddi eritem/bül olduğunda ise o seans tedavi uygulanmadı ve bir sonraki seans eğer eritem/bül gerilemişse tedaviye aynı sürede, gerilememişse tedavi süresi 2 sn azaltılarak devam edildi. 50. seansta PŞİ %50'ye ulaşanların yüzdesi hesaplandı ve PŞİ %50 değeri istenilen en az yanıt olarak kabul edildi. Ancak

planlanan bu süreden önce lezyonlarda tam düzelme gözlenmişse tedavi erken sonlandırıldı, 50 seansın sonunda istenilen düzeyde düzelme elde edilememişse tedavi süresi istenilen yanıt düzeyine kadar uzatıldı veya başka bir tedavi seçeneğine (topikal steroid, topikal kalsipotriyol) geçildi.

Her bir lezyon tek tek değerlendirildi, bir lezyona ait PŞİ değerleri tedavi öncesi, 36. seans ve 50. seans sonunda olmak üzere 3 kez hesaplandı. Bir hastada birden fazla lezyon tedaviye alınmışsa o hastaya ait PŞİ skoru her bir lezyona ait PŞİ değerlerinin toplamının ortalaması olarak alındı. Böylece hem hasta bazında PŞİ, hem de lezyon bazında PŞİ skoru hesaplanmış oldu.

PŞİ skorlama gereğince eritem, deskuamasyon ve endurasyon parametreleri her bir bölge için 0-4 arasında skorlanıp, bir lezyon ait total PŞİ skoru hesaplandı. PŞİ skorunun hesaplanması Tablo 3.1 ve Formül 3.1.'de, PŞİ skoru hesaplanmasında eritem, indürasyon ve deskuamasyonun klinik değerlendirmesi Şekil 3.1'de gösterilmektedir. EK-3'te de PŞİ hesaplanması yer almaktadır.

Tablo 3.1. PŞİ skoru hesaplanması.

Parametreler	Skor
Eritem	0: yok 1: hafif 2: orta derecede belirgin 3: belirgin 4: çok belirgin
Endurasyon	
Deskuamasyon	

Bir lezyona ait PŞİ skoru =Eritem skoru+indurasyon skoru+deskuamasyon skoru

Bir hastada birden fazla lezyon tedaviye alındığında PŞİ skoru = $\frac{\text{Lezyonların PŞİ değerinin toplamı}}{\text{Lezyon sayısı}}$

Formül 3.1. PŞİ formülü



Şekil 3.2. PŞİ’de eritem (E), endürasyon (İ) ve deskuamasyon (D) klinik değerlendirmesi (www.dermnetnz.org)

3.3.2. Vitiligo Tedavi Protokolü ve Hasta Takibi

Çalışmaya katılan 14 vitiligo hastasına ait 33 lezyona psoriasis hastalarına benzer şekilde filtre eklentisi olmadan hedefe yönelik dar band UVB fototerapisi ışınması ile deri fototipine ve lezyon çapına bakılmaksızın, 1 cm mesafeden, başlangıç tedavi süresi 5 sn ve dozu $150\text{mJ}/\text{cm}^2$ olacak şekilde fototerapi teknisyeni tarafından uygulama yapıldı. Eritem olana kadar her seans tedavi süresi 1 sn şeklinde artırıldı. Hafif/orta şiddette eritem olduğunda tedaviye aynen devam edildi, ciddi eritem/bül olduğunda ise o seans tedavi uygulanmadı ve bir sonraki seans eğer eritem/bül gerilemişse tedaviye aynı sürede devam edilirken eritem/bül gerilememişse tedavi süresi 1 sn azaltılarak tedaviye devam edildi. 50. seansta VASİ %50’ye ulaşanların yüzdesi hesaplandı ve VASİ %50 değeri istenilen en az yanıt olarak kabul edildi. Ancak planlanan bu süreden önce lezyonlarda tam düzelme gözlenmişse tedavi erken

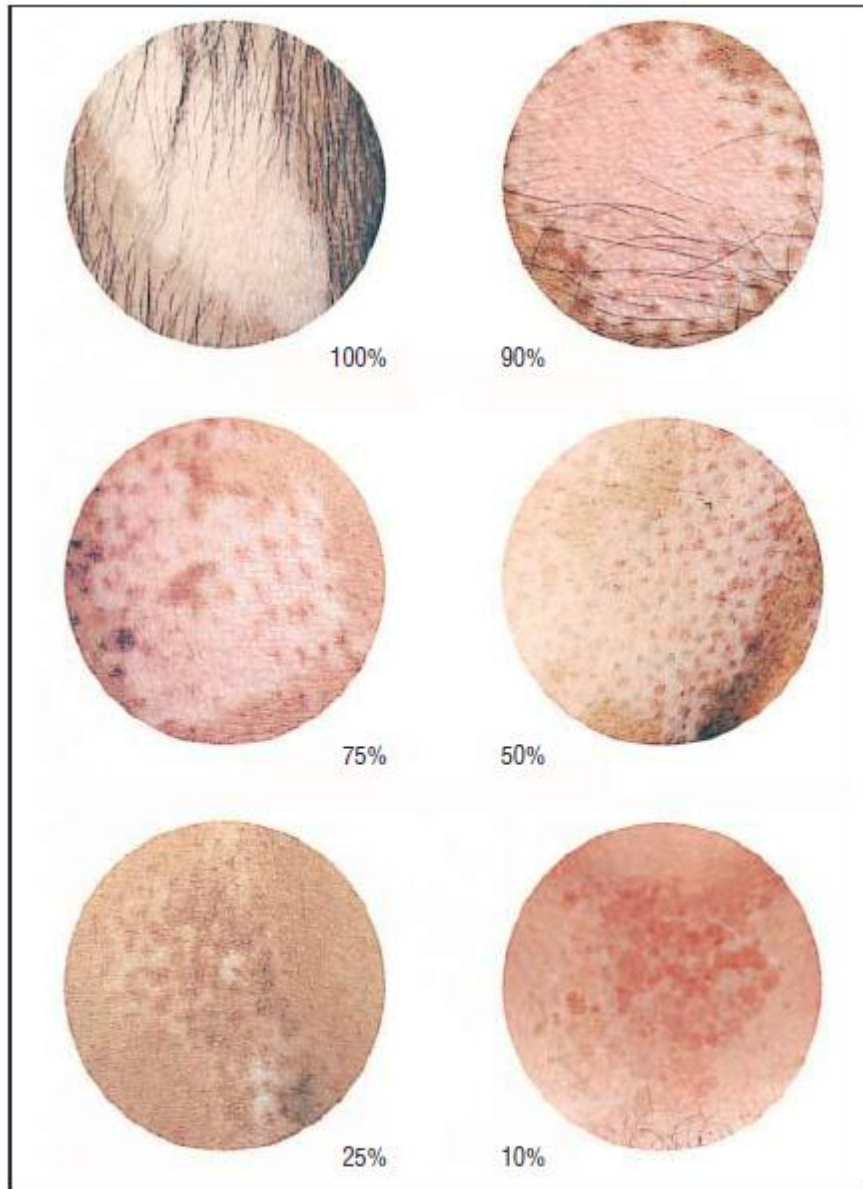
sonlandırıldı, 50 seansın sonunda istenilen düzeyde düzelme elde edilememişse tedavi süresi istenilen yanıt düzeyine kadar uzatıldı veya başka bir tedavi seçeneğine geçildi.

Hastalarda her bir lezyon tek tek değerlendirilip, lezyonlara ait VASİ değeri tedavi öncesinde, 36. seans ve 50. seansta olmak üzere 3 kez hesaplandı. Bir hastada birden fazla lezyon tedaviye alınmışsa total VASİ değeri her bir lezyonun VASİ değerinin toplanmasıyla elde edildi. Böylece her bir lezyona ait VASİ değeri ve her hastaya ait Σ VASİ (Σ :Total) değeri hesaplanmış oldu. VASİ değeri her bir lezyon için hesaplanan VYA tutulumunun depigmentasyon yüzdesi ile çarpılması ile oluşmaktadır. VASİ'nin hesaplanması Şekil-2 ve EK-2'de özetlenmiştir. VASİ'de kişinin vücudu el, üst ekstremité (eller hariç), gövde, alt ekstremité (ayaklar hariç), ayaklar şeklinde 5 ayrı bölgeye ayrılmaktadır. Avuç içi, parmakların volar yüzü de dahil edilerek total VYA'nın %1'i kabul edilmiş ve hastaya ait depigmente alanların bu kurala göre total VYA'nın yüzde kaçını kapladığı hesaplanmıştır. Aynı şekilde hastaya ait depigmentasyon derecesi farklı standardize depigmentasyon derecelerinden hangisine en yakınsa (0, 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 100%) bu değer ile lezyonun kapladığı alan çarpılmış, böylelikle her bir lezyon için VASİ hesaplanmış, total VASİ değeri ise lezyonlara ait VASİ değerlerinin toplamını oluşturmuştur (Formül 3.2.).

VASİ: Σ (Kapladığı alan yüzdesi) X (Depigmentasyon yüzdesi)

Formül 3.2. VASİ formülü

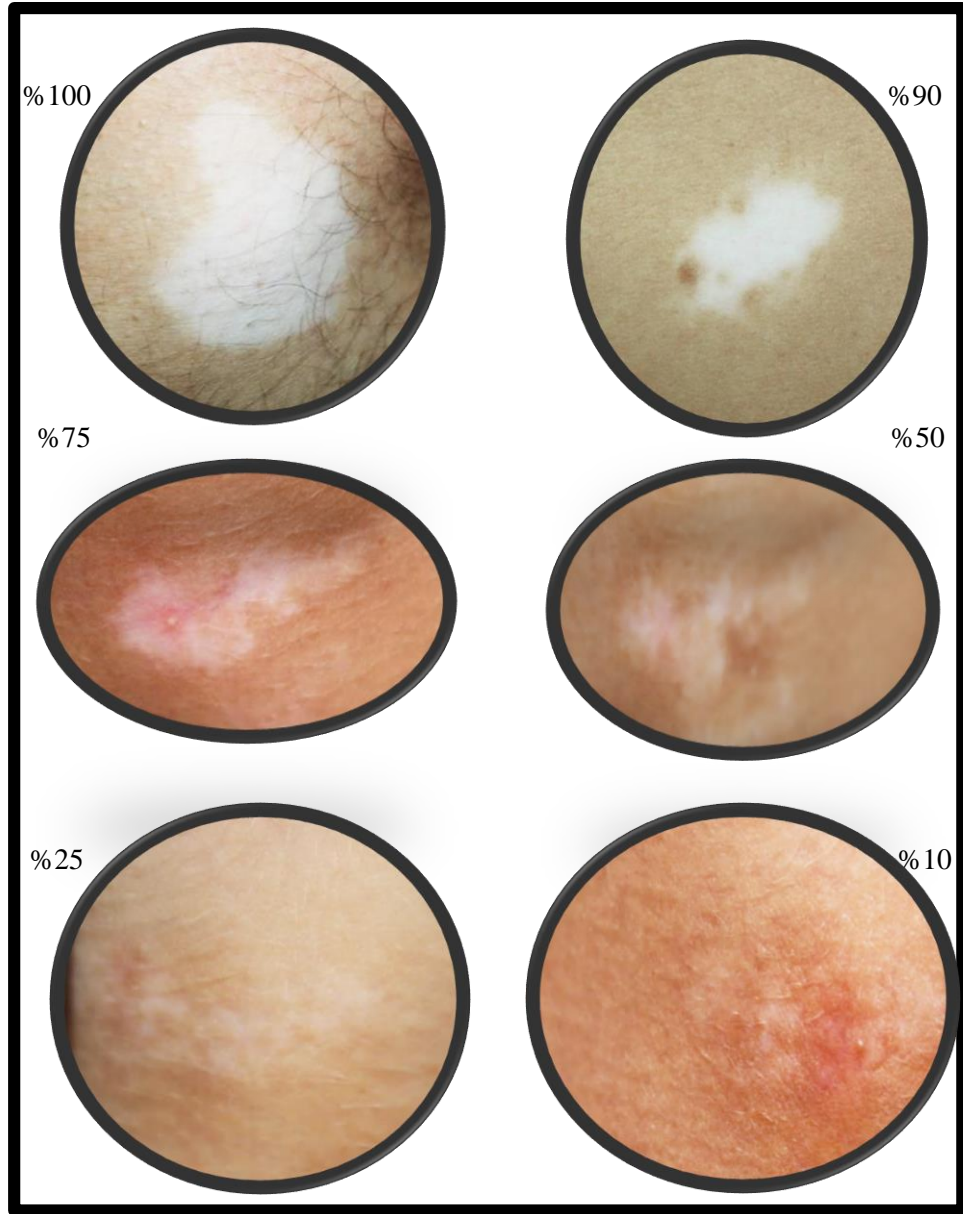
VASİ skoru hesaplanmasındaki pigmentasyonun klinik değerlendirmesi Şekil 3.2'de gösterilmektedir.



Şekil 3.3. VASİ hesaplanmasında kullanılan pigmentasyonun klinik değerlendirilmesi [519].

Tablo 3.2. VASİ hesaplamasında kullanılan pigmentasyon yüzdeleri ve açıklamaları

%100: Pigment yok	%50: Depigmente ve pigmente alanlar eşit
%90: Pigmente noktalar var	%25: Pigmente alan depigmente alandan daha fazla
%75: Depigmente alan pigmente alandan daha fazla	%10: Sadece depigmentasyon noktaları mevcut



Şekil 3.4. VASİ hesaplanmasında çalışmaya alınan hastalarımızda oluşan pigmentasyonun değerlendirilmesi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonucunda elde edilen tüm veriler SPSS (Statistical Package For Social Sciences For Windows) 21.0 sürümü ile bilgisayar ortamında incelendi. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, ortanca, minimum-maksimum değerler ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile belirtildi. Mikrofototerapi uygulaması yapılan bölgelerde tedavi başlangıcı ve tedavi sırasında psoriasis hastalarında lezyona

ait en büyük lezyon çap ve PŞİ skoru; vitiligo hastalarında lezyona ait en büyük lezyon çap ve VASİ değeri, parametrik varsayımlar sağlanmazsa Freidman testi ile analiz edildi. Bu analizlerde anlamlı farklılık bulunduğu takdirde ikişerli karşılaştırmalar için Wilcoxon testi kullanıldı. Wilcoxon testinde sonuçlar düzeltilmiş (Bonferroni) p değerine göre (0,016) yorumlandı. Sayısal değişkenler bakımından bağımsız gruplar arası farklılıklar, parametrik test varsayımları sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile incelendi. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi ile araştırıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı sayısal değişkenler içinse grup içi ve gruplar arası farklılıklar tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile incelendi. Sayısal değişkenler arası ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile verildi.

Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3.5. Etik Kurul İzni

Bu çalışma 22.11.2012 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'ndan 06-03 karar numarası ile izin almıştır (EK-6).

3.6. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İzni

Bu çalışma için Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan 19.12.12 tarihli evrak girişi ve 806637 e-takip sayısı ile 24.01.2013 tarihinde izin almıştır (EK-7).

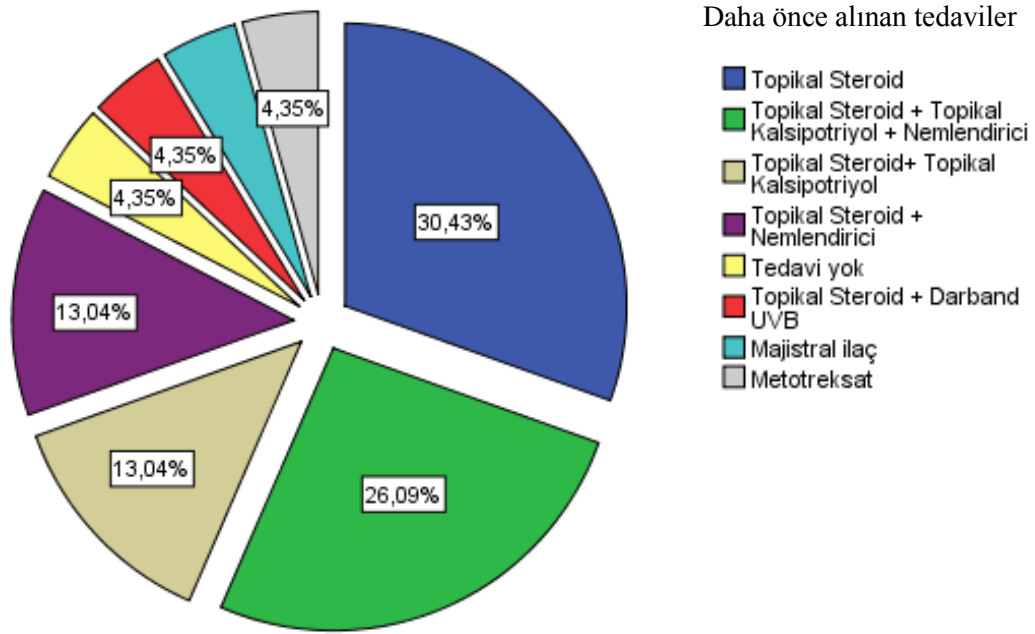
4. BULGULAR

4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Çalışmamıza Ekim 2012 – Ağustos 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda takip edilerek kronik plak psoriasis ve nonsegmental, fokal vitiligo tanısı ile mikrofototerapi planı yapılan hastalar prospektif olarak dahil edildi. Çalışmaya 48 hasta alındı, 37 hasta tedaviyi tamamladı. Çalışmayı tamamlayan 37 hastanın 23'ü (%62,2) kronik plak tip psoriasis, 14'ü (%37,8) nonsegmental, fokal vitiligo tanılarlarıyla izlendi. 23 psoriasis hastasının 45 (%57,7), 14 vitiligo hastasının 33 lezyonuna (%42,3) olmak üzere toplam 78 lezyona tedavi uygulandı. 37 hastanın 23'ü (%62,2) kadın, 14'ü (%37,8) erkekti.

4.1.1. Psoriasis hasta grubu demografik ve klinik özellikler

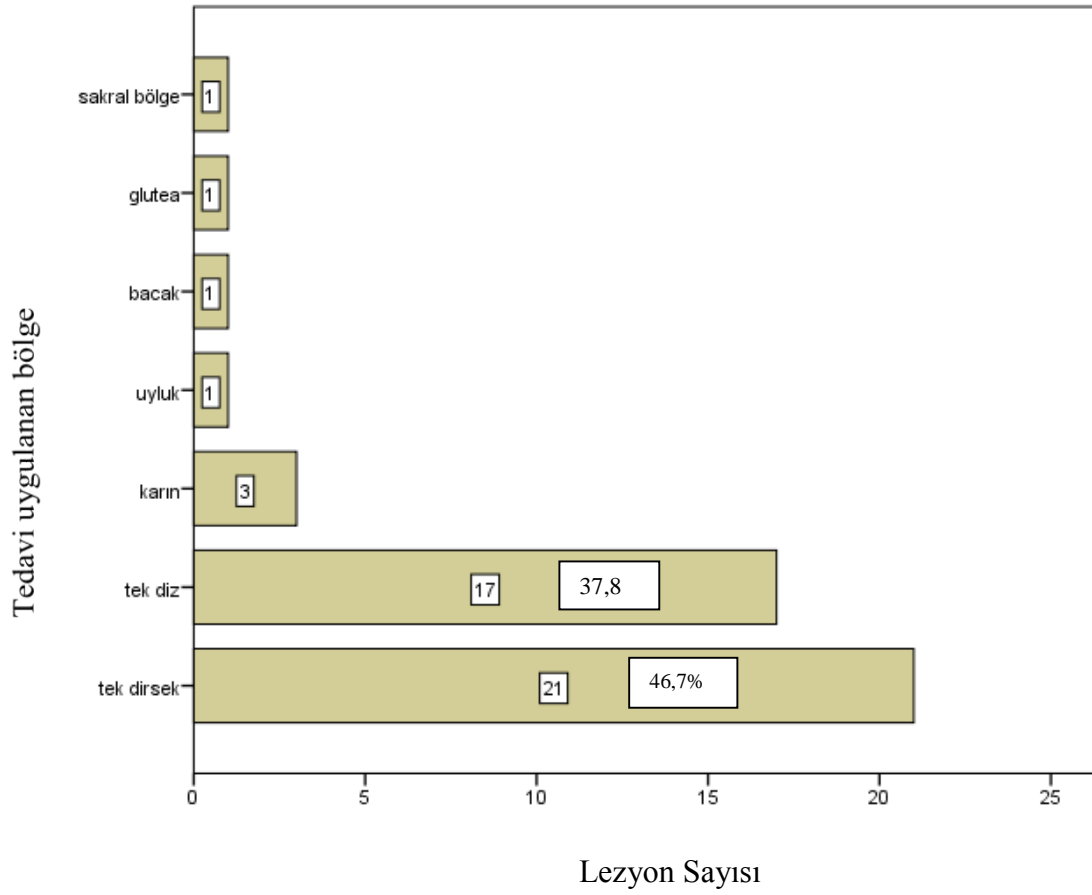
Çalışmayı tamamlayan 23 psoriasis hastasının 13'ü (%56,5) kadın, 10'u (%43,5) erkekti. Hastalarda ortalama yaş $33,17 \pm 13,22$ (aralık 10-62), ortanca yaş 36 yıldır. 16 yaşından küçük 3 hasta (%13,04) vardı. Hastalarda ortalama hastalık başlangıç yaşı $25,94 \pm 14,06$ (aralık 2-58) ve hastalık başlangıç yaşı ortancası 26 yıl; ortalama hastalık süresi $86,96 \pm 75,73$ ay (aralık 3-276), hastalık süresi ortancası 60 aydır. 6 hastada (%26,1) özgeçmişte psoriasis dışı sistemik bir hastalık vardı. Özgeçmişinde sistemik hastalık bulunan hastalara bakıldığında 1 hastada astım (%4,3), 1 hastada epilepsi (%4,3), 1 hastada hepatit B taşıyıcılığı (%4,3), 1 hastada non-alkolik steatohepatit (%4,3), 1 hastada hipotiroidi (%4,3), 1 hastada (%4,3) da romatoid artrit ve hipotiroidi birlikte bulunarak psoriasis hastalığına eşlik etmekteydi. 1 hasta hariç 22 hasta (%95,7) daha önceden psoriasis nedeniyle en az bir tedavi kullanmıştı. Hastaların daha önce aldıkları tedavi Şekil 4.1.'de gösterilmektedir.



Şekil 4.1. Psoriasis hastalarında daha önce kullanılan tedavilerin dağılımı.

8 hastada (%34,8) ailede psoriasis hikayesi mevcut olup bu hastaların 7'sinde (%30,43) 1. derece akrabada, 1'inde (%4,35) ise 2. derece akrabada psoriasis hikayesi bulunmaktaydı. Aile hikayesi olan ve olmayan hastalarda hastalık başlangıç yaşına baktığımızda aile hikayesi olan 8 hastanın hepsinde (%100) hastalık 40 yaş öncesi başlangıç gösterirken, aile hikayesi olmayan 15 hastanın 14'ünde (%93,3) hastalık 40 yaş öncesi başlamaktaydı. Aile hikayesi olan ve olmayan hastalar arasında 40 yaşından önce/sonra hastalık başlama durumu istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemekteydi ($p=1,00$).

23 psoriasis hastasının 4'ü (%17,4) sistemik ilaç kullanmakta olup bu hastalara bakıldığında; 2 hasta (%8,7) tiroid replasman tedavisi, 1 hasta (%4,35) anti epileptik ilaç, 1 hasta (%4,35) antiastım ilaçları kullanmaktaydı. 23 psoriasis hastasının hiçbirinde eklem tutulumu bulunmamaktaydı. 4 hastada (%17,4) tırnak tutulumu mevcut olup; bu hastaların 3'ünde (%13) tırnakta pitting, 1 (%4,4) hastada ise distal onikoliz izlenmekteydi. Psoriasis hastalarındaki lezyonların yerleşimleri Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Tablo 4.1.'te psoriasis hastalarının bazı demografik özellikleri gösterilmektedir.



Şekil 4.2. 45 psoriasis lezyonunda tedavi uygulanan bölgelerin dağılımı.

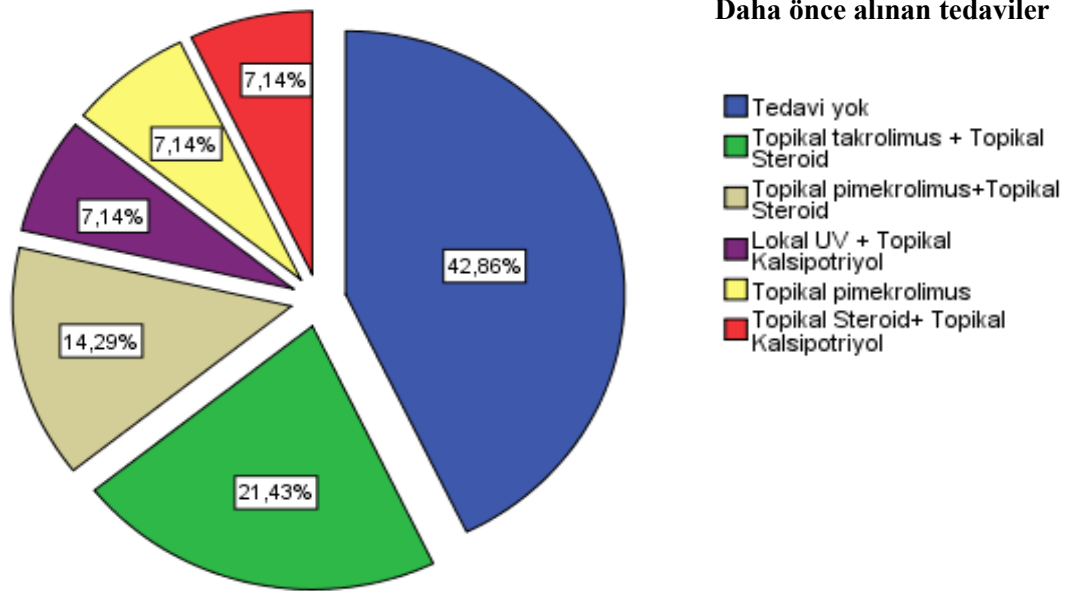
Tablo 4.1. Psoriasis hastalarının bazı demografik özellikleri.

No	Hasta	Yaş (Yıl)	Cinsiyet	Hastalık Süresi (ay)	Ailede Psoriasis Hikayesi
1	FŞ	28	K	36	Var
2	EG	25	K	276	Yok
3	CA	62	E	48	Yok
4	FŞ	10	E	3	Yok
5	OBU	16	E	96	Var
6	İE	18	E	120	Var
7	MK	12	E	24	Var
8	EK	36	K	120	Var
9	AP	38	K	180	Var
10	ZÖ	40	K	30	Yok
11	GE	26	K	72	Yok
12	LB	40	E	48	Var
13	AA	42	K	60	Var
14	HÇ	25	K	8	Yok
15	EK	43	E	48	Yok
16	EK	33	E	60	Yok
17	DO	22	K	36	Yok
18	SÇ	53	K	156	Yok
19	RP	36	E	3	Yok
20	MF	49	K	120	Yok
21	AD	45	E	180	Yok
22	ŞG	38	E	36	Yok
23	EA	26	K	240	Yok

4.1.2. Vitiligo hasta grubu demografik ve klinik özellikler

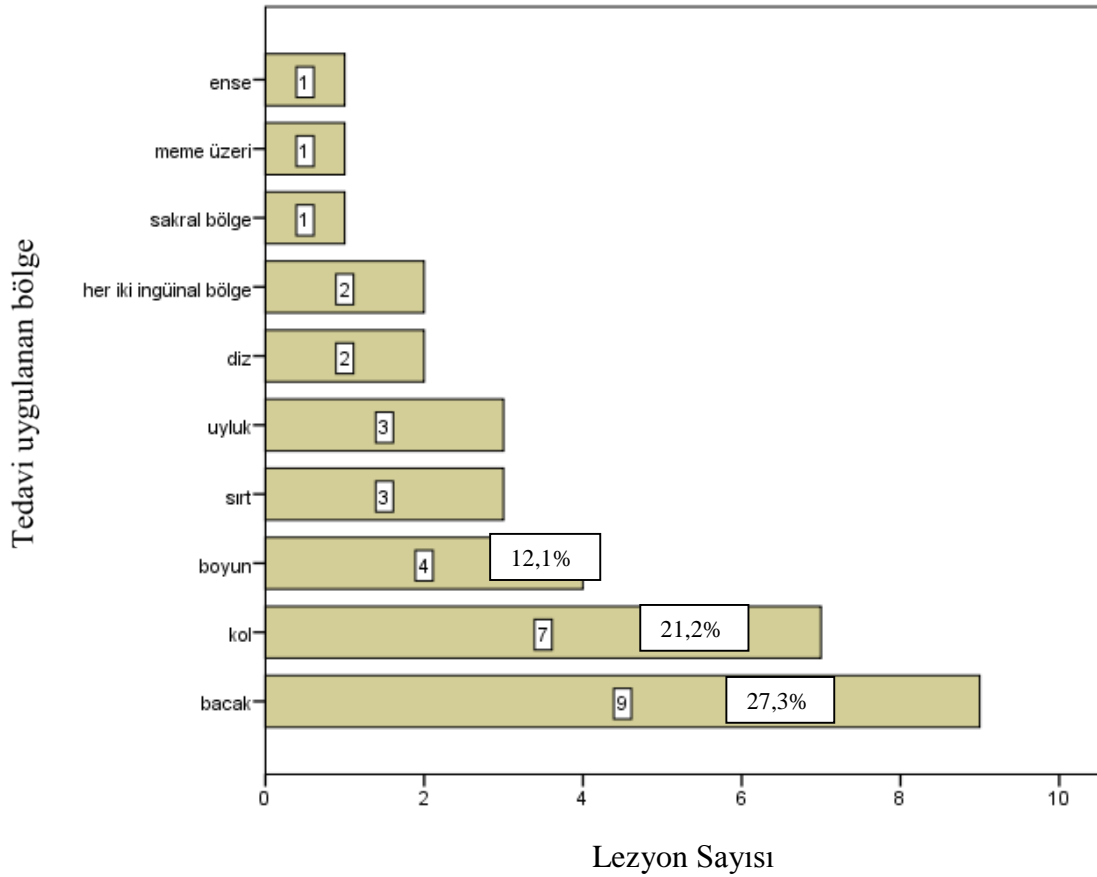
Vitiligo hastalarının 10'u (%71,4) kadın, 4'ü (%28,6) erkekti. Hastaların ortalama yaşı $19,43 \pm 7,39$ (aralık 10-30), ortanca yaş 15,5 yıldır. Hastalarda ortalama hastalık başlangıç yaşı $16,21 \pm 8,08$, hastalık başlangıç yaşı ortancası 13,25 yıl; ortalama hastalık süresi $38,68 \pm 33,46$ ay (aralık 1,5-120), hastalık süresi ortancası 24 aydır. 6 hastanın (%42,9) özgeçmişinde sistemik bir hastalık olup, 1 hastada (%7,1) kronik ürtiker, 1 hastada (%7,1) tip 1 diyabetes mellitus, 1 hastada tip 1 diyabetes mellitus ve kronik ürtiker birlikte, 1 hastada (%7,1) hipotiroidi, 1 hastada (%7,1) internal hemoroid, 1 hastada (%7,1) gastrit vitiligo hastalığına eşlik etmekteydi. 8

hasta (%57,1) daha önceden tedavi kullanmış olup, hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı Şekil 4.3.'te gösterilmektedir.



Şekil 4.3. Vitiligo hastalarında daha önce kullanılan tedavilerin dağılımına ait grafik

3 hastada (%21,4) ailede vitiligo hikayesi mevcut olup bu hastaların 2'sinde (%14,3) 1. derece akrabada, 1'inde (%7,1) ise 2. derece akrabada vitiligo hikayesi bulunmaktaydı. Aile hikayesine göre 16 yaş öncesinde hastalık başlama durumuna baktığımızda aile hikayesi olan 3 hastanın 2'sinde (%66,6), aile hikayesi olmayan 11 hastanın 6'sında (%54,5) hastalık 16 yaş öncesi başlamaktaydı, ancak iki grup arasında bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,509$). 4 hastada (%28,6) sistemik ilaç kullanımı mevcuttu. 2 hasta (%14,3) parenteral insülin, 1 hasta (%7,14) proton pompa inhibitörü, 1 hasta (%7,14) tiroid replasman tedavisi ilaçlarını kullanmaktaydı. 14 vitiligo hastasının tedaviye alınan lezyonlarının yerleşim yeri Şekil 4.4'te gösterilmiştir. Tablo 4.2.'te vitiligo hastalarının bazı demografik özellikleri gösterilmektedir.



Şekil 4.4. Tedaviye alınan vitiligo bölgelerinin dağılımına ait şekil.

Tablo 4.2. Vitiligo hastalarının bazı demografik özellikleri.

No	Hasta	Yaş (Yıl)	Cinsiyet	Hastalık süresi (ay)	Ailede Vitiligo Hikayesi
1	MM	10	K	1.5	Var
2	ÖC	24	K	12	Yok
3	EE	15	E	18	Yok
4	RB	27	K	24	Yok
5	ZAY	12	K	60	Var
6	EG	29	K	18	Yok
7	HÜ	30	K	12	Yok
8	ZK	15	K	72	Yok
9	OB	26	E	120	Yok
10	MK	13	K	24	Yok
11	ÖSÖ	15	K	24	Yok
12	BK	12	E	84	Yok
13	KA	16	E	36	Yok
14	AG	28	K	36	Var

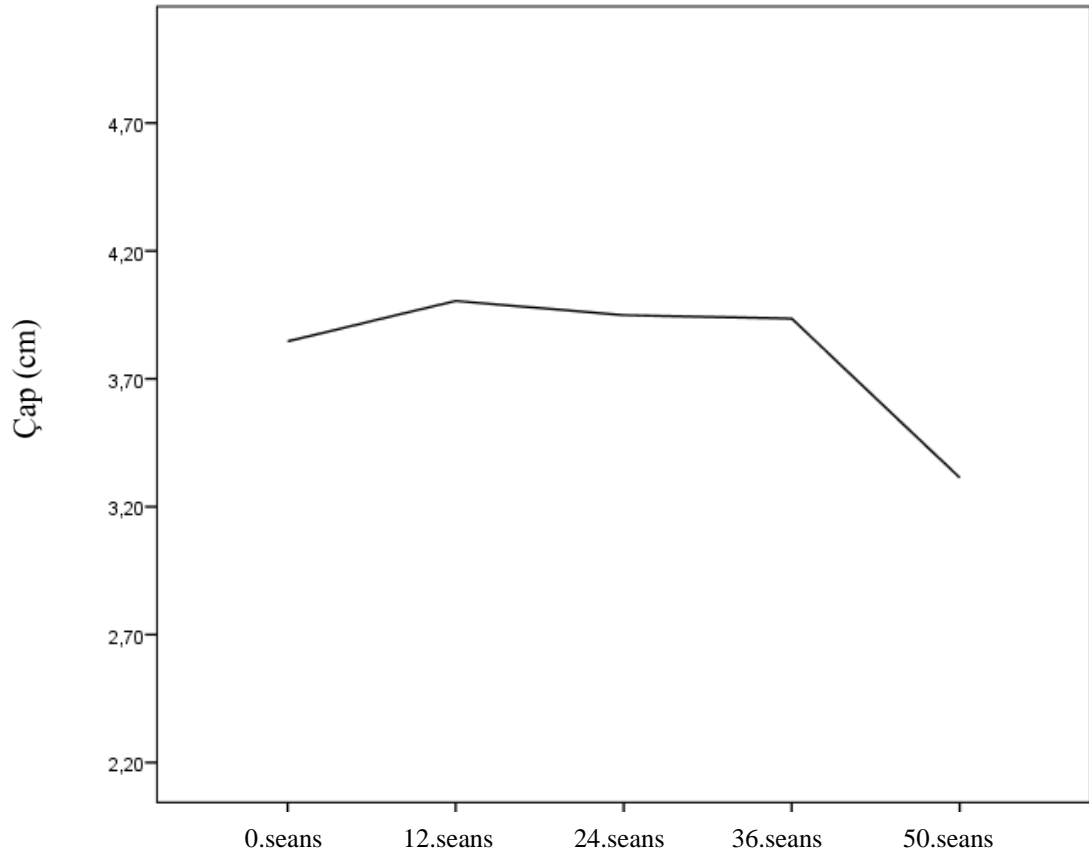
4.2. Lezyon çapları ve PŞİ/VASİ değerleri

4.2.1. Psoriazis lezyonlarının çapları ve tedaviyle birlikte değişimi

45 psoriazis lezyonunun ortalama çap değeri başlangıçta $3,85 \pm 1,59$ cm, 12. seansta $4,00 \pm 1,57$ cm, 24. seansta $3,95 \pm 1,92$ cm, 36. seansta $3,94 \pm 2,31$ cm, 50. seansta $3,31 \pm 2,39$ cm olarak bulundu (Tablo 4.3). Tedaviyle beraber psoriazis hastalarında lezyon çapları 36 seansa kadar belirgin değişiklik göstermezken, 36. seanstan sonra sonra azalma gösterdi (Şekil 4.5.). 0-12, 12-24, 24-36, 0-50, 0-36, 24-50 seanslar arasında çap değişimi istatistiksel olarak anlamlı değişmezken ($p=0,223$, $p=0,546$, $p=0,240$, $p=0,161$, $p=0,188$, $p=0,037$), 36-50 seanslar arasındaki çap değişimi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). Tedaviye alınan psoriazis lezyonlarındaki çap değerleri Tablo 4.5.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.3. 45 psoriazis lezyonuna ait ortalama çap değerleri.

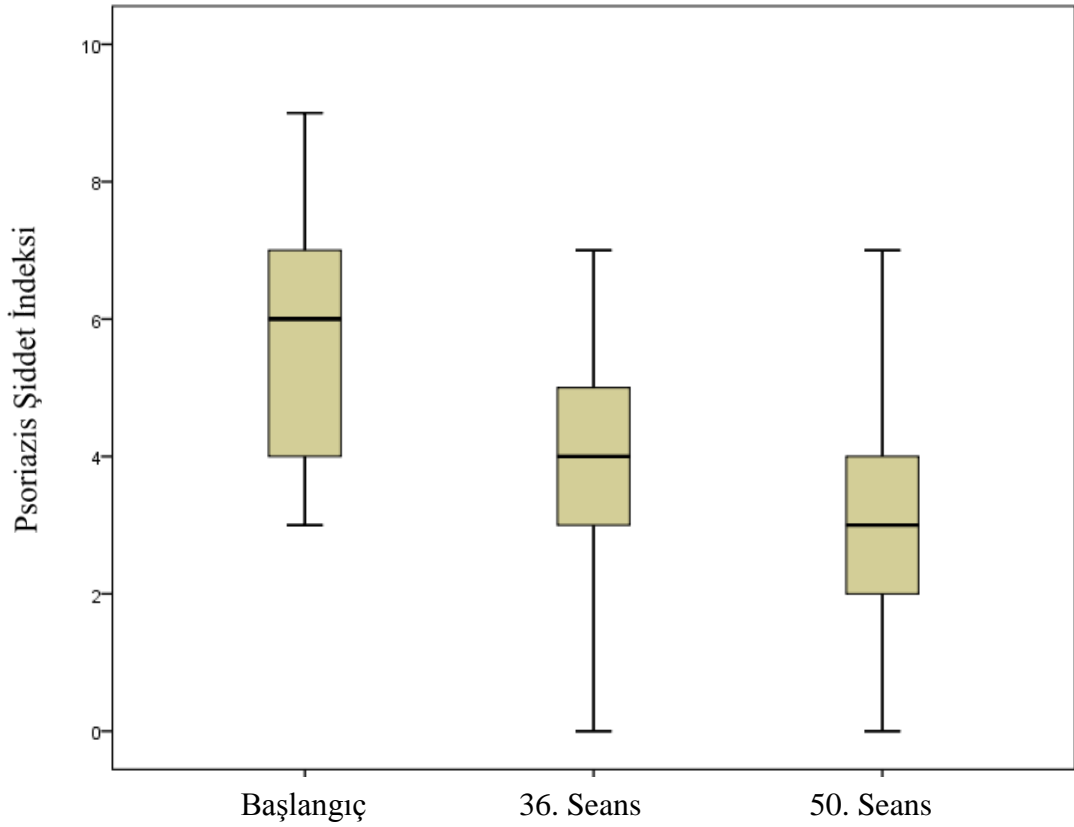
Seans Sayısı	Çap (cm) (Ortalama±Standart Sapma)
0	$3,85 \pm 1,59$
12	$4,00 \pm 1,57$
24	$3,95 \pm 1,92$
36	$3,94 \pm 2,31$
50	$3,31 \pm 2,39$



Şekil 4.5. 45 psoriazis lezyonunda tedaviyle beraber görülen çap değişimine ait grafik.

4.2.2. Psoriazis lezyonlarında PŞİ skorunun değişimi

45 psoriazis lezyonuna ait PŞİ değerleri tedaviyle beraber düşme gösterdi (Şekil 4.6.). PŞİ ortalaması tedavi başında $5,60 \pm 1,72$, 36. seansta $3,89 \pm 2,18$, 50. seansta $3,07 \pm 1,94$ olarak hesaplandı (Tablo 4.4.). 0-36, 36-50, 0-50 seanslar arasında PŞİ düşüşü istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$). Tedaviye alınan psoriazis lezyonlarındaki PŞİ değerleri Tablo 4.5.'de gösterilmektedir.



Şekil 4.6. 45 psoriasis lezyonunda tedaviyle beraber PŞİ skorlarındaki değişim.

Tablo 4.4. 45 psoriasis lezyonuna ait tedavi başlangıcında, 36. seans ve 50. seanslarda PŞİ ortalamaları

Seans Sayısı	PŞİ (Ortalama±Standart Sapma)
0	5,60±1,72
36	3,89±2,18
50	3,07±1,94

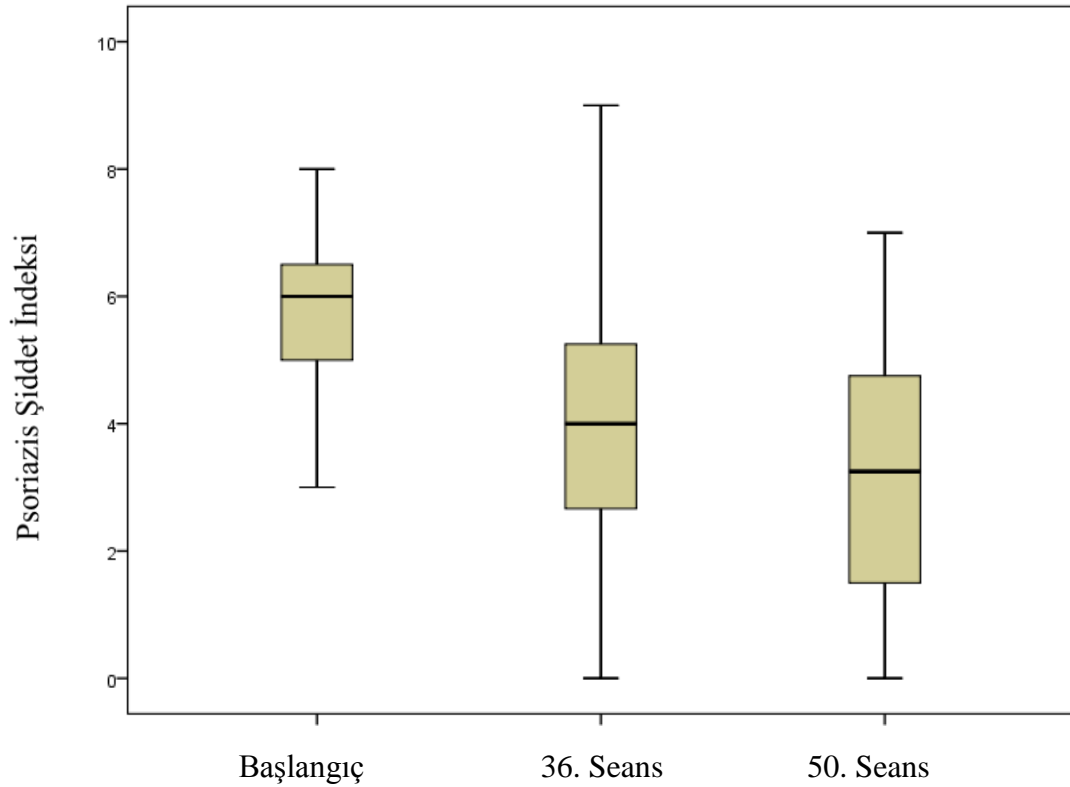
Tablo 4.5. Psoriasis hastalarında tedaviye alınan 45 lezyonun çap ve PŞİ özellikleri

Hasta No	Lezyon sayısı	Lezyon	Çap 0 ^a	Çap 12 ^a	Çap 24 ^a	Çap 36 ^a	Çap 50 ^a	PŞİ 0 ^a	PŞİ 36 ^a	PŞİ 50 ^a
N1	2	L1	5	5,5	5,5	6	6	7	4	0
		L2	5	5	5	5,5	6	7	5	0
N2	2	L1	1,7	1,5	2	0	0	4	0	0
		L2	1,5	1,3	2	0	0	3	0	0
N3	1	L1	7,5	7,5	7	9	7	6	3	3
N4	3	L1	3,5	3,5	3	3,5	2	3	2	2
		L2	1,7	2	1,5	1,8	1,5	3	3	2
		L3	3	3	3,5	3	2,5	3	2	2
N5	1	L1	4	5	5,3	6	6,3	9	9	7
N6	2	L1	3	5,5	6,5	6,5	0	7	1	0
		L2	2	3	2	1,7	0,5	6	2	2
N7	2	L1	4	3	2,5	3,5	3	3	3	3
		L2	4	3,5	4	4,5	3,5	3	3	3
N8	2	L1	6,5	6	7	7,5	6,5	5	5	5
		L2	7	6	6,5	6,5	6,5	5	5	5
N9	1	L1	7	7,5	7	0	0	7	0	0
N10	2	L1	2,5	3,5	3,5	4	5	6	5	1
		L2	4	5	5,5	6,5	6,5	6	5	4
N11	4	L1	7	5	5,5	5,5	5	8	6	4
		L2	4,5	7	7,2	6,5	7,5	8	6	4
		L3	5,5	5,5	6	5,8	5	8	5	5
		L4	3,5	5	5	5	5	8	5	3
N12	2	L1	4,5	4	4	4	3	6	6	3
		L2	5	5	5,2	5,5	5	6	6	3
N13	1	L1	4,5	3,5	4,5	4,5	4,5	7	6	5
N14	2	L1	5,5	4,5	0	0	0	4	0	0
		L2	5	4	0	0	0	3	0	0
N15	2	L1	3	3	3	3	2,5	4	4	3
		L2	5	5	5,2	5,5	5,5	6	4	4
N16	2	L1	3,5	3,5	3,6	3,5	3,5	8	5	4
		L2	3	2,5	2,5	2,2	2	7	5	4
N17	3	L1	1,7	1,6	2	2	2	6	3	5
		L2	1,8	2,3	2,2	2,5	2,5	6	5	4
		L3	1,5	2,5	2	1,3	0,6	6	4	4
N18	2	L1	2	2	0	0	0	3	0	0
		L2	2	1,7	2	1,5	1,4	4	1	1
N19	2	L1	3,5	4	5	4,5	0	4	6	0
		L2	4	4,5	4,5	4,7	0	8	6	0
N20	1	L1	4	4,5	4	4	4	5	5	5
N21	2	L1	3,5	4	4	4	4,5	6	6	6
		L2	4	5	5	7	7	6	7	6
N22	2	L1	3,2	3,2	3,5	3,6	3,5	6	5	5
		L2	4	5	4	4,5	4,3	6	5	5
N23	2	L1	3	2,6	5,5	7	5	4	4	3
		L2	2,5	2,5	3	4	3	6	4	3

^a: Seans sayısı

4.2.3. Psoriazis hastalarında ortalama PŞİ skorlarının değişimi

23 psoriazis hastasına ait PŞİ skorları tedaviyle beraber düşme gösterdi (Şekil 4.7.). Hastalarda ortalama PŞİ değeri tedavi başında $5,63 \pm 1,57$, 36. seansta $3,88 \pm 2,34$, 50. seansta $3,09 \pm 2,05$ olarak hesaplandı. (Tablo 4.6.). 0-36, 36-50, 0-50 seanslarda bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$, $p=0,003$, $p=0,000$). 50 seans sonunda 5 hastada (%21,74) PŞİ:0 elde edilerek tam düzelme, 1 hastada (%4,35) PŞİ:0,5 elde edilerek tama yakın düzelme elde edildi. Tablo 4.7'da her hastaya ait ortalama PŞİ değeri görülmektedir.



Şekil 4.7. Psoriazis hastalarında PŞİ skorlarının tedaviyle beraber değişimi.

Tablo 4.6. 23 psoriasis hastasına ait ortalama PŞİ değerleri

Hasta No	Ortalama PŞİ		
	Başlangıç	36. seans	50. seans
N1	7	4	4
N2	3,5	0	0
N3	6	3	3
N4	3	2,33	2
N5	9	9	7
N6	6,5	1,5	1
N7	3	3	3
N8	5	5	5
N9	7	0	0
N10	6	5	3,5
N11	8	5,5	4
N12	6	6	3
N13	7	6	5
N14	3,5	0	0
N15	5	4	3,5
N16	6,5	4	4,5
N17	6	4	3,25
N18	3,5	0,5	0,5
N19	6	6	0
N20	5	5	5
N21	6	6,5	6
N22	6	5	5
N23	5	4	3

Tablo 4.7. 23 hastaya ait ortalama PŞİ değerleri

Seans Sayısı	PŞİ (Ortalama±Standart Sapma)
0	5,63±1,57
36	3,88±2,34
50	3,09±2,05

4.2.4. PŞİ skorunun demografik verilerle ilişkisi

PŞİ skorunun cinsiyetle ilişkisine bakılırsa kadın hastalarda ortalama başlangıç PŞİ skoru $5,62 \pm 1,50$, 36. seansta $3,12 \pm 2,34$, 50 seans sonunda $2,63 \pm 2,04$ olarak bulundu. Erkek hastalarda ise ortalama başlangıç PŞİ skoru $5,65 \pm 1,73$, 36. seansta $4,88 \pm 2,03$, 50. seans sonunda $3,70 \pm 2,02$ olarak hesaplandı (Tablo 4.8.). Cinsiyete göre PŞİ başlangıç, 36. ve 50. seans skorları istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemekteydi ($p=0,832$, $p=0,148$, $p=0,446$). Buna göre cinsiyetle PŞİ skoru arasında ilişki bulunmamaktaydı.

Tablo 4.8. Cinsiyetle PŞİ ilişkisi

Cinsiyet	Seans sayısı	PŞİ (Ortalama± Standart sapma)
Kadın	0	$5,62 \pm 1,50$
	36	$3,12 \pm 2,34$
	50	$2,63 \pm 2,04$
Erkek	0	$5,65 \pm 1,73$
	36	$4,88 \pm 2,03$
	50	$3,70 \pm 2,02$

Tırnak tutulumu olan psoriasis hastalarında PŞİ skoru başlangıçta $5,75 \pm 2,50$, 36. seansta $5,33 \pm 2,87$, 50. seansta ise $3,00 \pm 2,94$ olarak hesaplandı. Tırnak tutulumu olmayan psoriasis hastalarında ise başlangıç PŞİ skoru ortalaması $5,61 \pm 1,40$, 36. seansta $3,58 \pm 2,18$, 50. seansta ise $3,12 \pm 1,93$ olarak bulundu (Tablo 4.9.). Ancak tırnak tutulumu olan ve olmayan gruplarda PŞİ başlangıç, 36. ve 50. seans skorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p=0,804$, $p=0,326$, $p=0,624$). Buna göre tırnak tutulumu ile PŞİ ilişkisi gözlenmedi.

Tablo 4.9. Tırnak tutulumuyla PŞİ ilişkisi

Tırnak Tutulumu	Seans sayısı	PŞİ (Ortalama±Standart sapma)
Var	0	5,75±2,50
	36	5,33±2,87
	50	3,00±2,94
Yok	0	5,61±1,40
	36	3,58±2,18
	50	3,12±1,93

4.2.5. PŞİ ve lezyon çapı ilişkisi

Psoriasis lezyonlarında çap PŞİ ilişkisine baktığımızda başlangıç lezyon çapı başlangıç PŞİ ile korele iken ($p=0,048$), 36. seansta ölçülen lezyon çapı 36. seansta hesaplanan PŞİ değeri ile, 50. seansta ölçülen lezyon çapı 50. seansta hesaplanan PŞİ değeri ile korele bulunmadı.

4.2.6. PŞİ değişim yüzdesi

Psoriasis lezyonlarında tedaviyle beraber PŞİ değişim yüzdesi 0-36. seanslar arasında $31,71\pm 36,21$, 36-50. seanslar arasında $18,50\pm 31,24$, 0-50. seanslar arasında $45,65\pm 33,12$ olarak hesaplandı (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. 45 lezyona ait ortalama PŞİ değişim yüzdeleri

Seans Aralığı	PŞİ Değişim Yüzdesi (%) (Ortalama±Standart Sapma)
0-36	31,71±36,21
36-50	18,50±31,24
0-50	45,65±33,12

23 psoriasis hastasında PŞİ değişim yüzdesi 0-36. seanslar arasında $33,05\pm 35,78$, 36-50 seanslar arasında $15,00\pm 23,74$, 0-50 seanslar arasında $45,75\pm 34,17$ olarak hesaplandı (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. 23 hastada ortalama PŞİ değişim yüzdesi

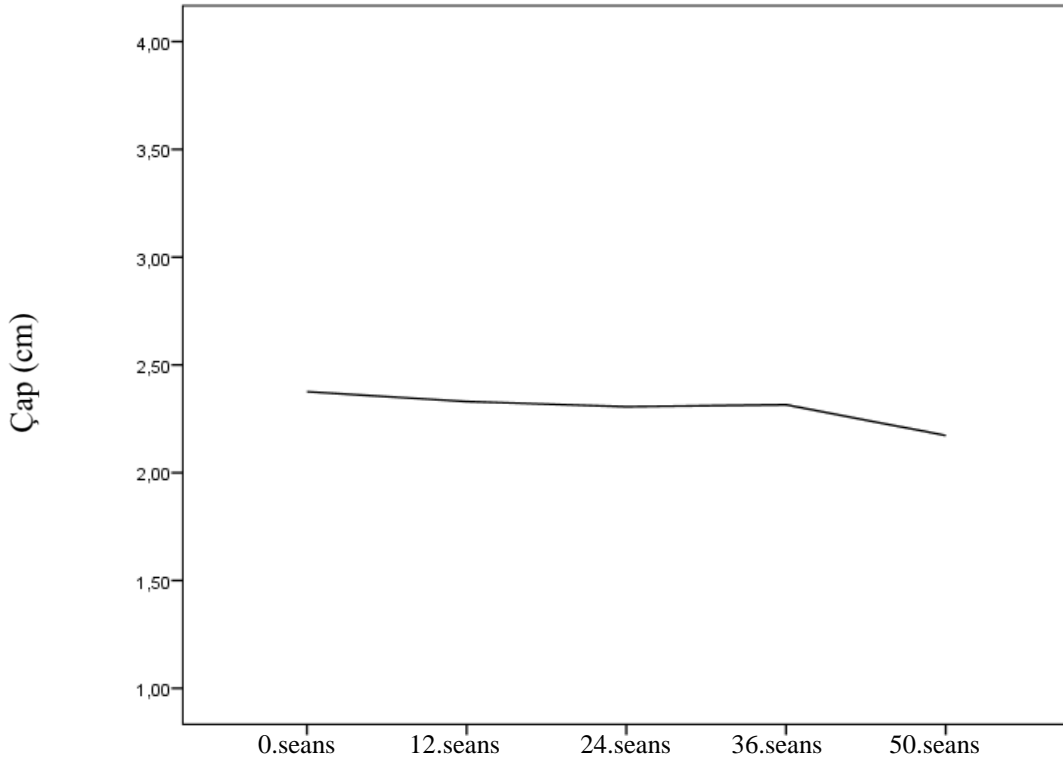
Seans Aralığı	PŞİ Değişim Yüzdesi (%) (Ortalama±Standart Sapma)
0-36	33,05±35,78
36-50	15,00±23,74
0-50	45,75±34,17

4.2.7. Vitiligo lezyonlarının çapları ve tedaviyle birlikte değişimi

33 vitiligo lezyonunda ortalama çap değeri başlangıçta 2,38±1,35, 12. seansta 2,33±1,40, 24. seansta 2,31±1,48, 36. seansta 2,32±1,41 ve 50. seans sonunda 2,17±1,68 cm olarak hesaplandı (Tablo 4.12.). Tedaviyle beraber vitiligo hastalarında lezyon çapları 24. seansa kadar azalma, 24. seanstan 36 seansa kadar hafif artma, 36. seanstan sonrasında ise tekrar azalma eğilimi gösterdi (Şekil 4.8.). Tedavi başlangıcında ve tedavi sonunda ölçülen çap değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemekteydi (p=0,332). 0-12, 12-24, 24-36, 0-50, 36-50, seanslar arasında çap istatistiksel olarak anlamlı değişiklik göstermemekteydi (p=0,244, p=0,639, p=0,792, p=0,322, p=0,963). Tedaviye alınan her bir lezyonun çap değeri Tablo 4.14'da görülmektedir.

Tablo 4.12. 33 vitiligo lezyonuna ait ortalama çap değerleri

Seans Sayısı	Çap (cm) (Ortalama±Standart Sapma)
0	2,38±1,35
12	2,33±1,40
24	2,31±1,48
36	2,32±1,41
50	2,17±1,68



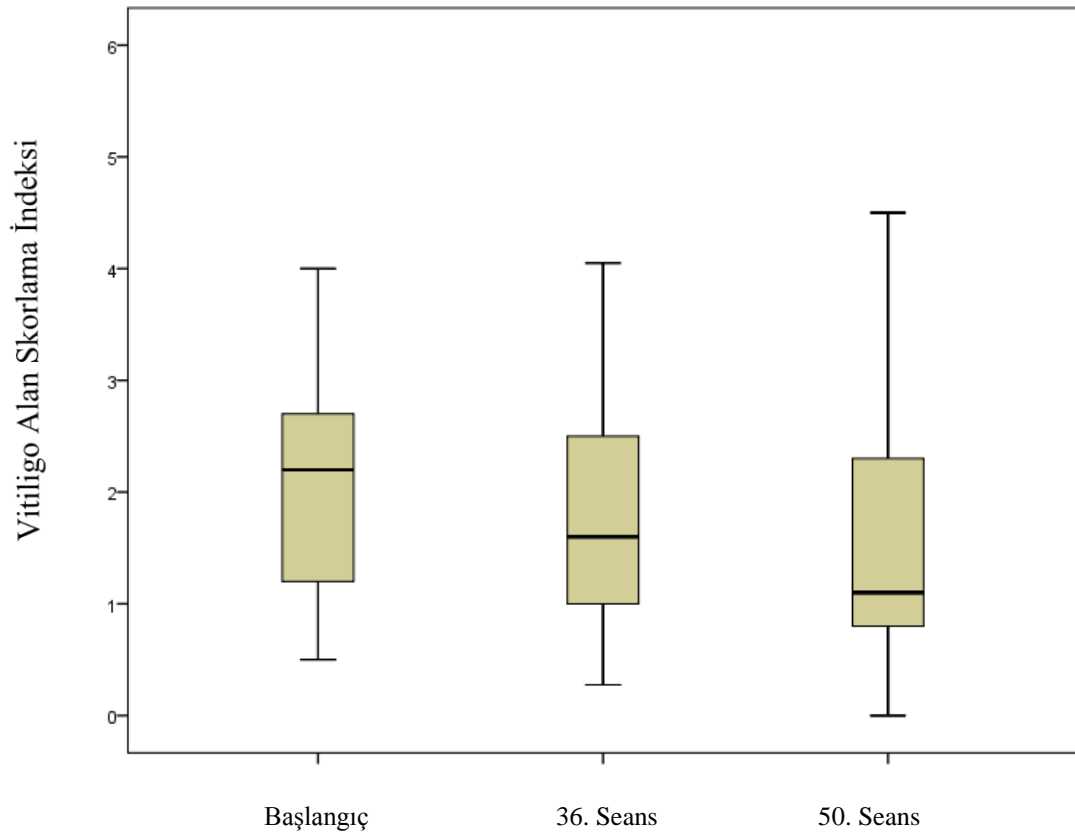
Şekil 4.8. 33 vitiligo lezyonunda tedaviyle beraber görülen çap değişimini gösteren grafik.

4.2.8. Vitiligo lezyonlarında VASİ değerinin tedaviyle birlikte değişimi

Tedavi başında 33 vitiligo lezyonuna ait ortalama VASİ skoru $2,25 \pm 1,35$ olup, 36. seansta $1,93 \pm 1,41$, 50 seans sonunda $1,79 \pm 1,76$ olarak geldi (Tablo 4.13). Tedaviyle beraber VASİ değerlerinde düşme olduğu görüldü (Şekil 4.9.). 0-36 seanslar arasında VASİ düşüşü istatistiksel olarak anlamlı iken ($p=0,004$), 36-50 ve 0-50 seanslar arasındaki VASİ düşüşü istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,757$, $p=0,039$). Tedavi uygulanan her bir lezyonun VASİ değeri Tablo 4.14.'da görülmektedir.

Tablo 4.13. 33 vitiligo lezyonuna ait tedavi başlangıcı, 36 ve 50. seanslarda VASİ değerlerinin ortalaması

Seans Sayısı	VASİ (Ortalama±Standart Sapma)
0	2,25±1,35
36	1,93±1,41
50	1,79±1,76



Şekil 4.9. 33 vitiligo lezyonunda tedaviyle beraber VASİ değerlerindeki değişim

Tablo 4.14. 33 lezyonun çap ve VASİ değerleri

Hasta No	Tedaviye alınan lezyon sayısı	Lezyon	Çap 0 ^a	Çap 12 ^a	Çap 24 ^a	Çap 36 ^a	Çap 50 ^a	VASİ 0 ^a	VASİ 36 ^a	VASİ 50 ^a
N1	4	L1	1,5	1,3	1	1	1	1,5	1	1
		L2	1,4	1,2	1,3	1,2	1,1	1,4	1,2	1,1
		L3	1,2	1,2	1	1,1	1	1,2	0,275	0,1
		L4	0,8	1,2	1,3	1,2	1,2	0,8	1,2	1,2
N2	4	L1	1	1	1	1	1	1	1	1
		L2	2	2	2	1,8	1,7	2	1,8	1,7
		L3	0,5	0,5	0,4	0,5	0,4	0,5	0,5	0,4
		L4	1,2	1,2	1,2	1,1	1	1,2	1,1	1
N3	1	L1	4	3,5	3,6	4	4	4	4	4
N4	4	L1	1,5	1,5	1,5	2	1,3	1,125	1	0,325
		L2	3	2,5	1,5	2,2	2,2	2,25	1,1	0,22
		L3	3	3	2,5	3	3	2,25	0,75	0,75
		L4	3,2	3	3	3	2,5	2,4	1,5	1,25
N5	2	L1	8	8	8	7,5	8,5	8	7,5	8,5
		L2	3	4	4,5	4,5	5	3	4,05	5
N6	1	L1	3	2,7	3	3	4,5	3	3	4,5
N7	1	L1	3	3,2	3,5	3,1	3,2	3	2,79	0,8
N8	3	L1	1	0,7	1	1	1,2	1	0,9	1,08
		L2	3,7	3,5	3,5	2	2	3,7	1,8	1,8
		L3	2	1	1	0,7	1,2	2	0,7	0,9
N9	2	L1	2	2,2	2,2	2,3	2,5	2	2,3	2,5
		L2	2,5	2	2,2	2,2	2,3	2,5	2,2	2,3
N10	4	L1	2,5	2,5	2,5	2,6	1	2,5	2,34	0,9
		L2	2,2	2,2	2,2	2,5	1	2,2	2,25	0,9
		L3	3	3	3	3	0,5	3	2,7	0,375
		L4	3	3	3,2	3,2	0	3	1,6	0
N11	1	L1	2,6	2,8	3,2	3,1	3,5	2,6	3,1	3,5
N12	3	L1	2	1	1	2	2,5	2	1,5	2,25
		L2	3	3	4	4	4	2,7	3	3,6
		L3	1,3	3	1	1	1,5	1,17	0,75	1,35
N13	1	L1	2,6	2,3	2,5	2,5	2,5	2,6	2,5	2,5
N14	2	L1	2,6	3	2,5	2,5	2,5	1,95	1,875	1,875
		L2	1,1	0,7	0,8	0,6	0,9	0,825	0,45	0,675

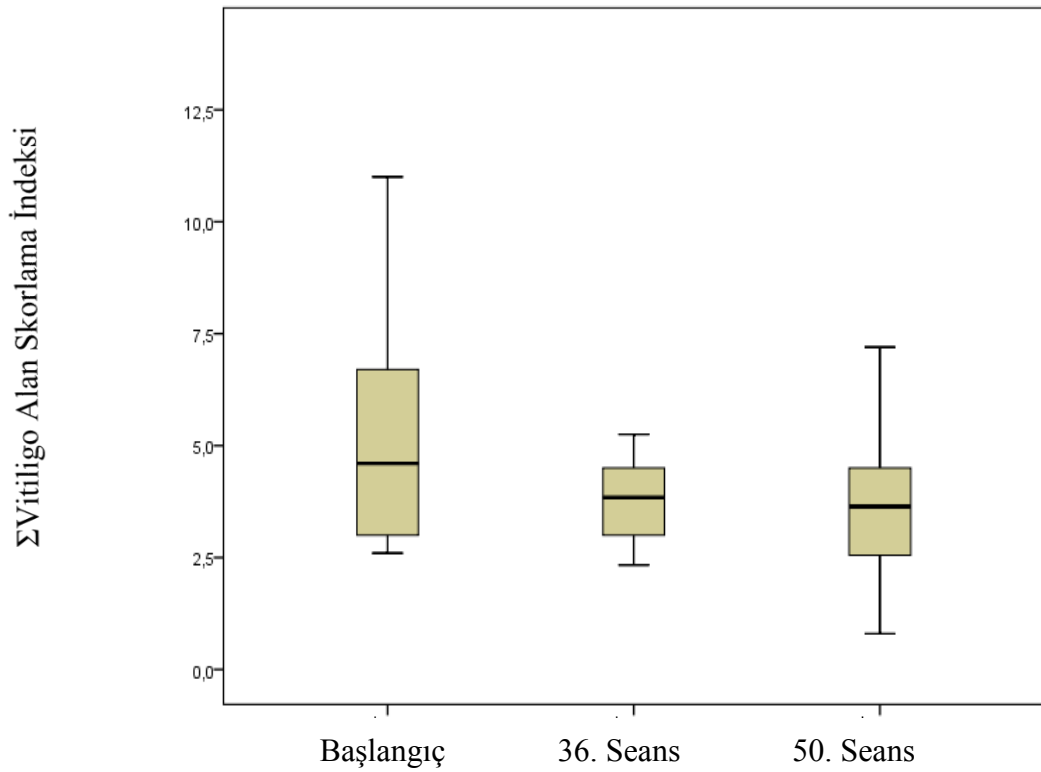
^a: Seans sayısı

4.2.9. Vitiligo hastalarında Σ VASİ değerinin tedaviyle birlikte değişimi

14 hastadaki total VASİ değerindeki değişikliğe baktığımızda Σ VASİ başlangıçta $5,31 \pm 2,85$, 36. seansta $4,55 \pm 2,59$, 50. seansta $4,24 \pm 3,05$ olarak hesaplandı (Tablo 4.15.). Tedaviyle beraber hastalarda Σ VASİ değerlerinde düşme izlendi (Şekil 4.10.). 0-36, 36-50, 0-50 seanslarda Σ VASİ değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,05$, $p=0,844$, $p=0,328$). Her hastaya ait hesaplanan Σ VASİ değerleri Tablo 4.16.'da gösterilmektedir.

Tablo 4.15. 14 hastadaki ortalama total VASİ skorları.

Seans Sayısı	Σ VASİ (Ortalama \pm Standart Sapma)
0	$5,31 \pm 2,85$
36	$4,55 \pm 2,59$
50	$4,24 \pm 3,05$



Şekil 4.10. 14 vitiligo hastasında Σ VASİ değerlerinin değişimi

Tablo 4.16. 14 hastaya ait total VASİ değerleri

Hasta No	ΣVASİ		
	Başlangıç	36. seans	50. seans
N1	4,9	3,68	3,4
N2	4,7	4,4	4,1
N3	4	4	4
N4	8,03	4,35	2,55
N5	11	11,55	13,5
N6	3	3	4,5
N7	3	2,79	0,8
N8	6,7	3,4	3,78
N9	4,5	4,5	4,8
N10	10,7	8,89	2,18
N11	5,87	5,25	7,2
N12	2,6	3,1	3,5
N13	2,6	2,5	2,5
N14	2,78	2,33	2,56

4.2.10. VASİ skorunun demografik verilerle ilişkisi

Cinsiyetle VASİ ilişkisine baktığımızda kadınlarda ΣVASİ başlangıç değeri erkek hastalara göre yüksek olup $6,07 \pm 3,04$, 36. seansta $4,96 \pm 2,97$, 50. seansta $4,46 \pm 3,60$ olarak hesaplandı. Erkeklerde ise ortalama VASİ değerleri tedavi başında $3,43 \pm 0,97$, 36. seansta $3,53 \pm 0,90$, 50. seansta $3,70 \pm 0,96$ olarak hesaplandı (Tablo 4.17.). Cinsiyete göre VASİ 0, 36, 50. seans değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ($p=0,198$, $p=0,363$, $p=0,403$). Buna göre cinsiyetle VASİ değerleri arasında ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 4.17. Cinsiyete göre tedavi başlangıcı, 36 ve 50. seanslarda hesaplanan Σ VASİ değerleri

Cinsiyet	Seans sayısı	Σ VASİ (Ortalama±Standart sapma)
Kadın	0	6,07±3,04
	36	4,96±2,97
	50	4,46±3,60
Erkek	0	3,43±0,97
	36	3,53±0,90
	50	3,70±0,96

4.2.11. Vitiligo lezyon çaplarının VASİ ilişkisi

33 vitiligo lezyonunun çap ile VASİ korelasyonuna baktığımızda başlangıç ortalama lezyon çapı başlangıç ortalama VASİ değeriyle, 36. seans ortalama çap değeri 36. seans ortalama VASİ değeriyle, 50. seans ortalama çap değeri 50. Seans ortalama VASİ değeriyle korele olmamaktaydı.

4.2.12. VASİ değişim yüzdesi

33 vitiligo lezyonunda tedaviyle beraber VASİ değişimi 36. seansta 15,32±28,64, 36-50 seanslar arasında 8,73±43,21, 0-50. seanslar arasında 21,10±45,31 olmaktadır (Tablo 4.18.).

Tablo 4.18. 33 lezyondaki ortalama VASİ değişim yüzdesi

Seans Aralığı	VASİ Değişim Yüzdesi (%) (Ortalama±Standart Sapma)
0-36	15,32±28,64
36-50	8,73±43,21
0-50	21,10±45,31

14 vitiligo hastasında total VASİ skorlarındaki değişim yüzdesi 0-36 seanslar arasında $11,19 \pm 18,71$, 36-50 seanslar arasında $4,14 \pm 36,12$, 0-50 seanslar arasında $13,09 \pm 40,97$ olmaktadır (Tablo 4.19.).

Tablo 4.19. 14 hastadaki Σ VASİ değişim yüzdesi

Seans Aralığı	Σ VASİ Değişim Yüzdesi (%) (Ortalama \pm Standart Sapma)
0-36	11,19 \pm 18,71
36-50	4,14 \pm 36,12
0-50	13,09 \pm 40,97

4.3. Yan etki

23 psoriasis hastasının 1'inde (%4,35) bül oluşumu (45. Seans), 14 vitiligo hastasının 3'ünde (%21,43) eritem gözlemlendi (Tablo 4.20). Tedavi boyunca eritem ve bül dışında başka bir yan etkiye rastlanmadı.

Tablo 4.20. Psoriasis ve vitiligo hastalarında görülen yan etkiler

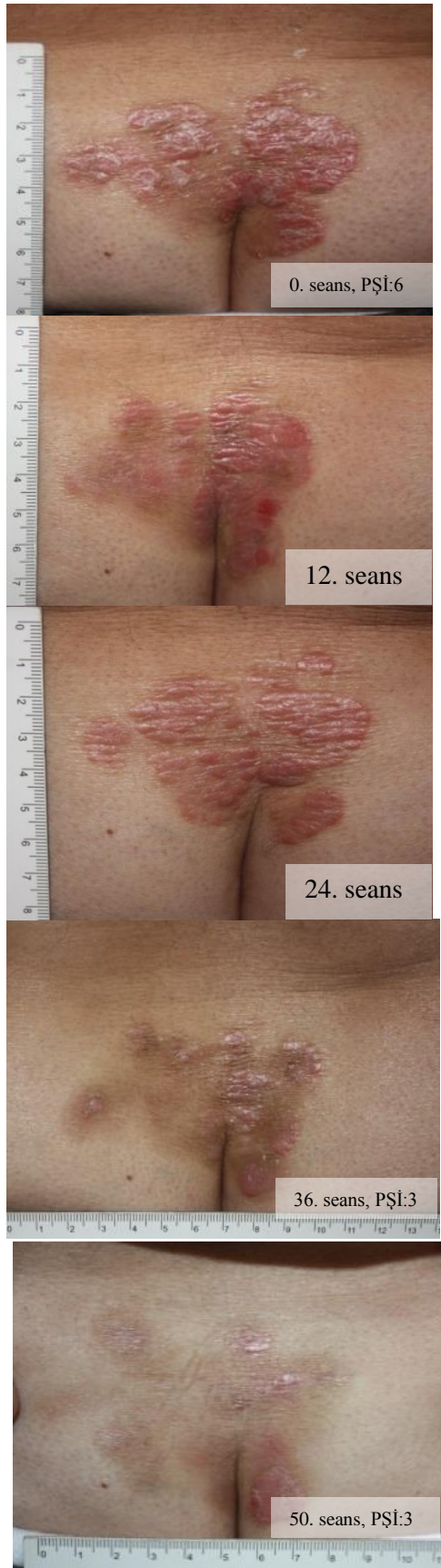
Tanı	Yan etki		Toplam Hasta Sayısı
	Eritem	Bül	
Psoriasis	0	1 (%4,35)	23 (%100)
Vitiligo	3 (%21,43)	0	14 (%100)



Resim 4.1. Çalışmaya alınan psoriasis hastasında bül oluşumu



Resim 4.2. Çalışmaya alınan vitiligo hastasında oluşan eritem



Resim 4.3. C.A.



Resim 4.4. F.Ş.



Resim 4.5. A.P.



Resim 4.6. Z.Ö.



Resim 4.7.E.E.



Resim 4.8.A.G.

5. TARTIŞMA

Psoriasis ve vitiligo, dermatoloji pratiğinin sık karşılaşılan kronik seyirli hastalıklarıdır. Her iki hastalığın tedavisinde sayısız tedavi ajanı bulunmasına rağmen, bu tedavilerin hiçbiri psoriasis ve vitiligo hastalarında şifa sağlamamakta ve kolaylıkla tedavi genelde mümkün olmamaktadır. Bu hastalıklarda uygulanan tedavilerin zorluğu, mevcut tedavilere yardımcı olacak veya yeni bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilebilecek seçeneklere ihtiyaç doğurmaktadır.

Fototerapi hem lokalize hem de yaygın lezyonlara sahip psoriasis ve vitiligo hastalarının tedavisinde iyi tolere edilen ve sıkça kullanılan tedavi rejimlerinden biridir. Ancak bu hastalıkların kronik seyirli olmaları hastalarda ömür boyu tedavi gereksinimine neden olmaktadır. Bu anlamda tedavilerin süresi uzadıkça ortaya çıkabilecek yan etkiler nedeniyle sınırlı sayıda lezyonları olan hastalarda son yıllarda hedefe yönelik fototerapi yöntemleri gündeme gelmiştir. Hedefe yönelik fototerapi yöntemleri deriyi hedefleyen tedavi teknolojilerini içerir. Bunlar 308 nm excimer lazer, 308 nm excimer nonlazer ve nonexcimer ışık tedavileri olmak üzere 3 grupta incelenir. Bu tedavi cihazları arasında en yaygın kullanılanı ve kabul göreni 308 nm excimer lazerdir. Çalışmamızda ise psoriasis ve vitiligo hastalarını tedavi etmede yararlandığımız cihaz nonexcimer ışık tedavileri grubundadır. Nonexcimer ışık cihazları UVA ve/veya UVB ışığı yayarak hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır [498]. Nonexcimer ışık cihazlarının UVB ışınması yapan tiplerinde sıklıkla zirve dalga boyu dar band UVB spektrumunda olup 308-311 nm civarındadır. Cihazların bazıları UVA radyasyon da yaymaktadır [7], [498]. Bu cihazların etki mekanizması konvansiyonel fototerapi yöntemlerine benzer olup UV ışığının hem dermal hem de epidermal etkileri sayesinde başta psoriasis ve vitiligo hastalıkları olmak üzere çok sayıda deri hastalığının tedavisinde etkili olarak kullanılabilir [7]. Biz de bu bilgiler ışığında psoriasis ve vitiligo hastalıkları üzerindeki araştırmalarımızı yoğunlaştırarak sınırlı sayıda lezyonu olan psoriasis ve vitiligo hastalarında nonexcimer ışık teknoloji cihazlarından biri olan MedLight CupCUBE Grimed® cihazının dar band UVB ışınmasından yararlanarak mikrofototerapi yönteminin etkinliğini ve güvenilirliğini belirlemek amacıyla çalışmamızı yaptık.

Hedefe yönelik UV tedavilerinde hastalarda ortaya çıkan etkinlik kullanılan dalga boyuna göre oluşmaktadır. Bu yöntemlerde UVA veya UVB dalga boyları ile tedavi yapıldığı için ortaya çıkan etki konvansiyonel fototerapilerle benzer olmakta; fakat etkiler radyasyon dozunun yüksekliğine bağlı çok daha hızlı olmaktadır. Sadece lezyonun ışığa maruz kalması, enerjinin hızlı bir şekilde dağılması ve yüksek dozlarda selektif olarak lezyonu etkilemesi tedavi süresinin kısılmasına, kliniklere olan ziyaret sayısının azalmasına, hasta uyumunun artmasına yardımcı olmaktadır. Mikrofototerapi yöntemleriyle lezyonsuz alanların korunuyor olması, bu alanlara ait eritem gibi akut yan etkilerin ve uzun dönem kanser riskinin azalmasına olanak vermektedir. Bu yöntem cihazın kolay hareket ettirilebilen el probu ile skalp, burun, genital bölge, oral mukoza gibi tedavisi zor alanlara ulaşabilmekte, çocuk hastalarda kolay uygulanabilmekte, lezyon sayısı az olduğunda, lokalize alanlar tutulduğunda, ayrık yerleşimli lezyonlar varlığında iyi bir seçenek olmaktadır. Ayrıca cihazların ofislerde büyük alan kaplamaması önemli bir avantaj olmaktadır [7]. Hedefe yönelik fototerapi yöntemlerinin çok sayıda avantajı bulunmasına rağmen cihazların pahalı ve tedavinin zaman alıcı olması nedeniyle artan tedavi maliyetine bağlı yaygın lezyonlar varlığında kullanımları önerilmemektedir. Bu nedenle bir hastada vücudun %10'undan fazla lezyon varsa hedefe yönelik fototerapilerin kullanımları tavsiye edilmemektedir [520]. Biz de çalışmamızda benzer şekilde yöntemin zaman alıcı bir tedavi şekli olmasını gözönünde bulundurarak vücudun %10'undan fazla lezyonu olan psoriasis ve vitiligo hastalarını çalışmaya dahil etmedik.

Mikrofototerapi cihazlarından biri olan ve çalışmamızda kullanılan MedLight CupCUBEGrimed® cihazı CE sertifikalı, 311 nm'de zirve yapan dar band UVB ve 340-400 nm arasında UVA1 ışınması yapan, kombine UVB ve UVA yayabilen bir cihazdır. Çalışmamızda psoriasis ve vitiligo hastalarının tedavisinde 311 nm'de zirve yapan dar band UVB dalga boyu kullanılmıştır. Şu ana kadar literatürde MedLight CupCUBEGrimed® cihazıyla bu spektrumda tedavinin yapıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmayı tamamlayan hastaların demografik özelliklerine bakıldığında 23 psoriasis hastasının %56,5'i kadın (n=13), %43,5'i (n=10) erkekti. Cinsiyete göre psoriasis hastalığının dağılımının homojen olduğu görüldü. Bu durum literatürde yer

alan psoriasis hastalığında kadın ve erkekte hastalık oranının eşit olduğu bilgisiyle uyumlu idi [17].

Çalışmayı tamamlayan 23 psoriasis hastasının ortalama yaşı $33,17 \pm 13,22$ yıl, hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı $25,94 \pm 14,06$ yıl olarak hesaplandı. Hastalık başlangıç yaşıyla ilgili olarak literatüre baktığımızda; hastalığın her yaşta başlayabilmekle beraber, %70 hastada ilk belirtilerin 40 yaşından önce ve sıklıkla da 3. dekatta ortaya çıktığı bilgisine ulaşıldı [18]. Bizim çalışmamızda %95,7 hastada (n=22) hastalığın 40 yaş öncesi başlangıç göstermesi bu bilgiyle uyumluydu. Çalışmamızda 8 hastada (%34,8) ailede psoriasis hikayesi mevcuttu. Literatüre bakıldığında psoriasis hastalarında farklı oranlarda aile hikayesi pozitifliği olduğu görülmektedir [20], [521]. 1376 hastanın dahil edildiği bir çalışmada %45,9 hastada (n=632) ailede psoriasis hikayesi olduğu görülmüştür [521]. Bu durum bizim bulgularımızla benzerdi, bu nedenle 23 hastalık psoriasis vaka serimizde aile hikayesi açısından literatürle uyumluluk görüldü.

Çalışmamızda 40 yaş öncesinde hastalık başlangıcı olan 22 hastanın (%95,7) 8'inde (%36,4) aile hikayesi mevcutken, 14 hastada (63,64) aile hikayesi mevcut değildi. Aile hikayesi olan ve olmayan gruplar arasında 40 yaş öncesi hastalık başlama durumu istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemekteydi ($p=1,00$). Bu açıdan literatüre baktığımızda hastalık başlangıç yaşı düştükçe aile hikayesi oranının arttığı bilgisine ulaşılmaktadır. Raychaudhuri ve arkadaşlarının çalışmasında 223 pediatrik yaşta hastalık başlangıcına sahip ve 484 erişkin yaşta hastalık başlangıcına sahip psoriasis hastasına ait bilgiler karşılaştırıldığında pediatrik başlangıçlı olan hastalarda ailede psoriasis hikayesi %68,2 oranında iken, erişkin başlangıçlı hastalarda bu oran %54'e gerilemektedir [20]. Çalışmamızda ise 40 yaş öncesi hastalık başlangıcı olan hasta sayısının yüksek olmasına rağmen aile hikayesi oranı beklenen düzeyde değildi.

Psoriasis hastalarımızın %13'ü (n=3) çocuk yaşıydı (10-16 yaş arası). Literatürdeki çalışmalara bakıldığında çocuk hastalar tüm psoriasis vakalarının 1/3'ünü oluşturmaktadır [20]. Bizim serimizde çocuk hasta sayısının düşük olması 10 yaş altı çocukların çalışmaya dahil edilmemesi ile açıklanabilmektedir.

Çalışmayı tamamlayan psoriazis hastalarının özgeçmişlerine bakıldığında %26 hastada (n=6) psoriazise eşlik eden sistemik hastalık varken, %74 hastada (n=17) psoriazise eşlik eden sistemik hastalık yoktu. Bizim hastalarımızda psoriazise en sık eşlik eden hastalık hipotiroidi olduğu için ilk olarak psoriazis ve tiroid hastalıkları birlikteliği ele alındı. Literatürde psoriazis hastalığıyla otoimmün hastalık, özellikle de tiroid hastalıkların ilişkisini değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır [522], [523], [524]. Türkiye’den yapılan Gül ve arkadaşlarının çalışmasında PsA’sı olmayan 105 psoriazis hastası sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında tiroid otoimmün hastalıkları açısından 2 grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir [524]. Zoabi ve arkadaşlarının çalışmasında 100 psoriazis hastası ve 54 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında tiroid bez disfonksiyonu açısından anlamlı fark bulunmazken, şiddetli psoriazis hastaları hafif şiddetli psoriazis hastalarıyla karşılaştırıldığında şiddetli hastalığı olan hastalarda artmış TSH seviyesi ve otoantikör pozitifliği görülmüştür [522]. Literatürde psoriazis hastasında tiroid hastalıklarının birlikteliğini araştıran sınırlı sayıdaki çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle bu konuda geniş hasta serileriyle yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son dönemde yapılmış geniş bir hasta serisinde psoriazis hastalarında HBV, HCV, HIV enfeksiyonlarında anlamlı düzeyde artış görülmemiştir [525]. Bizim çalışmamızda 1 hastada HBV taşıyıcılığı mevcuttu. Ülkemizde ise HBV enfeksiyonu sık olup psoriazis hastalığında HBV prevalansına ait veri bulunamamıştır.

Güney Hindistan bölgesinde 333 erişkin psoriazis hastası ve 333 sağlıklı kontrolün çalışmaya dahil edilerek nonalkolik steatohepatit sıklığını değerlendirmek için yapılan bir çalışmada psoriazis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede nonalkolik steatohepatit sıklığının arttığı, nonalkolik steatohepatit gelişen psoriazis hastalarının daha şiddetli hastalığa sahip olduğu, daha yüksek oranda metabolik sendrom ve diyabetes mellitus geliştirdikleri vurgulanmıştır [526]. Miele ve arkadaşlarının çalışmasında da psoriazis hastalarında nonalkolik steatohepatit sıklığının arttığı, nonalkolik steatohepatitin metabolik sendrom, obezite, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve PsA ile ilişkili olduğu, bu nedenle psoriazis hastalığına sahip bir hastaya özellikle de hepatotoksik ilaçlar başlanacaksa hastanın nonalkolik steatohepatit açısından incelenmesi gerektiği önerilmektedir [527]. Biz de

bu bilgiyle uyumlu olarak çalışmamızda %4,3 (n=1) hastada öyküdeki nonalkolik steatohepatit varlığına dayanarak, psoriasis hastalarında sistemik tedavi başlanacak bir hastanın tedavi öncesinde nonalkolik steatohepatit açısından değerlendirilmesi gerektiğini savunmaktayız.

Çalışmayı tamamlayan %4,3 hastada (n=1) özgeçmişte astım mevcuttu. Literatürde psoriasis hastalığında astım sıklığını değerlendiren çalışmalara bakıldığında Tayvan'dan yapılan popülasyon bazlı bir çalışmada psoriasis hastalarında astım bir medikal komorbidite olarak gösterilmiştir [118]. Başka bir çalışmada da astımla ilişkili olabilen bazı alellerin psoriasis hastalık gelişimi için koruyucu olabileceği gösterilmiştir [528]. Otoimmün hastalıklarda Th1 aracılı immün yanıtın, alerjik hastalıklarda ise Th2 aracılı immün yanıtın baskın olduğu bilinmektedir. Bu anlamda otoinflamatuvar bir hastalık olan ve Th1 aracılı immün yanıtın baskın olduğu psoriasis hastalığında atopi, astım gibi Th2 aracılı durumların daha az olması ve benzer şekilde atopik durumların kişiyi psoriasis hastalığına karşı koruması beklenmektedir. Ancak literatürde bu teorik bilgiyle çelişen sonuçlar elde edildiği için psoriasis hastalarında astım prevalansını değerlendiren ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmayı tamamlayan 23 psoriasis hastasının 1'inde (%4,3) ayrıca çalışmaya başlangıçta katılan sonrasında devam edemeyen bir hastada da romatoid artrit bulunmaktaydı. Psoriasis, PsA ve romatoid artrit son yıllarda yapılan çalışmalarda ortak patogenetik noktalara sahip olduğunun gösterilmesi, IL-17A'nın üç hastalıkta da rol oynaması ve IL-17A inhibisyonu ile bu hastalıkların değişik oranda tedavi edilebilmesi [529], PSORS1C1 geninin romatoid artrit hastalığıyla ilişkilendirilmesi [530] gibi bulgular psoriasis ve romatoid artrit hastalıklarının birlikteliğini açıklayabilir.

Çalışmadaki psoriasis hastalarının daha önce aldıkları tedavilere bakarsak; 22 hasta (%95,7) daha önceden psoriasis nedeniyle en az bir tedavi kullanmışken, tedavi alan 22 hastaya daha yakından bakıldığında en fazla kullanılan tedavinin (n=7, %30,4) topikal kortikosteroid tedavisi olduğu görüldü. Bu da psoriasis hastalarının tedavisinde en çok reçetelenen ve kullanılan tedavi seçeneğinin topikal kortikosteroidler olması bilgisiyle örtüşmekteydi. 22 hastanın (%95,7) daha önce psoriasis nedeniyle en az bir

tedavi seçeneğini kullanmış olması ve bu tedavilere rağmen lezyonların sebat etmesi veya düzeliş kısa süre içinde tekrarlaması aslında tedaviye alınan psoriazis hastalarımızın dirençli lezyonlara sahip olduğunu kanıtlamaktadır. Topikal tedavilere dirençli psoriazis lezyonlarında hedefe yönelik fototerapilerin etkinliğini gösteren çalışmalara bakıldığında, literatürde 41 psoriazis hastasında 308 nm xenon klor monokromatik excimer lazerin etkinliğini değerlendiren bir çalışmada skalp ve palmoplantar psoriazis gibi zor tedavi edilen, topikal tedavilere dirençli bölge lezyonlarında hedefe yönelik fototerapi yönteminin etkili ve hızlı olduğu gösterilmiştir [531]. Bizim hastalarımızın da topikal steroid tedavisine dirençli olduğu görüldü. Bu nedenle topikal steroid tedavisine dirençli hastalarda lokal bir tedavi seçeneği olarak hedefe yönelik fototerapi yöntemleri kullanılabilir.

Çalışmadaki hastaların tedavi uygulanan lezyonlarının yerleşimine bakarsak; 45 psoriazis lezyonunun %46,7'sinde (n=21) tek dirsek, %37,8'inde (n=17) tek diz bölgesi tedavi uygulanan bölgelerdi. Bu sonuçlara göre kronik plak psoriazis hastalarında en fazla diz ve dirsek yerleşimli lezyonların tedaviye alındığı görüldü. Bu da literatürde yer alan en sık diz, dirsek, lumbosakral bölge, intergluteal bölge ve saçlı deri tutulumu ile giden kronik plak psoriazis demografik özellikleri ile örtüşmekteydi [90].

Psoriazis hastalarında vitiligo hastalarından farklı olarak tırnak ve eklem tutulumu da değerlendirilen klinik özelliklerdi. Tırnak tutulumu olan %17,4 hastanın (n=4), %13'ünde (n=3) tırnakta pitting, %4,4'ünde (n=1) distal onikoliz tırnak bulgusunu oluşturmaktaydı. Literatürde psoriazis hastalarının %20'sinde [92], bazı serilerde ise %40-50'sinde tırnak tutulumu [98] bildirilmiştir. Psoriazis hastalarında tırnak tutulum olasılığı PsA varlığına, ilerleyen yaşa ve artan hastalık şiddetine bağlı olarak artmaktadır [99]. Bizim serimizde tırnak tutulum oranının literatüre göre rölatif olarak düşük (%17,4) olması; hastaların jeneralize hastalığa sahip olmayıp fokal lezyonlara sahip olması, çalışmada şiddetli hastalığı olan, PsA'ya sahip ve ileri yaşta olan hastaların yer almaması şeklinde açıklanabilir. Hiçbir hastada psoriazise bağlı eklem tutulumu mevcut değildi. Çalışmamızda psoriazis hastalarında tırnak tutulumu oranı düşük olmasına bağlı eklem tutulum oranının da düşük olması beklenen bir durumdur. Çünkü tırnak tutulum varlığı artmış PsA (özellikle distal interfalangeal

eklem tutulumu) riskini [92], [99] ve şiddetli hastalık varlığını [532] işaret etmektedir. Bizim hastalarımızda düşük sıklıkta olan tırnak tutulumu, hiç olmayan eklem tutulumunu ve düşük şiddette olan psoriasis hastalık varlığını desteklemektedir. Çalışmamızda psoriazise bağlı eklem tutulumu olan hasta olmaması ve tırnak tutulumu olan psoriasis hasta oranının literatürdeki kadar yüksek olmayışı, VYA <10'dan az tutulan psoriasis hastalarının çalışmaya dahil edilişi ve hastaların genç-erişkin yaş grubunda olmaları şeklinde açıklanabilir. Ancak hastalarımızın genç yaşta olması nedeniyle özellikle de tırnak tutulumu olan hastaların ilerde ortaya çıkabilecek eklem hastalığı açısından takip edilmeleri gerekmektedir.

Çalışmayı tamamlayan 14 vitiligo hastasının %71,4'ü (n=10) kadın, %28,6'sı (n=4) erkekti. Vitiligo hastalarında cinsiyete göre hastalık dağılımı homojen olmayıp hastaların büyük bir kısmını kadın hastalar oluşturmaktaydı. Literatüre baktığımızda ise vitiligo hastalığı kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmekte [218] olup kadın hastalar kozmetik kaygılar nedeniyle daha sık tedavi arayışı içinde olmaktadır. Bu da literatürdeki çalışmalarda ve benzer şekilde bizim çalışmamızda vitiligosu olan kadın hastaların neden daha fazla yer aldığını açıklayabilir. [223].

Çalışmayı tamamlayan 14 vitiligo hastasının ortalama yaşı $19,43 \pm 7,34$, ortalama hastalık başlangıç yaşı $16,21 \pm 8,08$ yıl olarak hesaplandı. Literatüre baktığımızda vitiligo hastalığının başlangıcı 0-81 yaş arasında herhangi bir yaşta olabilmektedir, ancak olguların %50'sinin 10-30 yaş arasındadır [4]. Çalışmamızda vitiligo hastalarında saptanan ortalama hastalık başlangıç yaşının $16,21 \pm 8,08$ olması bu bilgiyle uyumludur

Çalışmayı tamamlayan 14 vitiligo hastasının özgeçmişlerine bakıldığında %42,9 hastada (n=6) özgeçmişte sistemik bir hastalık mevcuttu. Vitiligo başta otoimmün tiroid hastalıkları olmak üzere birçok otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıkla birlikte görülebilmektedir [229]. Vitiligonun en sık birlikte olduğu hastalık hastaların %14-34'ünde görülebilen otoimmün tiroid hastalıklarıdır [533]. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada özellikle vitiligolu kadın hastaların, hastalık süresi uzun ve VYA tutulumu fazla olan olguların daha çok otoimmün tiroid hastalığına yatkın olduğu söylenmiş olup, tiroid fonksiyonlarının ve anti-tiroid antikörlerin düzenli aralıklarla hastalarda bakılması önerilmiştir [293]. Çalışmamızda öyküde

tiroid hastalık oranının (%7,1, n=1) literatürdeki kadar yüksek olmayışı; hasta sayımızın az olması, VYA tutulumu %10'dan fazla olan olguların çalışmaya dahil edilmeyişi, hipotiroidinin en sık 30-50 yaşları arasındaki kadın hastalarda görülmesi, çalışmamızda bu yaş grubunda olan hasta sayısının az olması ile açıklanabilir.

3742 Çin hasta üzerinde yapılan bir çalışmada vitiligo hastalarında anlamlı derecede kronik ürtiker sıklığının arttığı görülmüştür [534]. 6516 vitiligo hastasının klinik karakteristiklerinin, aile hikayelerinin ve vitiligo hastalığının otoimmün hastalıkla ilişkisini araştıran bir çalışmada [228] jeneralize vitiligolu hastalarda ve jeneralize vitiligo hastalarının 1. derece akrabalarında 4 otoimmün hastalığın; romatoid artrit, kronik ürtiker, alopesi areata ve psoriasis prevalansının arttığı, özellikle kronik ürtiker, romatoid artrit ve psoriasis sıklığının familyal jeneralize vitiligolu hastalarda arttığı, diyabetes mellitus ve astım riskinin familyal vitiligolu hastalarda yüksek olduğu, jeneralize vitiligo hastalığının diğer otoimmün hastalıklarla ortak etiyolojik bağlantıları olabileceği, özellikle de familyal jeneralize vitiligo hastalarında genetik komponentin en güçlü olduğu belirtilmektedir. Vitiligo hastalarında otoimmün gastrit görülme sıklığı da artmıştır. 113 vitiligo hastasıyla yapılan bir çalışmada hastalarda otoimmün tiroid hastalıklarından sonra 2. sırada en sık görülen hastalık otoimmün gastrit olarak bulunmuştur [533]. Bizim çalışmamızda 2 hastada (%14,3) kronik ürtiker, 2 hastada (%14,3) tip 1 diyabetes mellitus, 1 hastada (%7,1) otoimmün gastrit vitiligo hastalarına eşlik etmekteydi. Ancak vitiligo hastalarımızda mevcut olan sistemik hastalıkların anlamlılığını değerlendirebilmek için geniş hasta serilerinde yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Ailede vitiligo öyküsü %21 hastada (n=3) bulunmakta olup bu hastaların 2'sinde (%66,6) hastalık erken yaşta (<16 yaş) başlamıştı. Aile hikayesi mevcut olan hastalar aile hikayesi olmayan hastalarla 16 yaş altında hastalık başlama durumuna göre değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,621). Bu konuda literatüre baktığımızda erken yaşta başlayan vitiligo hastalığında çevresel faktörlerin etkisiz olup kalıtsal faktörlerin rol oynadığı, bu hastalarda aile hikayesinin daha yüksek oranda olduğu; geç başlangıçlı vitiligo hastalığında ise kalıtsal faktörlerden çok çevresel faktörlerin etkili olduğu ve bu hastalarda aile hikayesinin daha düşük oranda olduğu öğrenilmektedir [231]. Ancak

biz literatürde yer alan hastalık başlangıç yaşı düştükte aile hikayesi oranının arttığı bilgisine ulaşamadık. Vitiligo hastalığında aile hikayesi oranı değişik serilerde %15,7 [225], %20 [226], %56,8 [227] gibi farklı oranlarda bulunmuş olup, çalışmamız bu çalışmalarla karşılaştırıldığında hemen hemen uyumlu olmaktadır. Ancak hasta sayımız düşük olduğu için vitiligo hastalarında aile hikayesi oranını saptamaya yönelik sağlıklı veriler elde etmek amacıyla geniş hasta serileriyle yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Vitiligo hastalarının daha önce aldıkları tedavilere bakarsak çalışmayı tamamlayan 14 vitiligo hastasının 8'i (%57,1) daha önceden vitiligo nedeniyle tedavi almış olup, tedavi alan 8 hastanın %42,9'u (n=6) daha önceden vitiligo nedeniyle topikal steroid kullanmıştı. Literatüre bakıldığında vitiligo hastalarının tedavisinde hem tek başına hem de adjuvan olarak kullanılan ilk tedavi seçeneği topikal kortikosteroidler olmaktadır [6]. Çalışmamızın sonuçlarına göre bizim hastalarımızda da vitiligoda ilk tedavi seçeneği topikal steroiddir.

33 vitiligo lezyonunun %27,3'ünde (n=9) bacak, %21,2'sinde (n=7) kol yerleşimli lezyonlar tedaviye alındı. Akral bölgeler tedaviye dahil edilmemesine rağmen bu verilere göre lezyonların yaklaşık yarısı ekstremitelerde yerleşmekteydi. Bu da vitiligoda tekrarlayan sürtünme ve travma ile kemik çıkıntılı ekstremitelerin sıkça etkilenmesiyle açıklanmaktadır [4]. Hatta hem psoriasis hem vitiligoda tedaviye alınan lezyonların en sık ekstremitelerde yerleşimli olması, ekstremitelerde travmaya daha sık maruz kalması ve böylelikle Köbner fenomenine bağlı yeni lezyon oluşumunun tetiklenmesiyle açıklanabilir.

Literatürde hem psoriasis hem vitiligo hastalarında hedefe yönelik fototerapilerin etkinliğinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Nonexcimer ışık cihazlarıyla psoriasis ve vitiligo hastalarının tedavisinde kullanılan cihazlar; 'Dualight® Targeted Phototherapy System' [497], [504], [509], [511], [513], [514], 'BClear™ Targeted PhotoClearing System®' [507], [503], 'Resolve™ UVB Phototherapy System®' [505], 'Photosmart Jet Targeted Phototherapy System®' [506], 'Bioskin® Targeted Phototherapy System' [515], 'Daavlin T500x High Dose Targeted Phototherapy System®' [510], 'Biosporin® Targeted Phototherapy System' [9], 'Levia Targeted Phototherapy Machine®' [516] olmuştur. Ancak şu ana kadar çalışmamızda

kullanılan cihaz olan MedLight CupCUBE Grimed® hedefe yönelik fototerapi cihazının psoriasis ve vitiligo tedavisinde kullanıldığı herhangi bir klinik çalışma bulunmadığı için, bu anlamda çalışmamız cihazın psoriasis ve vitiligo hastalıklarının tedavisindeki yerini değerlendiren ilk çalışma olmaktadır.

MedLight CupCUBE Grimed® cihazı ile yapılmış literatürde yer alan çalışma bulunmadığı için araştırmacılar tarafından ‘Hastalar ve Yöntem’de belirtilen şekilde psoriasis ve vitiligo hastaları için farklı, ancak hasta grupları için standart tedavi protokolleri belirlenmiştir. Vitiligo hastalarında artmış fotosensitiviteye bağlı hem başlangıç tedavi dozu ve süresi, hem de tedavi süresindeki artışlar psoriasis hastalarından düşük tutulmuştur. Tüm hastalara tedaviden hemen önce sıvı vazelin uygulaması önerilmiş olup, psoriasis hastalarına ek olarak fototerapi işleminin öncesi hariç diğer zamanlarda lezyona saf katı vazelin uygulaması yapılması ve tedaviye gelmeden hemen önce saf katı vazelin uygulanan bölgeleri yıkaması önerilmiştir. Psoriasis hastalarında fototerapi günleri dışında saf katı vazelin uygulaması ile deskuamasyonun azalacağı ve böylece UV tedavisinin psoriasis hastalarında daha etkili olacağı, psoriasis ve vitiligo hastalarına fototerapiden hemen önce sıvı vazelin uygulamasıyla da UV geçişinin artacağı düşünüldü. Literatürde psoriasis ve vitiligo hastalıklarında emolyent kullanımına bakıldığında başta psoriasis hastalığında emolyent kullanımı ile ilgili yayınlar bulunmaktadır. Emolyentler çeşitli deri hastalıklarında (psoriasis, atopik dermatit) tedavi amaçlı kullanılabilir gibi, fototerapi uygulanan deri hastalıklarında UV öncesinde kullanılarak UV geçişine yardımcı olabilirler. Tedavi amaçlı kullanılan bir emolyent deride okluzif bir film tabakası oluşturur, lezyona ait kaşıntı şikayetinin azalmasını ve Köbner cevabının inhibe olmasını sağlar, stratum korneum rehidrasyonunu ve su tutma kapasitesini artırır, hidrate olan stratum korneum ile uygulanan topikal kortikosteroid dağılımı kolaylaştırır [535]. Biz de bu nedenlerle çalışmamızda psoriasis hastalarına UV tedavisi sonrasında saf katı vazelin uygulaması yapılmasını ve fototerapiden hemen önce bu alanların yıkanmasını önerdik. Emolyentlerin bir diğer kullanım alanı UV geçişini etkilemektir. Uygun bir emolyent olduğu sürece hem psoriasis hem vitiligo hastalarında fototerapi öncesinde bu emolyentin uygulanmasıyla UV geçişi artacak ve tedavi etkinliği artacaktır. Ancak çalışmalarda psoriasis hastalarında bazı emolyentlerin lezyonlara ait skuam miktarını ve ışığın reflektansını azaltarak

radyasyon geçişini artırdığı, bazı emolyentlerin ise UV penetrasyonunu azalttığı, ek olarak bu emolyentlerin belirgin fotoprotektif özelliklere sahip olmaları nedeniyle UV tedavisinin etkinliğini azaltabileceği gösterilmiştir [135], [536]. 30 farklı emolyentin değerlendirildiği Otman ve arkadaşlarının çalışmasında [537] kliniklerde fototerapi ünitelerinde pratikte emolyent kullanma oranının belirgin farklılık gösterdiği, çoğu fototerapi merkezinin rutinde emolyent kullanımı uygulanmazken, fototerapi merkezlerinin 1/3'ünde rutin olarak emolyent uygulandığı belirtilmiştir. 30 emolyente ait in vitro UV geçiş oranı belirgin varyasyon göstermiş ve sarı yumuşak vazelinin UVB'ye karşı en yüksek koruma özelliğine sahip olduğu görülmüştür. Sonuçta çok sayıda emolyentin UV blokaj özelliği ile fototerapi alan hastalarda ortaya çıkan tedavi cevabını etkileyebileceği vurgulanmıştır. Leroy ve arkadaşları [538] 10 epidermal spesimene vazelin yağı uygulayarak uygulama öncesi ve uygulamadan 3 dakika sonrasına ait UV geçişini ölçmüş ve çalışmanın sonuçlarında vazelin yağı uygulamasının UV penetrasyonunu 2-3 kat artırdığını vurgulamıştır. Hoffman ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde vazelin yağının UV geçişini artırdığı görülmüştür [539]. Ek olarak Farr ve arkadaşlarının çalışmasında da lipofilik sıvı özelliklerine sahip olan gliserinin psoriasis plaklarına uygulanmasının ışık geçişini 2 kat artırdığı gözlenmiştir [540]. Çalışmalar fototerapi yöntemine yardımcı olan bir emolyentin psoriatik plak temizlenme oranını artırdığını da söylemektedir [541]. Penven ve arkadaşları dar band UVB fototerapisi uygulanan 15 psoriasis hastasının vazelin yağı uygulanan plaklarında %49 oranında, vazelin yağı uygulanmayan plaklarda ise %17 oranında düzelleme olduğunu göstermiştir [542]. Bu nedenle araştırmacılar UVB fototerapisi ile tedavi edilecek psoriasis hastalarına özellikle şiddetli hastalığa sahip olanlara vazelin yağı uygulamasının faydalı olacağını savunmaktadır. Spesifik olarak emolyentler incelendiğinde mineral yağı, vazelin yağı ve gliserolün refraktif indeks değerleri stratum korneuma yakın olup, bunlar UV geçişini artırmaktayken; zıt olarak saf vazelin, salisilik asit, hindistan cevizi yağı, ayçiçek yağının refraktif indeksi stratum korneumdan uzak olup bunların UV geçişini azalttığı bilinmektedir. Fototerapi öncesinde kullanılacak etkili bir emolyentin UV ışınlarını bloke etmemesi veya emmiyor olması da gerekmektedir [467]. Mineral yağı, yerfıstığı yağı, Johnson's® bebe yağlarının UV radyasyon emme kapasiteleri belirgin düşük olup, bunlar fototerapi öncesi kullanılabilir iyi birer emolyent seçeneği

olmaktadır. Saf katı vazelinin ise UV radyasyon emme kapasitesinin yüksekliğine bağlı fototerapiden önce kullanımı önerilmemektedir [467], [543]. Bu nedenle hastalara tedavi öncesinde vazelin yağı, mineral yağı ve gliserol gibi fototerapinin etkinliğini artıran emolyentler önerilmekteyken, UV absorpsiyon kapasitesi yüksek, ayçiçek yağı, hindistan cevizi yağı, saf vazelin gibi fotoprotektif emolyentler ise ışık tedavisinin etkinliğini azaltacağından önerilmemektedir [467]. Tüm bu nedenlerle fototerapi öncesinde bir hastaya uygulanacak emolyent dikkatle seçilmelidir. Bu nedenle biz de psoriasis hastalarında saf katı vazelin uygulamasının UV tedavisinden sonra yapılmasını, tedaviye gelmeden hemen önce ise saf katı vazelinin UV'yi bloke etmemesi için hastaların bu alanları yıkamasını, tüm hastalara fototerapiye gelmeden önce UV geçişini artırmak için sıvı vazelin (vazelin yağı) uygulaması önerdik.

Literatürde psoriasis hastalığında hedefe yönelik UV tedavisinin etkinliğini değerlendiren çalışmalarda uygulanan protokollere bakıldığında tedavi sıklığı olarak haftada 1 kez [504], [509], 2 kez [503], [507], 3 kez [506] olarak tedavilerin uygulandığı yayınlar bulunmaktadır. Yine bu çalışmalarda tedavi 1 kez/hafta 12 hafta [504], 3 kez/hafta 10 hafta [506], 2 kez/hafta 13 seans [507], 2 kez/hafta 6-18 seans [503] şeklinde değişik tedavi protokolleri uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hastalarımıza uyguladığımız tedavi protokolü ardışık olmayan günlerde haftada 3 kez sıklıkta, en az 50 seans süreyle tedavi uygulanmasıdır.

Psoriasisde hedefe yönelik fototerapilerin uygulandığı çalışmalara yakından bakarsak; Asawanonda ve arkadaşları VYA tutulumu < %10 olan, 13 plak tip psoriasis hastasına, haftada 3 kez, 4 hafta boyunca MED'e göre hesaplanmış UV dozlarını uygulamıştır. Bu çalışmada kullanılan cihaz DuaLight® olup, cihaz UVA ve UVB dalga boyunda ışımaya yapabilmektedir. Burada cihazın UVB ışımaya özelliğinden yararlanılmış olup, hedefe yönelik UVB fototerapisinin lokalize psoriasis lezyonlarına sahip hastaların tedavisinde güvenli ve etkin bir yöntem olduğu, UVB dalga boyunun etkili olduğu diğer hastalıklarda DuaLight® ile mikrofototerapi yönteminin kullanılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir [497]. Lapidoth ve arkadaşları 28 psoriasis hastasına, BCclear™ cihazı ile, haftada 2 kez, 6-18 seans (ortalama 10) boyunca, cihazın UVB dalga boyunu uygulamıştır. Hastalarda 16 hafta boyunca her iki haftada bir PŞİ skoru hesaplanmış olup 6. haftada PŞİ düzelleme oranı

en fazla olup %73'ken, 16 haftada PŞİ'nin %63'e gerilediği görülmüştür. 16. haftada hastaların %36'sında PŞİ'de >%75 düzelme varken, %21 hastada tam düzelme olduğu görülmüştür. UVB lambası ile yapılan hedefe yönelik fototerapinin plak tip psoriasis hastalığında etkili olduğu, bu tedavi şekli ile sadece lezyona ışın verilerek lezyon dışı normal alanların korunabildiği, hastaları tedavi etmek ve uzun dönem remisyon sağlamak için en az 6 seans tedavi uygulanması gerektiği vurgulanmıştır. [503]. Toll ve arkadaşları 15 kronik plak psoriasis hastasına haftada 2 kez, maksimum 13 seans olacak şekilde 'BClear™ Targeted PhotoClearing System®' cihazı ile tedavi uygulamıştır. Başlangıç tedavi dozu olarak MED'in 3 katı hastalara verilmiş olup her seansta doz 1 MED kadar artırılıp, maksimum 7 MED'e çıkılmıştır. Tedavi sırasında yan etki görüldüğünde 3 gün boyunca düşük potent topikal kortikosteroid uygulaması yapılmış ve doz 1 MED düşürülmüştür. Bu süreçte hastalar tarafından tedavi genel olarak iyi tolere edilmiş, SEI skoru (scaling, erythema, induration) tedaviyle beraber düşüş göstermiştir. 15 hastada başlangıçta ölçülen SEI skoru ortalaması 5,7, 1. ayda 3,0 olarak hesaplanmış. Tedavi sonunda 3 hastada tam düzelme, 5 hastada tama yakın düzelme elde edilmiş. Sonuç olarak; psoriasis hastalarına ait persistan plaklarda hedefe yönelik UVB fototerapi yönteminin etkili olduğu, sağlıklı deriye ışına yapmayan bu cihazlar ile tedavinin daha güvenli olduğu vurgulanmıştır [507]. 2011 yılında Nishida ve arkadaşları topikal kortikosteroid ve topikal kalsipotriyole yanıt vermeyen 6 dirençli plak psoriasis hastasına, haftada 1 veya 2 kez, başarı elde edilene kadar, 311-313 nm dalga boyu üretmeyi sağlayan yeni borat fosfor YAl₃(BO₃)₄:Gd içeren hedefe yönelik fototerapi cihazı ile tedavi uygulamıştır. Başlangıç tedavi dozu %70 MED olarak belirlenmiş ve tolere edildiği sürece her seans tedavi dozu %20 artırılmıştır. 6 hastada ortalama 23 seans tedavi uygulanmış ve tedavi sonunda ortalama plak şiddet skoru %58,3 azalmış. Sonuçta hastalarda tedavinin iyi tolere edildiği, hedefe yönelik fototerapi cihazları ile sağlıklı alanların korunduğu, daha geniş hasta sayılarıyla yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir [508].

Psoriasis hastalarında hedefe yönelik fototerapiler çeşitli tedavilerle kombine edilerek de uygulanabilmektedir. 2012 yılında Türkiye'den yapılan, Özkan ve arkadaşlarının çalışmasında 30 psoriasis hastasında hedefe yönelik fototerapiler ile topikal tedavi kombinasyonlarının etkinliğine bakılmıştır. Hastalar rastgele olarak 10'ar kişiden oluşan gruplara ayrılmış, bir grup hastaya sadece hedefe yönelik dar band

UVB mikrofototerapisi, ikinci grup hastaya dar band UVB mikrofototerapisi ve psöralen jel (fototerapiden 30 dakika önce) kombinasyonu, üçüncü gruba da dar band UVB mikrofototerapisi ve kalsipotriyol merhem (günde 2 kez, 10 hafta boyunca) kombinasyonu tedavileri uygulanmıştır. ‘*The Photosmart Jet Targeted Phototherapy System*[®]’ çalışmada kullanılan cihaz olup bu cihazın UVB ışığı yayma özelliğinden yararlanılarak, haftada 3 kez, 10 hafta boyunca tedavi uygulanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında; tedavi sonunda PAŞİ ve PŞİ değişim oranı birinci grupta %33,9 ve %38,3, ikinci grupta %29,9 ve %29,8, üçüncü grupta ise %67,2 ve %59 olmuştur. Birinci ve ikinci gruba ait hastalarda PAŞİ ve PŞİ değişim oranı istatistiksel olarak anlamlı değilken, üçüncü gruptaki hastalarda bu değişim anlamlı olmaktadır. Böylece hedefe yönelik fototerapilerde fotoduyarlandırıcı ajanların tedaviye eklenmesiyle tedavi süresinin, total seans sayısının azalacağını veya tek başına hedefe yönelik fototerapiden fayda görmeyen psoriasis hastalarına tedavide topikal kalsipotriyol merhem eklenebileceği vurgulanmıştır [506]. Bir başka çalışmada Amornpinyokeit ve arkadaşları 10 psoriasis hastasını tedaviye almış olup, hastaların bir lezyonuna Dualight[®] cihazı ile tek başına hedefe yönelik fototerapi uygulanırken, diğer lezyonuna ise %0,1 8-MOP ile hedefe yönelik UVB fototerapi kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. Tedavi lezyonlar gerileyene kadar veya 12 tedavi seansı süresince devam ettirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında 8-MOP ve dar band UVB kombinasyonu uygulanan 4 hastada ortalama 2,5 tedavi sonunda, tek başına dar band UVB uygulanan 3 hastada ortalama 7,67 seans sonunda PŞİ95 elde edilmiştir. Kombinasyon tedavisi alan hasta grubunda PŞİ skorundaki azalma diğer hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek oranda olmuş; sonuçta psoriasisde hedefe yönelik dar band UVB fototerapi yöntemine %0,1 8-MOP krem eklenmesinin hastalarda ortaya çıkabilecek yan etkileri artırmadan UVB ışığının terapötik etkilerini artırdığı düşünülmüştür [509]. Çalışmamızda dar band UVB mikrofototerapi yöntemi topikal/sistemik bir fotoduyarlandırıcı veya başka bir topikal tedavi ile kombine edilerek de tedavi etkinliğine bakılabilir.

Psoriasis hastalarında dar band mikrofototerapi yönteminin uygulandığı çalışmalarda tedavi başlamadan önce MED, hastalara verilecek başlangıç UV dozunu belirlemek amacıyla genellikle hesaplanmıştır [505]. MED’in belirlenmesinde her biri 1 cm² boyutunda olan 6 bölge giderek artan UVB dozlarına maruz bırakılmış ve UV

maruziyetinden 24 saat sonra hastalar değerlendirilerek, hastada eritem oluşturan en düşük UV dozu MED olarak belirlenmektedir. MED hesabında hastaların maruz bırakıldığı UVB dozları hastanın deri fototipine göre belirlenmekte olup değişik çalışmalarda MED hesaplaması için kullanılan UV dozları farklı olabilmektedir. Çalışmamızda ise deri fototipine bakılmaksızın tüm psoriasis hastalarına 1 cm mesafeden başlangıç tedavi süresi 10 sn ve dozu 300 mJ/cm^2 olarak dar band UVB tedavisi uygulanmıştır.

Literatürde psoriasis hastalarında hedefe yönelik UV yönteminin kullanıldığı çalışmaların hemen tümünde tedavinin etkinliğini değerlendirmede modifiye PAŞİ skoru olan PŞİ skoru kullanılmıştır [503], [504], [506], [507]. Lapidoth ve arkadaşlarının çalışmasında tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılan PŞİ skoru; 2 haftada bir, 16 hafta boyunca hesaplanmış olup, 6 hafta sonunda PŞİ düzelme oranı %73'ken, 16 hafta sonunda bu oran %63'e gerilemiştir. Toll ve arkadaşlarının çalışmasında [507] deskuamasyon (scaling), eritem (erythema), endurasyon (induration) kelimelerinin baş harfi olarak kısaltılan modifiye PAŞİ skoru olan 'SEI' skorunda her bir parametreye 0-4 arasında bir değer verilip total değer SEI skoru olarak kullanılmıştır. Tedavi öncesi hesaplanan bu skorun 15 hastaya ait ortalama değeri 5,7 iken, tedavinin 1. ayı sonunda ortalama SEI skoru 3,0 olmuş ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Tedavi sonunda 15 hastanın 3'ünde tam düzelme (SEI:0), 5'inde de tama yakın düzelme (SEI:1) elde edilmiştir. Nishida ve arkadaşlarının çalışmasında eritem, deskuamasyon ve infiltrasyon değerlerine 0-4 arasında bir skor verilerek total skor 'Plak Şiddet Skoru' olarak hesaplanmış ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede bu skor kullanılmıştır. Tedavi süresince 6 hastada değişik oranlarda olmak üzere bu skorda düşüş olduğu gözlenmiştir [508]. Bu çalışmalarda da görüldüğü üzere literatürde psoriasis hastalarında hedefe yönelik UV tedavilerinin etkinliğini değerlendiren ana skorlama sistemi PŞİ olup, farklı çalışmalarda PŞİ skorlamasına farklı isimler verilebilmektedir. Çalışmamızda da benzer şekilde psoriasis hastalarında PŞİ skoru tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılan skordur. PŞİ skoru tedavi başlangıcında, 36. ve 50. seanslarda hesaplanmıştır. 23 hastaya ait PŞİ skoru ortalaması başlangıçta $5,63 \pm 1,57$, 36. seansta $3,88 \pm 2,34$, 50. seansta $3,09 \pm 2,05$ olarak hesaplanmıştır. 50 seans sonunda 23 psoriasis hastasının 5'inde (%21,74) PŞİ:0 elde edilerek tam düzelme, 1 hastada

(%4,35) PŞİ:0,5 elde edilerek tama yakın düzelme sağlandı. Hastalarda 0-36, 36-50, 0-50 seanslarda PŞİ düşüşü istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$, $p=0,003$, $p=0,000$). 45 psoriasis lezyonuna ait ortalama PŞİ değerleri tedavi başında $5,6\pm 1,72$, 36. seansta $3,89\pm 2,18$, 50. seansta $3,07\pm 1,94$ olarak hesaplandı. 0-36, 36-50, 0-50 seanslar arasında PŞİ düşüşü istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$). Çalışmamızda tedavi sonunda hesaplanan PŞİ değerinde tedavi başlangıcına göre %45,75 düşüş elde edildi. 45 psoriasis lezyonuna ait PŞİ değişimi ise 0-50 seanslar arasında %45,65 oldu. Psoriasis hastalarında hedeflenen %50 PŞİ değerine tedavi sonunda tam olarak ulaşılamasa da hedef değere oldukça yaklaşıldığı söylenebilir. Literatürdeki çalışmalar gibi bizim çalışmamızda da PŞİ skorunda düşüş elde edilmiştir; bu nedenle modifiye PAŞİ skoru olan PŞİ skoru lokalize plaklarda kullanılan ve hedefe yönelik tedavi yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmede kolay hesaplanabilen, uygun bir ölçüm olmaktadır.

Literatürde yer alan vitiligo hastalarında yönelik hedefe yönelik fototerapi yöntemlerinin uygulandığı çalışmalara bakıldığında değişik tedavi protokollerinin uygulandığı görülmektedir. Asawanonda ve arkadaşlarının çalışmasında [513] haftada 2 kez, 12 hafta boyunca, Akar ve arkadaşlarının çalışmasında [510] haftada 2/3 kez, 20-60 seans boyunca, Rivard ve arkadaşlarının [514] pilot çalışmasında haftada 2 kez, 3 hafta boyunca, Lotti ve arkadaşlarının çalışmasında [515] haftada 2 kez, 6 ay boyunca tedaviler uygulanmıştır. Bu çalışmaların tümünde tedaviye başlanmadan önce hastalara verilecek başlangıç UV dozunu belirlemek için MED hesaplanmış ve tedavi süresince eritem oluşana kadar her seansta doz artışı yapılmıştır. Çalışmamızda vitiligo hastalarına psoriasis hastalarında olduğu gibi ardışık olmayan günlerde, haftada 3 kez olmak üzere en az 50 seans tedavi uygulanmıştır. MED hesaplanmamış olup deri fototipine bakılmaksızın tüm vitiligo hastalarına başlangıç tedavi dozu 150 mJ/cm^2 ve süresi olarak da 5 sn uygulanmıştır.

Vitiligoda hedefe yönelik fototerapi yöntemlerinin uygulandığı ve etkili bulunduğu çalışmalara yakından bakarsak; Asawanonda ve arkadaşlarının 6 vitiligo hastasına ait 29 lezyon üzerinde, Dua-Light® isimli, 302-312 nm arasında zirve dalga boyu olan cihaz ile, geniş band mikrofototerapi yöntemini uyguladığı hastalarda tedaviye MED'nin %50'si ile başlanıp, eritem oluşmadığı sürece her seans doz %10

artırılarak repigmentasyon elde edilene kadar veya 12 haftaya kadar tedavi devam ettirilmiştir. Sonuçta lokalizasyonuna göre değişen derecede olacak şekilde vitiligo hastalarının tümünde repigmentasyon elde edilmiş, tedavi genel olarak hastalar tarafında iyi tolere edilmiştir. Lokalize lezyonlara sahip vitiligo hastalarında hedefe yönelik geniş band UVB fototerapi yönteminin etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu vurgulanmıştır [512]. Coelho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 8 vitiligo hastası çalışmayı tamamlamış olup, 12 seans boyunca UVA1-UVB mikrofototerapisi 1-3 haftalar boyunca haftada 2 kez, 4-8 haftalar boyunca haftada 1 kez, 9-12 haftalar boyunca ayda 2 kez olacak şekilde hastalara uygulanmıştır. Başlangıç UV dozları hastanın deri fototipine göre belirlenmiş ve hafif eritem görülene kadar her seans UV dozları %10-20 şekilde artırılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların tümüne flutikazon propiyonat krem 0,5 mg/gün olacak şekilde günde 1 kez, ayda 1 hafta süresince uygulanmıştır. 4 hastada 1 kademe düzelme (%1-25), 1 hastada 3 kademe düzelme (%51-75), 2 hastada güneş maruziyeti sonrası lezyonlarda kötüleşme, 1 hastada da repigmentasyon olmadığı görülmüştür. Sonuçlar 308 nm excimer lazer tedavisi ile karşılaştırıldığında vitiligo hastalarında UVA1-UVB mikrofototerapi yöntemi ile repigmentasyon oranlarının daha düşük düzeyde olduğu, tedaviye flutikazon krem eklenmesinin repigmentasyon kapasitesine katkıda bulunmuş olabileceği belirtilmiştir [544]. Hedefe yönelik geniş ve dar band UVB fototerapi yöntemlerinin vitiligo hastalığında etkinliğini karşılaştıran Asawanonda ve arkadaşlarının çalışmasında 10 vitiligo olgusuna ait, birbirine benzer özelliklere sahip 20 vitiligo lezyonu, haftada 2 kez, 12 hafta boyunca, rastgele olarak hedefe yönelik dar band ve geniş band UVB fototerapi yöntemlerine maruz bırakılmıştır. Tedaviye MED'nin %50'si ile başlanılmıştır. Geniş ve dar band UVB mikrofototerapi yöntemleri ile en erken 4. haftada repigmentasyon gözlenirken, tedaviler hafif eritem ve hiperpigmentasyon dışında iyi tolere edilmiştir. Hedefe yönelik dar band ve geniş band UVB fototerapileri uygulanan vitiligo hastalarında tedavi sonunda pigmentasyon ve hastalık düzelmesi açısından fark olmadığı gözlenmiştir [513]. Literatürde yer alan hedefe yönelik fototerapi yöntemlerinin vitiligo hastalarında etkinliğine bakıldığı en geniş hasta serisi olan Lotti ve arkadaşlarının çalışmasında 458 hasta çalışmaya alınmış olup hastalar 11 gruba ayrılmış; 1. gruptaki 100 hastaya Bioskin® cihazı ile 311 nm darband mikrofototerapi yöntemi, 2. gruptaki 59 hastaya mikrofototerapi yöntemi ve

takrolimus %0,1 merhem 2 kez/gün kombinasyon tedavisi, 3. gruptaki 63 hastaya mikrofototerapi yöntemi ve pimekrolimus %1 krem kombinasyon tedavisi, 4. gruptaki 28 hastaya mikrofototerapi yöntemi ve betametazon dipropiyonat %0,05 krem kombinasyon tedavisi, 5. gruptaki 60 hastaya kalsipotriyol merhem 50µg 2 kez/gün tedavisi, 6. gruptaki 60 hastaya mikrofototerapi yöntemi ve %10 L-fenilalanin krem 2 kez/gün tedavisi kombinasyonu, 7. gruptaki 22 hastaya tek başına %0,1 takrolimus merhem tedavisi, 8. gruptaki 19 hastaya %1 pimekrolimus merhem tedavisi, 9. gruptaki 23 hastaya %0,05 betametazon dipropiyonat tedavisi, 10. gruptaki 18 hastaya 50 mcg/g kalsipotriyol merhem tedavisi, 11. gruptaki 18 hastaya ise %10'luk L-fenilalanin solüsyonu tedavisi uygulanmıştır. Mikrofototerapi yöntemi uygulanan hastalara tedaviye MED'in %20'sinden azı ile başlanmış olup devam eden seanslarda eritem elde edilene kadar her seansta doz %20 oranında artırılmıştır. Sonuçlara bakıldığında; kombinasyon tedavilerinin tek başına uygulanan tedavilere göre daha etkili olduğu, tek başına uygulanan tedaviler içinde Bioskin® cihazı ile dar band UVB mikrofototerapi yönteminin ve %0,05 betametazon dipropiyonat krem tedavisinin en etkili olduğu, kombine tedaviler içinde de Bioskin® dar band mikrofototerapi yöntemi ile %0,05 betametazon dipropiyonat krem kombinasyonunun vitiligo hastalarında en yüksek repigmentasyon oranına (>%75'ten fazla pigmentasyon izlenen hasta oranı %90,2) sahip olduğu belirtilmiştir [515].

Literatürde vitiligo tedavisinde hedefe yönelik fototerapi yöntemlerinin başka tedavi seçenekleri ile kombine edilerek kullanıldığı çalışmalara bakıldığında topikal fotoduyarlandırıcıların veya başka ajanların tedaviyle kombine edildiği çalışmalar [511], [515] bulunmaktayken, bizim çalışmamızda mikrofototerapi yöntemi her hangi bir fotoduyarlandırıcı veya tedaviye yardımcı ajan ile kombine edilmemiştir.

Vitiligo hastalarında tedavi uygulayan çalışmalarda tedavinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılan standardize bir metod bulunmamaktadır. Literatürde bu metodların incelendiği bir çalışmada kullanılan teknikler subjektif, semi-objektif, objektif olarak gruplara ayrılmıştır. Subjektif metodlar dermatolog tarafından yapılan klinik değerlendirmeyi ve Vitiligo Hastalık Aktivite Skoru'nu içermektedir. Yarı-objektif metodlar ise VASİ ve Nokta-Sayma Metodu'nu, objektif metodlar yazılım/bilgisayar programı bazlı görüntü analizi, tristimulus kolorimetri,

spektrofotometri ve konfokal lazer mikroskopi yöntemlerini içermektedir [545]. Eleftheriadou ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınladığı çalışmaya göre vitiligo hastalarında yapılmış 54 çalışma incelenmiş ve bu çalışmalarda 48 farklı skala kullanılmış olup tedavi etkinliğini değerlendirmede en çok bakılan parametre %96 oranla repigmentasyon olmuştur. Sadece %9 çalışmada hayat kalitesine, %13 çalışmada hastalığın yayılmasının durmasına, %17 çalışmada da hastaların tedaviyle ilgili düşünceleri ve memnuniyetlerine bakılmış. Eleftheriadou ve arkadaşları ise vitiligonun tedavisiyle ilgili bir çalışmanın repigmentasyonu, elde edilen sonuçların kozmetik kabul edilebilirliğini, vitiligo hastalığının stabilizasyonunu ve tedaviyle birlikte hastalarda ortaya çıkabilecek yan etkileri sorgulayan bir çalışma olması gerektiğini savunmaktadır [546]. Biz de çalışmamızda tedavinin etkinliğini değerlendirmek için VASİ tekniğini kullandık, pigmentasyon oranlarını hesapladık ve tedavi sırasında oluşabilecek yan etkileri sorguladık. VASİ tekniğinden ilk defa Hamzavi ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yayımlanan çalışmalarında bahsedilmiştir. VASİ yöntemi psoriasis hastalığı için yaygın olarak kullanılan PAŞİ skorundan esinlenerek hazırlanmıştır. Buna göre VASİ vitiligo hastalarında de/repigmentasyonun yaygınlığını ve yüzdesini ölçmede kullanılan standardize, sensitif bir yöntemdir [519]. VASİ tekniğinde lezyona ait pigmentasyon miktarını ve lezyonun kapladığı alan miktarını hesaplamak subjektif olduğu için bu teknik yarı-subjektif olarak değerlendirilmektedir [545]. Çalışmamızda tedaviyle beraber hastalarda ortalama Σ VASİ düzeylerinde düşüş görüldü, 0-36, 36-50, 0-50 seanslarda Σ VASİ değişimi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0,05$, $p=0,844$, $p=0,328$). 50 seans sonunda Σ VASİ değişim yüzdesi $13,09 \pm 40,97$ olarak hesaplandı. Bu nedenle vitiligo hastalarında hedeflenen VASİ %50 değerine 50 seans sonunda ulaşılamadı. Bu nedenle çalışmamızda vitiligo hastalarında MedLight CupCUBE Grimed® mikrofototerapisi ile yapılan tedavide hedeflenen başarı elde edilemedi. Bu durum vitiligo hastalığının tedavilere son derece dirençli olması, vitiligoda kabul edilebilir pigmentasyon için sıklıkla uzun seanslara ihtiyaç duyulması, dar band UVB mikrofototerapi yönteminin etkinliğini artırmak için herhangi bir fotoduyarlandırıcı kullanılmaması, hastaların lezyonlarının Köbner riski yüksek olan bölgelerde yerleşmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda lezyonlara ait en büyük çaplar tedavi başlangıcında, 12, 24, 36 ve 50. seanslarda ölçülerek önceden hazırlanmış hasta kartlarına kaydedildi. 45 psoriasis lezyonunda sadece 36-50 seanslar arasındaki çap değişimi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). 33 vitiligo lezyonunda ise 0-12, 12-24, 24-36, 0-50, 36-50, seanslar arasında çap değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Buna göre genel olarak, hem psoriasis hem de vitiligo hastalarında tedavi ile lezyon çapı arasında bir ilişki olmadığı, bir başka deyişle dar band UVB mikrofototerapi yönteminin lezyon çaplarında hem psoriasis hem vitiligo hastalarında anlamlı bir değişiklik yapmadığı söylenebilir. Bu nedenle dar band UVB mikrofototerapi yöntemiyle tedavi edilen hastalarda tedavi etkinliğini değerlendirmede çap ölçümünün uygun bir parametre olmadığını düşünmekteyiz.

Hedefe yönelik fototerapilerin tedavi süresince çeşitli yan etkiler ortaya çıkabilir. Bunlar; eritem, bül, hiperpigmentasyon, erozyon, yanma hissi, kaşıntı gibi sıklıkla hastalar tarafından tolere edilebilen yan etkiler olmaktadır [498], [503], [544], [506], [510]. Bu nedenle çalışmamızda hastalarda tedavi sırasında ortaya çıkabilecek yan etkiler de sorgulandı. Tedavi süresince eritem, bül oluşumu, yanma ve batma şikayetleri yan etki olarak kabul edildi ve hasta takip kartlarına yan etki ortaya çıktığı sürece kaydedildi. 23 psoriasis hastasının 1'inde (%4,35) bül oluşumu (45. seans, Resim 4.1), 14 vitiligo hastasının 3'ünde (%21,43) eritem (Resim 4.2.) gözlemlendi. 4 hasta dışındaki 33 hastada her seans ve 50. seansta halen doz artırması gerçekleştirildi. Tedavi boyunca eritem ve bül dışında başka bir yan etkiye rastlanılmadı.

MedLight CupCUBEGrime® ile yapılan mikrofototerapi yönteminin hasta tarafından uygulanmıyor olması, mutlaka uygulayıcı bir personele ihtiyaç duyması, zahmetli bir yöntem olması, özellikle lezyon çapı büyük hastalarda birden fazla uygulama yapılması durumunda harcanan sürenin artması, hastaların en az haftada 2 kez hastaneye başvurmasınının gerekmesi gibi nedenlerle bu tedavi maliyeti yüksek ve zaman alıcı bir tedavi şekli olmaktadır. Biz de bu bilgilerden yola çıkarak; psoriasis ve vitiligo hastalarında başlangıçta topikal tedavi kullanımını (topikal kortikosteroid, topikal kalsipotriyol, topikal retinoid, topikal immünmodülatör); topikal tedaviden fayda görmeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu, bu tedavilere bağlı herhangi bir yan etki geliştiren, ulaşılması güç bölgelerde yerleşen lezyonları olan hastalarda hedefe yönelik fototerapi yöntemlerini önermekteyiz.

ÇALIŞMAMIZIN EKSİKLERİ

1. Çalışmamızda MED hesaplanmamıştır. Tüm hastalara MED hesaplanmadan standart tedavi dozu ve süresi uygulanmıştır. Bu nedenle de hastalarda düşük UV dozları ile tedaviye başlanılmış olup bu durum seans sayısının artmasına yol açmıştır.
2. Çalışmaya alınan toplam hasta sayısı düşük olmakla beraber literatürdeki mikrofototerapi çalışmalarında da total hasta sayısı genel olarak düşük olmaktadır. Bu nedenle aynı cihazların kullanılarak, standart protokollerin uygulandığı geniş hasta serilerine ihtiyaç vardır.
3. Çalışmaya kontrol grubu dahil edilmemiştir. Bu nedenle hastaların aldıkları tedavi başka bir grup (sağlıklı kişiler, topikal steroid kullanan hastalar, topikal immünmodülatör kullanan hastalar, topikal kalsipotriyol kullanan hastalar) ile karşılaştırılmamıştır.
4. Hasta grubumuz geçmişte aldığı tedaviler nedeniyle heterojen bir grubu temsil etmektedir. Çalışma grubumuzun ilk kez tanı ve tedavi alan hastalardan oluşması daha farklı sonuçlara ulaşmamızı sağlayabilirdi.
5. Çalışmamızda kullanılan cihaza yönelik belirlenmiş standart uygulama süresi ve süre artışı olmadığı için tedavi protokolü araştırmacılar tarafından belirlenmiştir. Bu konuda kesin bir protokol bulunmamaktadır.
6. Tedavinin zaman alıcı, zahmetli ve haftada 3 kez hastaneye gelmeyi gerektiren bir yöntem olması nedeniyle çalışmaya başlangıçta katılan 48 hastadan 11'i tedaviye gelemeyeceğini belirterek çalışmayı yarım bırakmıştır. Bu da toplam hasta sayısının azalmasına neden olmuştur.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. MedLight CupCUBE Grimed® mikrofototerapi yöntemi sınırlı sayıda lezyonlara sahip, topikal tedavilerden fayda görmeyen psoriasis hastalarının tedavisinde kullanılabilecek uygun bir tedavi seçeneğidir.
2. MedLight CupCUBE Grimed® mikrofototerapi yöntemi 50 seans uygulama sonucunda psoriasis hastalarında vitiligo hastalarına göre daha başarılı olmaktadır.
3. MedLight CupCUBE Grimed® mikrofototerapi yönteminde psoriasis hastalarında tedaviyle beraber PŞİ skorunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş elde edilmiştir.
4. Psoriasis hastalarında MedLight CupCUBE Grimed® mikrofototerapi yöntemiyle beraber 0 ve 50 seanslar arasındaki PŞİ değişimi %45,75 olmuştur. Hedeflenen PŞİ %50 değerine 50 seans sonunda ulaşılamamakla birlikte bu hedefe yaklaşılmıştır.
5. Psoriasis hastalarında mikrofototerapi yönteminin etkinliğini değerlendirmede PŞİ skorlaması uygun bir skala olmaktadır.
6. MedLight CupCUBE Grimed® mikrofototerapi yöntemiyle vitiligo hastalarında VASİ değerlerinde düşüş elde edilmiş ancak, bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır.
7. Vitiligo hastalarında 0 ve 50 seanslar arasındaki VASİ değişimi %13 olmuştur. Hedeflenen VASİ %50 değerine 50 seans sonunda ulaşılamamıştır.
8. Vitiligo hastalarında mikrofototerapi yönteminin etkinliğini değerlendirmede VASİ uygun bir skala olmaktadır.
9. Bu çalışma %80 güç, %5 tip 1 hata ($p<0,05$) ile skor indekslerindeki başlangıca göre olan değişimlerde yaklaşık psoriasisde 1,3, vitiligoda 10 birimlik azalmaları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde gösterebilmektedir.
10. MedLight CupCUBE Grimed® mikrofototerapi yöntemiyle tedavi başında ve sonunda psoriasis ve vitiligo hastalarında lezyon boyutlarında genel olarak istatistiksel düzeyde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir.
11. Tedaviyle beraber vitiligo ve psoriasis lezyonlarında çap değerlerinde belirgin değişiklik izlenmediği için çap ölçümünün tedaviyi değerlendirmede etkili bir parametre olmadığı düşünülmüştür.

12. Mikrofototerapide başlangıç tedavi süresi, uygulama mesafesi, devam eden seanslarda tedavi süresi artışı subjektif olup klinisyen tarafından hastanın tanısına, lezyon çapına göre belirlenmelidir.
13. Mikrofototerapide psoriasis hastalarında lezyona ait deskuamasyonu azaltmak için tedavi uygulanmayan günlerde ve/veya tedavi sonrası saf katı vazelin, tedaviden hemen önce ise UV geçişini artırmak için hem psoriasis, hem vitiligo hastalarında sıvı vazelin kullanılabilir.
14. Mikrofototerapi ile başarı oranının artması, hızlı sonuç elde edilmesi ve böylece hasta uyumunun artması, kümülatif UV dozunun azaltılması için değişik kombinasyon tedavileri kullanılabilir.
15. MedLight CupCUBE Grimed® cihazı ile mikrofototerapi uygulaması deneyimli personel gerektirmektedir.
16. Mikrofototerapi yöntemi hem hastalar, hem de uygulayan kişi için zahmetli ve personele bağımlı bir yöntem olup, hastaların evde uygulayabilecekleri bir tedavi seçeneği olamamaktadır. Bu nedenle hastaların hastaneye gelmesini gerektirmesi, uygulayıcı personel için zaman alıcı bir yöntem olması ve cihazın pahalı olması nedeniyle maliyeti yüksek bir tedavi şeklidir.
17. MedLight CupCUBE Grimed® mikrofototerapi yöntemi psoriasis lezyonlarında uygun endikasyon dahilinde, kombinasyonlu veya kombinasyonsuz, kullanılabilir etkili ve güvenli bir yöntem olabilmektedir.
18. Hastalarımızdan yola çıkarak hedefe yönelik fototerapi yöntemlerinin yüksek maliyeti ve zaman alıcı bir tedavi şekli olması, topikal tedavilerin ise kullanımlarının kolaylığı, hastaların bu tedaviyi evde de uygulayabiliyor olması nedeniyle psoriasis ve vitiligo hastalarında başlangıçta topikal tedavi kullanımını (topikal kortikosteroid, topikal kalsipotriyol, topikal retinoid, topikal immünmodülatör); topikal tedaviden fayda görmeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu, bu tedavilere bağlı herhangi bir yan etki geliştiren, ulaşılması güç bölgelerde yerleşen lezyonları olan hastalarda hedefe yönelik fototerapi yöntemlerini önermekteyiz.
19. Vitiligo ve psoriasis hastalarında eritem ve bül riskinin düşük olması nedeniyle daha yüksek tedavi süresi ve dozu ile tedaviye başlayıp, daha hızlı

doz artımı yapılarak total seans sayısı azaltılabilmekte, böylece hasta uyumu artırılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kerkhof PCM, Schalkwijk J. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed, 2008; 115–36.
2. Coimbra S, Figueiredo A, Castro E, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Dermatol*. 2012;51(4):389-95.
3. Onsun N. Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. *Turkderm*. 2008;42(2):31–41.
4. Denli Y, Avar MA, Maraklı SS, Yücel A. Pigmentasyon Bozuklukları. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. *Dermatoloji*. 3. Baskı, 2008;1465-1490.
5. Ortonne J-P. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed, 2008; 913-938.
6. Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part II: treatment options and approach to treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(3):493-514.
7. Mysore V. Targeted phototherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009; 75(2):119-25.
8. Holubar K. Psoriasis--100 years ago. *Dermatologica*. 1990;180(1):1-4.
9. Lotti T, Tripo L, Grazzini M, Krysenka A, Buggiani G, De Giorgi V. Focused UV-B narrowband microphototherapy (Biopsorin). A new treatment for plaque psoriasis. *Dermatol Ther*. 2009; 22(4):383-5.
10. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5th ed, 1999; 495–521.
11. Gürer MA. Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji. *Turkderm*. 2008;42(2)15–7.
12. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol*. 2007; 25(6):535-46.
13. Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(4):314-20.
14. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J*

- Dermatol. 2002;41(4):220-4.
15. Tamer E, Ilhan MN, Polat M, Lenk N, Alli N. Prevalence of skin diseases among pediatric patients in Turkey. *J Dermatol.* 2008;35(7):413-8.
 16. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377-85.
 17. Farber EM, Peterson JB. Variations in the natural history of psoriasis. *Calif Med.* 1961;95:6-11.
 18. Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(4):321-5.
 19. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(3):450-6.
 20. Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2000;17(3):174-8.
 21. Lima Ede A, Lima Mde A. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. *Ann Bras Dermatol.* 2011;86(6):1151-8.
 22. Horrobin DF. Low prevalences of coronary heart disease (CHD), psoriasis, asthma and rheumatoid arthritis in Eskimos: are they caused by high dietary intake of eicosapentaenoic acid (EPA), a genetic variation of essential fatty acid (EFA) metabolism or a combination of both? *Med Hypotheses.* 1987;22(4):421-8.
 23. Namazi MR. Why is psoriasis uncommon in Africans? The influence of dietary factors on the expression of psoriasis. *Int J Dermatol.* 2004;43(5):391-2.
 24. Doe PT, Asiedu A, Acheampong JW, Rowland Payne CM. Skin diseases in Ghana and the UK. *Int J Dermatol.* 2001;40(5):323-6.
 25. Wuepper KD, Coulter SN, Haberman A. Psoriasis vulgaris: a genetic approach. *J Invest Dermatol.* 1990;95(5):2S-4S.
 26. Oka A, Mabuchi T, Ozawa A, Inoko H. Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. *J Dermatol.* 2012;39(3):231-41.
 27. Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun.* 2010;34(3):314-21.
 28. Şanlı B. Psoriazis Epidemiyolojisi ve Genetiği. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-*

- Special Topics 2012;5(3):1-7.
29. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NV, Jenisch S et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet.* 2006;78(5):827-51.
 30. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Jónsson HH et al. Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients--an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol.* 2006;126(4):740-5.
 31. Szczerkowska-Dobosz A, Niespodziana K, Rebała K, Garstecka J, Lange M, Barańska-Rybak W. Lack of association of HLA-C alleles with late-onset psoriasis in the northern Polish population. *J Appl Genet.* 2007;48(3):273-5.
 32. Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D et al; Collaborative Association Study of Psoriasis. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet.* 2009;41(2):199-204.
 33. de Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PL, Robarge J, Liao W, Dannhauser EN et al. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet.* 2009;41(2):211-5.
 34. Şentürk N. Psoriyazis Etiyopatogenezi: Son Görüşler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012;5(3):8-20.
 35. Sanchez AP. Immunopathogenesis of psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2010;85(5):747-9.
 36. Lee MR, Cooper AJ. Immunopathogenesis of psoriasis. *Australas J Dermatol.* 2006;47(3):151-9.
 37. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(3 Suppl 2):S67-80.
 38. Ergun T. Psoriasisin Etiyopatogenezi. *Turkderm.* 2008; 42(2):18–22.
 39. Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol.* 2007;16(10):779-98.
 40. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol.* 2004;135(1):1-8.
 41. Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Innate immunity in the pathogenesis of

- psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(10):691-705.
42. Sano S, Chan KS, Carbajal S, Clifford J, Peavey M, Kiguchi K et al. Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nat Med.* 2005;11(1):43-9.
 43. Chung Y, Chang SH, Martinez GJ, Yang XO, Nurieva R, Kang HS et al. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity.* 2009;30(4):576-87.
 44. Sutton C, Brereton C, Keogh B, Mills KH, Lavelle EC. A crucial role for interleukin (IL)-1 in the induction of IL-17-producing T cells that mediate autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med.* 2006;203(7):1685-91.
 45. Hurgin V, Novick D, Werman A, Dinarello CA, Rubinstein M. Antiviral and immunoregulatory activities of IFN-gamma depend on constitutively expressed IL-1 alpha. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(12):5044-9.
 46. Cumberbatch M, Dearman RJ, Kimber I. Langerhans cells require signals from both tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta for migration. *Immunology.* 1997;92(3):388-95.
 47. Detmar M, Orfanos CE. Tumor necrosis factor-alpha inhibits cell proliferation and induces class II antigens and cell adhesion molecules in cultured normal human keratinocytes in vitro. *Arch Dermatol Res.* 1990;282(4):238-45.
 48. Giraudo E, Primo L, Audero E, Gerber HP, Koolwijk P, Soker S et al. Tumor necrosis factor-alpha regulates expression of vascular endothelial growth factor receptor-2 and of its co-receptor neuropilin-1 in human vascular endothelial cells. *J Biol Chem.* 1998;273(34):22128-35.
 49. Marble DJ, Gordon KB, Nickoloff BJ. Targeting TNFalpha rapidly reduces density of dendritic cells and macrophages in psoriatic plaques with restoration of epidermal keratinocyte differentiation. *J Dermatol Sci.* 2007;48(2):87-101.
 50. Saunders N, Dahler A, Jones S, Smith R, Jetten A. Interferon-gamma as a regulator of squamous differentiation. *J Dermatol Sci.* 1996;13(2):98-106.
 51. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature.* 2006;441(7090):235-8.
 52. Grossman RM, Krueger J, Yourish D, Granelli-Piperno A, Murphy DP, May

- LT et al. Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86(16):6367-71.
53. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):568-73.
 54. Torti DC, Feldman SR. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(6):1059-68.
 55. Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, Diveu C, Wiekowski M, Abbondanzo S et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med*. 2006;203(12):2577-87.
 56. Wolke K, Witte E, Wallace E, Döcke WD, Kunz S, Asadullah K et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol*. 2006;36(5):1309-23.
 57. Stockinger B, Veldhoen M, Martin B. Th17 T cells: linking innate and adaptive immunity. *Semin Immunol*. 2007;19(6):353-61.
 58. Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*. 2004;21(4):467-76.
 59. Nograla KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Cardinale I et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol*. 2008;159(5):1092-102.
 60. Oppenheim JJ, Yang D. Alarmins: chemotactic activators of immune responses. *Curr Opin Immunol*. 2005;17(4):359-65.
 61. Kim SK, Park S, Lee ES. Toll-like receptors and antimicrobial peptides expressions of psoriasis: correlation with serum vitamin D level. *J Korean Med Sci*. 2010;25(10):1506-12.
 62. Seung NR, Park EJ, Kim CW, Kim KH, Kim KJ, Cho HJ et al. Comparison of expression of heat-shock protein 60, Toll-like receptors 2 and 4, and T-cell receptor gamma delta in plaque and guttate psoriasis. *J Cutan Pathol*. 2007;34(12):903-11.

63. Baker BS, Ovigne JM, Powles AV, Corcoran S, Fry L. Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2003;148(4):670-9.
64. Miller LS, Sørensen OE, Liu PT, Jalian HR, Eshtiaghpour D, Behmanesh BE et al. TGF- α regulates TLR expression and function on epidermal keratinocytes. *J Immunol.* 2005;174(10):6137-43.
65. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature.* 2007;449(7162):564-9.
66. Singh G, Rao DJ. Bacteriology of psoriatic plaques. *Dermatologica.* 1978;157(1):21-7.
67. Aly R, Maibach HE, Mandel A. Bacterial flora in psoriasis. *Br J Dermatol.* 1976;95(6):603-6.
68. McInturff JE, Modlin RL, Kim J. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. *J Invest Dermatol.* 2005;125(1):1-8.
69. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(3):241-8.
70. McFadden JP, Baker BS, Powles AV, Fry L. Psoriasis and streptococci: the natural selection of psoriasis revisited. *Br J Dermatol.* 2009;160(5):929-37.
71. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):606-15.
72. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol.* 2010;49(12):1351-61.
73. Tagami H. Triggering factors. *Clin Dermatol.* 1997;15(5):677-85.
74. Ceović R, Lipozencić J, Pasić A, Kostović K. Psoriasis in pregnancy: a review of most important literature data. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2009;17(3):193-7.
75. Raychaudhuri SP, Navare T, Gross J, Raychaudhuri SK. Clinical course of psoriasis during pregnancy. *Int J Dermatol.* 2003;42(7):518-20.

76. Boyd AS, Morris LF, Phillips CM, Menter MA. Psoriasis and pregnancy: hormone and immune system interaction. *Int J Dermatol*. 1996;35(3):169-72.
77. Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol*. 2005;141(5):601-6.
78. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol*. 2005;153(4):706-14.
79. Johnson JA, Ma C, Kanada KN, Armstrong AW. Diet and nutrition in psoriasis: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) in the United States. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Feb 25.
80. Bremmer S, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M et al; National Psoriasis Foundation. Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(6):1058-69.
81. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest*. 1995;95(5):2111-9.
82. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, Aphale A, Sigmarsdottir AA, Gunnarsson SI et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol*. 2008;159(2):342-50.
83. Zhu KJ, Zhu CY, Fan YM. Alcohol consumption and psoriatic risk: a meta-analysis of case-control studies. *J Dermatol*. 2012;39(9):770-3.
84. Naldi L, Mercuri SR. Smoking and psoriasis: from epidemiology to pathomechanisms. *J Invest Dermatol*. 2009;129(12):2741-3.
85. Armstrong AW, Armstrong EJ, Fuller EN, Sockolov ME, Voyles SV. Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Br J Dermatol*. 2011;165(6):1162-8.
86. Li W, Han J, Choi HK, Qureshi AA. Smoking and risk of incident psoriasis among women and men in the United States: a combined analysis. *Am J Epidemiol*. 2012;175(5):402-13.

87. Michaëlsson G, Gustafsson K, Hagforsen E. The psoriasis variant palmoplantar pustulosis can be improved after cessation of smoking. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(4):737-8.
88. Zhu KJ, He SM, Sun LD, Hu D, Cheng H, Zhang Z et al. Smoking and psoriasis: A meta-analysis of case-control studies. *J Dermatol Sci.* 2011;63(2):126-8.
89. Hall JM, Cruser D, Podawiltz A, Mummert DI, Jones H, Mummert ME. Psychological Stress and the Cutaneous Immune Response: Roles of the HPA Axis and the Sympathetic Nervous System in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Dermatol Res Pract.* 2012;2012:1-11.
90. Buske-Kirschbaum A, Kern S, Ebrecht M, Hellhammer DH. Altered distribution of leukocyte subsets and cytokine production in response to acute psychosocial stress in patients with psoriasis vulgaris. *Brain Behav Immun.* 2007;21(1):92-9.
91. Varma S, Finlay AY. The Woronoff ring in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2003;148(1):170.
92. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):510-8.
93. Ko HC, Jwa SW, Song M, Kim MB, Kwon KS. Clinical course of guttate psoriasis: long-term follow-up study. *J Dermatol.* 2010;37(10):894-9.
94. Nahary L, Tamarkin A, Kayam N, Sela S, Fry L, Baker B et al. An investigation of antistreptococcal antibody responses in guttate psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2008;300(8):441-9.
95. Naldi L, Peli L, Parazzini F, Carrel CF; Psoriasis Study Group of the Italian Group for Epidemiological Research in Dermatology. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(3):433-8.
96. Martin BA, Chalmers RJ, Telfer NR. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? *Arch Dermatol.* 1996;132(6):717-8.
97. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, Hagforsen E, Michaëlsson G, Evans J et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and

- palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol.* 2003;120(4):627-32.
98. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, Chalmers RJ, Chimenti S, Krueger GG et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol.* 2007;156(2):258-62.
 99. Gür G. Psoriyazisinde Klinik Spektrum. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics.* 2012;5(3):21-6.
 100. Yesudian PD, Chalmers RJ, Warren RB, Griffiths CE. In search of oral psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2012;304(1):1-5.
 101. Bruce AJ, Rogers RS 3rd. Oral psoriasis. *Dermatol Clin.* 2003;21(1):99-104.
 102. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(1):1-27.
 103. Lloyd P, Ryan C, Menter A. Psoriatic arthritis: an update. *Arthritis.* 2012;2012:1-6.
 104. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl 2):14-7.
 105. Duarte GV, Faillace C, Freire de Carvalho J. Psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26(1):147-56.
 106. Ruderman EM, Tambar S. Psoriatic arthritis: prevalence, diagnosis, and review of therapy for the dermatologist. *Dermatol Clin.* 2004;22(4):477-86.
 107. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(5):826-50.
 108. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):529-34.
 109. Gülekon A. Psoriasis ve Komorbiditeler. *Turkderm.* 2008;42(2):23-5.
 110. Armstrong AW, Schupp C, Bebo B. Psoriasis comorbidities: results from the National Psoriasis Foundation surveys 2003 to 2011. *Dermatology.* 2012;225(2):121-6.
 111. Persson PG, Leijonmarck CE, Bernell O, Hellers G, Ahlbom A. Risk indicators for inflammatory bowel disease. *Int J Epidemiol.* 1993;22(2):268-72.

112. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;129(3):827-36.
113. Neurath MF. IL-23: a master regulator in Crohn disease. *Nat Med*. 2007;13(1):26-8.
114. Richard MA, Barnette T, Horreau C, Brenaut E, Pouplard C, Aractingi S et al. Psoriasis, cardiovascular events, cancer risk and alcohol use: evidence-based recommendations based on systematic review and expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(Suppl 3):2-11.
115. 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*. 2001;303(1-2):33-9.
116. Piskin S, Gurkok F, Ekuklu G, Senol M. Serum lipid levels in psoriasis. *Yonsei Med J*. 2003;44(1):24-6.
117. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Ståhle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(4):614-21.
118. Yang YW, Keller JJ, Lin HC. Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: a population-based study. *Br J Dermatol*. 2011;165(5):1037-43.
119. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, Ludwig RJ, Ackermann H, Badenhoop K et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol*. 2007;157(6):1249-51.
120. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005;165(22):2644-50.
121. Gisoni P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):68-73.
122. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):654-62.

123. Sterry W, Strober BE, Menter A; International Psoriasis Council. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol*. 2007;157(4):649-55.
124. Pouplard C, Brenaut E, Horreau C, Barnetche T, Misery L, Richard MA et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(Suppl 3):36-46.
125. Sezer E. Psoriazis ve psoriaziform dermatitler. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012;5(1):5-9.
126. Weedon D. The psoriasiform reaction pattern. In: *Weedon's Skin Pathology*. 3rd ed, 2010; 80.
127. Bayramgürler D. Psoriyazisde Topikal Tedavi. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*. 2012;5(3): 32–42
128. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB et al; American Academy of Dermatology. 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(4):643-59.
129. Carrascosa JM, Vanaclocha F, Borrego L, Fernández-López E, Fuertes A, Rodríguez-Fernández-Freire L et al. Update of the topical treatment of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100(3):190-200.
130. Cornell RC, Stoughton RB. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. *Arch Dermatol*. 1985;121(1):63-7.
131. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2002;146(3):351-64.
132. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(5):649-61; quiz 662-4.
133. Joe EK. Cushing syndrome secondary to topical glucocorticoids. *Dermatol Online J*. 2003;9(4):16.
134. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol*. 1999;38(1):16-24.

135. Le Vine MJ, White HA, Parrish JA. Components of the Goeckerman regimen. *J Invest Dermatol.* 1979;73(2):170-3.
136. Nast A, Kopp IB, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M et al; Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(Suppl 3):1-119.
137. Alora-Palli MB, Perkins AC, Van Cott A, Kimball AB. Efficacy and tolerability of a cosmetically acceptable coal tar solution in the treatment of moderate plaque psoriasis: a controlled comparison with calcipotriene (calcipotriol) cream. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11(4):275-83.
138. Koo JY, Martin D. Investigator-masked comparison of tazarotene gel q.d. plus mometasone furoate cream q.d. vs. mometasone furoate cream b.i.d. in the treatment of plaque psoriasis. *Int J Dermatol.* 2001;40(3):210-2.
139. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, Cambazard F, Chu AC, Decroix J et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2002;205(4):389-93.
140. Mrowietz U, Graeber M, Bräutigam M, Thurston M, Wagenaar A, Weidinger G et al. The novel ascomycin derivative SDZ ASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion. *Br J Dermatol.* 1998;139(6):992-6.
141. Remitz A, Reitamo S, Erkkö P, Granlund H, Lauerma AI. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *Br J Dermatol.* 1999;141(1):103-7.
142. Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, Dobozy A, Ruzicka T, Kind P et al. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol.* 1998;134(9):1101-2.
143. Ayer J, Young HS. Pimecrolimus for psoriasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(6):767-74.
144. Punwani N, Scherle P, Flores R, Shi J, Liang J, Yeleswaram S et al. Preliminary clinical activity of a topical JAK1/2 inhibitor in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(4):658-64.
145. Crawshaw AA, Griffiths CE, Young HS. Investigational VEGF antagonists for psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012;21(1):33-43.

146. Detmar M, Brown LF, Claffey KP, Yeo KT, Kocher O, Jackman RW et al. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med*. 1994;180(3):1141-6.
147. 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(6):791-6.
148. Halin C, Fahrngruber H, Meingassner JG, Bold G, Littlewood-Evans A, Stuetz A et al. Inhibition of chronic and acute skin inflammation by treatment with a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Am J Pathol*. 2008;173(1):265-77.
149. Warren RB, Griffiths CE. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol*. 2008;26(5):438-47.
150. Başkan BE. Psoriyazisinde Sistemik Konvansiyonel Tedaviler. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*. 2012;5(3):51–64.
151. Shen S, O'Brien T, Yap LM, Prince HM, McCormack CJ. The use of methotrexate in dermatology: a review. *Australas J Dermatol*. 2012;53(1):1-18.
152. Genestier L, Paillot R, Fournel S, Ferraro C, Miossec P, Revillard JP. Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells. *J Clin Invest*. 1998;102(2):322-8.
153. Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(3):478-85.
154. Carretero-Hernández G. Methotrexate in psoriasis: do we need to give a test dose? *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(1):1-4.
155. Montaudié H, Sbidian E, Paul C, Maza A, Gallini A, Aractingi S et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(Suppl 2):12-8.
156. Dogra S, Krishna V, Kanwar AJ. Efficacy and safety of systemic methotrexate in two fixed doses of 10 mg or 25 mg orally once weekly in adult patients with severe plaque-type psoriasis: a prospective, randomized, double-blind, dose-ranging study. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37(7):729-34.

157. Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(6):1013-8.
158. Clark CM, Kirby B, Morris AD, Davison S, Zaki I, Emerson R et al. Combination treatment with methotrexate and cyclosporin for severe recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol.* 1999;141(2):279-82.
159. Lowenthal KE, Horn PJ, Kalb RE. Concurrent use of methotrexate and acitretin revisited. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(1):22-6.
160. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K et al; Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). S3 Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10(Suppl 2):S1-95.
161. Thomas JA, Aithal GP. Monitoring liver function during methotrexate therapy for psoriasis: are routine biopsies really necessary? *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(6):357-63.
162. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(3):451-85.
163. Aithal GP, Haugk B, Das S, Card T, Burt AD, Record CO. Monitoring methotrexate-induced hepatic fibrosis in patients with psoriasis: are serial liver biopsies justified? *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(4):391-9.
164. American Academy of Dermatology Work Group, Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB et al. 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(1):137-74.
165. Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB; National Psoriasis Foundation. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(5):838-53.

166. Horrocks C, Duncan JI, Oliver AM, Thomson AW. Adhesion molecule expression in psoriatic skin lesions and the influence of cyclosporin A. *Clin Exp Immunol.* 1991;84(1):157-62.
167. Haider AS, Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Zaba LC, Cardinale I, Khatcherian A et al. Identification of cellular pathways of "type 1," Th17 T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *J Immunol.* 2008;180(3):1913-20.
168. Alvarez-Arroyo MV, Yagüe S, Wenger RM, Pereira DS, Jiménez S, González-Pacheco FR et al. Cyclophilin-mediated pathways in the effect of cyclosporin A on endothelial cells: role of vascular endothelial growth factor. *Circ Res.* 2002;91(3):202-9.
169. Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(6):925-46; quiz 947-8.
170. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol.* 2004;150(Suppl 67):11-23.
171. Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M et al; National Psoriasis Foundation. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(3):459-77.
172. Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of acitretin and etretinate. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(2 Pt 3):S25-33.
173. Lee DD, Stojadinovic O, Krzyzanowska A, Vouthounis C, Blumenberg M, Tomic-Canic M. Retinoid-responsive transcriptional changes in epidermal keratinocytes. *J Cell Physiol.* 2009;220(2):427-39.
174. Elias KM, Laurence A, Davidson TS, Stephens G, Kanno Y, Shevach EM et al. Retinoic acid inhibits Th17 polarization and enhances FoxP3 expression through a Stat-3/Stat-5 independent signaling pathway. *Blood.* 2008;111(3):1013-20.
175. Diaz BV, Lenoir MC, Ladoux A, Frelin C, Démarchez M, Michel S. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in human keratinocytes by retinoids. *J Biol Chem.* 2000;275(1):642-50.

176. Alper S, Atakan N, Güner MA, Onsun N, Özarmağan G. Updated Turkish Guidelines for the Management of Psoriasis with Biologic Agents. *Turkderm*. 2010;44(2): 105–112.
177. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol*. 2009;161(5):987-1019.
178. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*. 2005;152(5):861-7.
179. Durmaz ÖE. Psoriyazis tedavisinde biyolojik ajanlar. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*. 2012;5(3):65–76.
180. Bansback N, Sizto S, Sun H, Feldman S, Willian MK, Anis A. Efficacy of systemic treatments for moderate to severe plaque psoriasis: systematic review and meta-analysis. *Dermatology*. 2009;219(3):209-18.
181. Romero-Maté A, García-Donoso C, Córdoba-Guijarro S. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis/psoriatic arthritis: an updated review. *Am J Clin Dermatol*. 2007;8(3):143-55.
182. Adalimumab Pharmacokinetic Data. Erişim: 02.08.2013, <http://en.wikipedia.org/wiki/Adalimumab>.
183. Etanercept Pharmacokinetic Data. Erişim: 02.08.2013, <http://en.wikipedia.org/wiki/Etanercept>.
184. Infliximab Pharmacokinetic Data. Erişim: 02.08.2013, <http://en.wikipedia.org/wiki/Infliximab>.
185. Kim IH, West CE, Kwatra SG, Feldman SR, O'Neill JL. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(6):365-74.
186. Lisby S, Gniadecki R. Infliximab (Remicade) for acute, severe pustular and erythrodermic psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(3):247-8.
187. Saraceno R, Pietroleonardo L, Mazzotta A, Zangrilli A, Bianchi L, Chimenti S. TNF- α antagonists and nail psoriasis: an open, 24-week, prospective cohort study in adult patients with psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(4):469-73.
188. Rubio C, Martin MA, Arranz Sánchez DM, Vidaurrazaga C, Casado M. Excellent and prolonged response to infliximab in a case of recalcitrant

- acrodermatitis continua of Hallopeau. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(6):707-8.
189. Dalaker M, Bonesrønning JH. Long-term maintenance treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with infliximab in combination with methotrexate or azathioprine in a retrospective cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(3):277-82.
190. Tang MM, Spanou Z, Tang H, Schibler F, Pelivani N, Yawalkar N. Rapid downregulation of innate immune cells, interleukin-12 and interleukin-23 in generalized pustular psoriasis with infliximab in combination with acitretin. *Dermatology*. 2012;225(4):338-43.
191. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007;56(9):1226-31.
192. Puig Sanz L, Sáez E, Lozano MJ, Bordas X, Carrascosa JM, Gallardo F et al; Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Reactions to infliximab infusions in dermatologic patients: consensus statement and treatment protocol. Working Group of the Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100(2):103-12.
193. Kwon HJ, Coté TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med*. 2003;138(10):807-11.
194. Wallis RS. Reactivation of latent tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon gamma. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2007 May;12(1):16-21.
195. Mazzurco JD, Ramirez J, Fivenson DP. Phaeohyphomycosis caused by *Phaeoacremonium* species in a patient taking infliximab. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(2):333-5.
196. Goujon C, Dahel K, Bérard F, Guillot I, Gunera-Saad N, Nicolas JF. Autoimmune hepatitis in two psoriasis patients treated with infliximab. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(2):43-4.

197. Puertas-Abreu E, Polanco ER, Azocar M, Mundarain LA, Nuñez-Sotelo CM, Montaña R et al; GRUPO GRUVES: grupo Venezolano para el Estudio de las Espondiloartritis. Onset of lupus like syndrome in patients with spondyloarthritis treated with anti-TNF- α . *Int Arch Med*. 2012;5(1):7.
198. Kawazoe Y, Sugita S, Yamada Y, Akino A, Miura K, Mochizuki M. Psoriasis triggered by infliximab in a patient with Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2013;57(1):95-7.
199. López-Robles A, Queiro R, Alperi M, Alonso S, Riestra JL, Ballina J. Psoriasis and psoriasiform lesions induced by TNF α antagonists: the experience of a tertiary care hospital from northern Spain. *Rheumatol Int*. 2012;32(12):3779-83.
200. Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, Korzenik JR. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(11-12):1318-27.
201. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM et al; Etanercept Psoriasis Study Group. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005;152(6):1304-12.
202. Besada E, Njålla RJ, Nossent JC. Imported case of visceral leishmaniasis presenting as pancytopenia in a Norwegian patient treated with methotrexate and etanercept for psoriasis arthritis. *Rheumatol Int*. 2012 Aug 12.
203. D'Angelo S, Cutro MS, Lubrano E, Leccese P, Mennillo GA, Ferrara N et al. Combination therapy with ciclosporin and etanercept in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):934-5.
204. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol*. 2008;158(6):1345-9.
205. Park KK, Wu JJ, Koo J. A randomized, 'head-to-head' pilot study comparing the effects of etanercept monotherapy vs. etanercept and narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy in obese psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(7):899-906.

206. Lebwohl MG, Kircik L, Callis Duffin K, Pariser D, Hooper M, Wenkert D et al. A randomized study to evaluate the efficacy and safety of adding topical therapy to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(3):385-92.
207. Batycka-Baran A, Flaig M, Molin S, Ruzicka T, Prinz JC. Etanercept-induced injection site reactions: potential pathomechanisms and clinical assessment. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(6):911-21.
208. de Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Aarden LA, Stapel SO, Peters MJ et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(4):531-5.
209. Jordan J, Bieber T, Wilsmann-Theis D. Adalimumab: safe and successful in severe pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(5):592-3.
210. Sopkovich JA, Anetakis Poulos G, Wong HK. Acrodermatitis continua of hallopeau successfully treated with adalimumab. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012;5(2):60-2.
211. Richetta AG, Maiani E, Carlomagno V, Carboni V, Mattozzi C, Giancristoforo S et al. Treatment of erythrodermic psoriasis in HCV+ patient with adalimumab. *Dermatol Ther.* 2009;22(Suppl 1):S16-8.
212. Al-Niaimi F. Adalimumab-induced lupus erythematosus. *Eur J Dermatol.* 2009;19(4):380.
213. Yawalkar N, Karlen S, Hunger R, Brand CU, Braathen LR. Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J Invest Dermatol.* 1998;111(6):1053-7.
214. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2005;201(2):233-40.
215. Millington GW, Levell NJ. Vitiligo: the historical curse of depigmentation. *Int J Dermatol.* 2007;46(9):990-5.
216. Kovacs SO. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38(5 Pt 1):647-66; quiz 667-8.

217. Taïeb A, Picardo M; VETF Members. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res.* 2007;20(1):27-35.
218. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol.* 2012;51(10):1206-12.
219. Lu T, Gao T, Wang A, Jin Y, Li Q, Li C. Vitiligo prevalence study in Shaanxi Province, China. *Int J Dermatol.* 2007;46(1):47-51.
220. Das SK, Majumder PP, Chakraborty R, Majumdar TK, Haldar B. Studies on vitiligo. I. Epidemiological profile in Calcutta, India. *Genet Epidemiol.* 1985;2(1):71-8.
221. Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, Thomsen K. Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark. *Arch Dermatol.* 1977;113(1):47-52.
222. Behl PN, Bhatia RK. 400 cases of vitiligo. A clinico-therapeutic analysis. *Indian J Dermatol.* 1972;17(2):51-6.
223. Shah H, Mehta A, Astik B. Clinical and sociodemographic study of vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(6):701.
224. Kyriakis KP, Palamaras I, Tsele E, Michailides C, Terzoudi S. Case detection rates of vitiligo by gender and age. *Int J Dermatol.* 2009;48(3):328-9.
225. Sun X, Xu A, Wei X, Ouyang J, Lu L, Chen M et al. Genetic epidemiology of vitiligo: a study of 815 probands and their families from south China. *Int J Dermatol.* 2006;45(10):1176-81.
226. Nath SK, Majumder PP, Nordlund JJ. Genetic epidemiology of vitiligo: multilocus recessivity cross-validated. *Am J Hum Genet.* 1994;55(5):981-90.
227. Alzolibani A. Genetic epidemiology and heritability of vitiligo in the Qassim region of Saudi Arabia. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2009;18(3):119-25.
228. Zhang Z, Xu SX, Zhang FY, Yin XY, Yang S, Xiao FL et al. The analysis of genetics and associated autoimmune diseases in Chinese vitiligo patients. *Arch Dermatol Res.* 2009;301(2):167-73.
229. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis,

- differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(3):473-91.
230. Tobin DJ, Swanson NN, Pittelkow MR, Peters EM, Schallreuter KU. Melanocytes are not absent in lesional skin of long duration vitiligo.
231. Zhang XJ, Chen JJ, Liu JB. The genetic concept of vitiligo. *J Dermatol Sci.* 2005;39(3):137-46.
232. Alkhateeb A, Stetler GL, Old W, Talbert J, Uhlhorn C, Taylor M et al. Mapping of an autoimmunity susceptibility locus (AIS1) to chromosome 1p31.3-p32.2. *Hum Mol Genet.* 2002;11(6):661-7.
233. Jin Y, Riccardi SL, Gowan K, Fain PR, Spritz RA. Fine-mapping of vitiligo susceptibility loci on chromosomes 7 and 9 and interactions with NLRP1 (NALP1). *J Invest Dermatol.* 2010;130(3):774-83.
234. Passeron T, Ortonne JP. Physiopathology and genetics of vitiligo. *J Autoimmun.* 2005;25 Suppl:63-8.
235. Schallreuter KU, Wood JM, Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1991;97(6):1081-5.
236. Schallreuter KU, Wood JM. Thioredoxin reductase - its role in epidermal redox status. *J Photochem Photobiol B.* 2001;64(2-3):179-84.
237. Schallreuter KU, Pittelkow MP. Defective calcium uptake in keratinocyte cell cultures from vitiliginous skin. *Arch Dermatol Res.* 1988;280(3):137-9.
238. Schallreuter-Wood KU, Pittelkow MR, Swanson NN. Defective calcium transport in vitiliginous melanocytes. *Arch Dermatol Res.* 1996;288(1):11-3.
239. Schallreuter KU, Gibbons NC, Zothner C, Abou Elloof MM, Wood JM. Hydrogen peroxide-mediated oxidative stress disrupts calcium binding on calmodulin: more evidence for oxidative stress in vitiligo. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;360(1):70-5.
240. Cucchi ML, Frattini P, Santagostino G, Orecchia G. Higher plasma catecholamine and metabolite levels in the early phase of nonsegmental vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2000;13(1):28-32.
241. Lerner AB. Vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1959 Feb;32(2, Part 2):285-310.
242. Moretti S, Spallanzani A, Amato L, Hautmann G, Gallerani I, Fabiani M et al. New insights into the pathogenesis of vitiligo: imbalance of epidermal cytokines

- at sites of lesions. *Pigment Cell Res.* 2002;15(2):87-92.
243. Cucchi ML, Frattini P, Santagostino G, Preda S, Orecchia G. Catecholamines increase in the urine of non-segmental vitiligo especially during its active phase. *Pigment Cell Res.* 2003;16(2):111-6.
244. Tu C, Zhao D, Lin X. Levels of neuropeptide-Y in the plasma and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J Dermatol Sci.* 2001;27(3):178-82.
245. Le Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RM, Bos JD, Westerhof W. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol.* 1993;2(4):145-53.
246. Gauthier Y, Cario Andre M, Taïeb A. A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res.* 2003;16(4):322-32.
247. Gauthier Y, Cario-Andre M, Lepreux S, Pain C, Taïeb A. Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. *Br J Dermatol.* 2003;148(1):95-101.
248. Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK. Tenascin is overexpressed in vitiligo lesional skin and inhibits melanocyte adhesion. *Br J Dermatol.* 1997;137(2):171-8.
249. Beazley WD, Gaze D, Panske A, Panzig E, Schallreuter KU. Serum selenium levels and blood glutathione peroxidase activities in vitiligo. *Br J Dermatol.* 1999;141(2):301-3.
250. Lee AY, Kim NH, Choi WI, Youm YH. Less keratinocyte-derived factors related to more keratinocyte apoptosis in depigmented than normally pigmented suction-blistered epidermis may cause passive melanocyte death in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2005;124(5):976-83.
251. Kitamura R, Tsukamoto K, Harada K, Shimizu A, Shimada S, Kobayashi T et al. Mechanisms underlying the dysfunction of melanocytes in vitiligo epidermis: role of SCF/KIT protein interactions and the downstream effector, MITF-M. *J Pathol.* 2004;202(4):463-75.
252. Grimes PE, Sevall JS, Vojdani A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(1):21-6.

253. Tsuboi H, Yonemoto K, Katsuoka K. Vitiligo with inflammatory raised borders with hepatitis C virus infection. *J Dermatol*. 2006;33(8):577-8.
254. Bernardini ML, Brandozzi G, Campanati A, Giangiacomini M, Offidani A. Bullous-vesicular variant of mycosis fungoides presenting as erythema annulare centrifugum: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(7):839-40.
255. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res*. 2003;16(3):208-14.
256. Rezaei N, Gavalas NG, Weetman AP, Kemp EH. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(7):865-76.
257. Farrokhi S, Hojjat-Farsangi M, Noohpishah MK, Tahmasbi R, Rezaei N. Assessment of the immune system in 55 Iranian patients with vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(6):706-11.
258. Kemp EH, Emhemad S, Akhtar S, Watson PF, Gawkrödger DJ, Weetman AP. Autoantibodies against tyrosine hydroxylase in patients with non-segmental (generalised) vitiligo. *Exp Dermatol*. 2011;20(1):35-40.
259. Naughton GK, Reggiardo D, Bystryń JC. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15(5 Pt 1):978-81.
260. Kroon MW, Helen Kemp E, Wind BS, Krebbers G, Bos JD, Gawkrödger DJ et al. Melanocyte antigen-specific antibodies cannot be used as markers for recent disease activity in patients with vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Sep;27(9):1172-5.
261. Cui J, Harning R, Henn M, Bystryń JC. Identification of pigment cell antigens defined by vitiligo antibodies. *J Invest Dermatol*. 1992;98(2):162-5.
262. Park YK, Kim NS, Hann SK, Im S. Identification of autoantibody to melanocytes and characterization of vitiligo antigen in vitiligo patients. *J Dermatol Sci*. 1996;11(2):111-20.
263. Rocha IM, Oliveira LJ, De Castro LC, de Araújo Pereira LI, Chaul A, Guerra JG et al. Recognition of melanoma cell antigens with antibodies present in sera from patients with vitiligo. *Int J Dermatol*. 2000;39(11):840-3.

264. Song YH, Connor E, Li Y, Zorovich B, Balducci P, Maclaren N. The role of tyrosinase in autoimmune vitiligo. *Lancet*. 1994;344(8929):1049-52.
265. Kemp EH, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP. Immunoprecipitation of melanogenic enzyme autoantigens with vitiligo sera: evidence for cross-reactive autoantibodies to tyrosinase and tyrosinase-related protein-2 (TRP-2). *Clin Exp Immunol*. 1997;109(3):495-500.
266. Kemp EH, Waterman EA, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP. Autoantibodies to tyrosinase-related protein-1 detected in the sera of vitiligo patients using a quantitative radiobinding assay. *Br J Dermatol*. 1998;139(5):798-805.
267. Hedstrand H, Ekwall O, Olsson MJ, Landgren E, Kemp EH, Weetman AP et al. The transcription factors SOX9 and SOX10 are vitiligo autoantigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Biol Chem*. 2001 21;276(38):35390-5.
268. Kemp EH, Waterman EA, Hawes BE, O'Neill K, Gottumukkala RV, Gawkrödger DJ et al. The melanin-concentrating hormone receptor 1, a novel target of autoantibody responses in vitiligo. *J Clin Invest*. 2002;109(7):923-30.
269. Norris DA, Kissinger RM, Naughton GM, Bystryn JC. Evidence for immunologic mechanisms in human vitiligo: patients' sera induce damage to human melanocytes in vitro by complement-mediated damage and antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Invest Dermatol*. 1988;90(6):783-9.
270. Li YL, Yu CL, Yu HS. IgG anti-melanocyte antibodies purified from patients with active vitiligo induce HLA-DR and intercellular adhesion molecule-1 expression and an increase in interleukin-8 release by melanocytes. *J Invest Dermatol*. 2000;115(6):969-73.
271. Hoogduijn MJ, Ancans J, Suzuki I, Estdale S, Thody AJ. Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;296(3):698-701.
272. Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK. Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol*. 1996;148(4):1219-28.

273. Lang KS, Caroli CC, Muhm A, Wernet D, Moris A, Schittek B et al. HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8(+) T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1. *J Invest Dermatol.* 2001;116(6):891-7.
274. Kroll TM, Bommasamy H, Boissy RE, Hernandez C, Nickoloff BJ, Mestril R et al. 4-Tertiary butyl phenol exposure sensitizes human melanocytes to dendritic cell-mediated killing: relevance to vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2005;124(4):798-806.
275. Caixia T, Hongwen F, Xiran L. Levels of soluble interleukin-2 receptor in the sera and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J Dermatol Sci.* 1999;21(1):59-62.
276. Khan R, Gupta S, Sharma A. Circulatory levels of T-cell cytokines (interleukin [IL]-2, IL-4, IL-17, and transforming growth factor- β) in patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(3):510-1.
277. Singh S, Singh U, Pandey SS. Serum concentration of IL-6, IL-2, TNF- α , and IFN γ in Vitiligo patients. *Indian J Dermatol.* 2012;57(1):12-4.
278. Yu HS, Chang KL, Yu CL, Li HF, Wu MT, Wu CS et al. Alterations in IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF-alpha, and IFN-gamma release by peripheral mononuclear cells in patients with active vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1997;108(4):527-9.
279. Halder RM, Chappell JL. Vitiligo update. *Semin Cutan Med Surg.* 2009 ;28(2):86-92.
280. Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Vitiligo: a review of the published work. *J Dermatol.* 2011;38(5):419-31.
281. Nordlund JJ, Lerner AB. Vitiligo. It is important. *Arch Dermatol.* 1982;118(1):5-8.
282. van Geel N, Speeckaert R, Melsens E, Toelle SP, Speeckaert M, De Schepper S et al. The distribution pattern of segmental vitiligo: clues for somatic mosaicism. *Br J Dermatol.* 2013;168(1):56-64.
283. Ezzedine K, Gauthier Y, Léauté-Labrèze C, Marquez S, Bouchtnei S, Jouary T et al. Segmental vitiligo associated with generalized vitiligo (mixed vitiligo): a retrospective case series of 19 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(5):965-71.

284. Ezzedine K, Diallo A, Léauté-Labrèze C, Sèneschal J, Prey S, Ballanger F et al. Halo naevi and leukotrichia are strong predictors of the passage to mixed vitiligo in a subgroup of segmental vitiligo. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):539-44.
285. Li Y, Xu A. Segmental vitiligo in children: a clinical epidemiologic study in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(8):1056-7.
286. Mazereeuw-Hautier J, Bezio S, Mahe E, Bodemer C, Eschard C, Viseux V et al; Groupe de Recherche Clinique en Dermatologie Pédiatrique (GRCDP). Segmental and nonsegmental childhood vitiligo has distinct clinical characteristics: a prospective observational study. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(6):945-9.
287. Park JH, Park SW, Lee DY, Lee JH, Yang JM. The effectiveness of early treatment in segmental vitiligo: retrospective study according to disease duration. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013;29(2):103-5.
288. Kanwar AJ, Parsad D, De D. Mucosal involvement in vitiligo: a comprehensive review of 241 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(11):1361-3.
289. Dave S, Thappa DM, Dsouza M. Clinical predictors of outcome in vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2002;68(6):323-5.
290. Hann SK, Kim YS, Yoo JH, Chun YS. Clinical and histopathologic characteristics of trichrome vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(4):589-96.
291. Zhang RZ, Zhu WY. Pentachrome vitiligo in a segmental pattern. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013;29(2):100-2.
292. Pagovich OE, Silverberg JI, Freilich E, Silverberg NB. Thyroid abnormalities in pediatric patients with vitiligo in New York City. *Cutis*. 2008;81(6):463-6.
293. Gey A, Diallo A, Seneschal J, Léauté-Labrèze C, Boralevi F, Jouary T et al. Autoimmune thyroid disease in vitiligo: multivariate analysis indicates intricate pathomechanisms. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):756-61.
294. Sedighe M, Gholamhossein G. Thyroid dysfunction and thyroid antibodies in Iranian patients with vitiligo. *Indian J Dermatol*. 2008;53(1):9-11.
295. Poojary SA. Vitiligo and associated autoimmune disorders: a retrospective hospital-based study in Mumbai, India. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39(6):356-61.

296. Akay BN, Bozkir M, Anadolu Y, Gullu S. Epidemiology of vitiligo, associated autoimmune diseases and audiological abnormalities: Ankara study of 80 patients in Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(10):1144-50.
297. Lee DY, Kim CR, Park JH, Lee JH. The incidence of leukotrichia in segmental vitiligo: implication of poor response to medical treatment. *Int J Dermatol*. 2011;50(8):925-7.
298. Percivalle S, Piccinno R, Caccialanza M. Concurrence of vitiligo and psoriasis: a simple coincidence? *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(1):90-1.
299. Inamadar AC, Sampagavi VV, Athanikar SB, Patil MN, Deshmukh NS. Vitiligo and psoriasis: coexistence with colocalization. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2001;67(4):214-5.
300. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ et al; Therapy Guidelines and Audit Subcommittee, British Association of Dermatologists; Clinical Standards Department, Royal College of Physicians of London; Cochrane Skin Group; Vitiligo Society. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol*. 2008 Nov;159(5):1051-76.
301. Kovarik CL, Spielvogel RL, Kantor GR. Pigmentary disorders of the skin. In Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B, editors. *Lever's Histopathology of the Skin*. 10th ed. 2008;27:689-699.
302. Groysman MV, Elston DM. Vitiligo Histologic Findings. Erişim:10.8.2013, <http://emedicine.medscape.com/article/1068962-workup#a0723>.
303. Panuncio AL, Vignale R. Ultrastructural studies in stable vitiligo. *Am J Dermatopathol*. 2003;25(1):16-20.
304. Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Dutrieux RP, Das PK. Presence or absence of melanocytes in vitiligo lesions: an immunohistochemical investigation. *J Invest Dermatol*. 1993;100(6):816-22.
305. Kim YC, Kim YJ, Kang HY, Sohn S, Lee ES. Histopathologic features in vitiligo. *Am J Dermatopathol*. 2008;30(2):112-6.
306. Njoo MD, Bossuyt PM, Westerhof W. Management of vitiligo. Results of a questionnaire among dermatologists in The Netherlands. *Int J Dermatol*. 1999;38(11):866-72.

307. Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo. Pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(3):167-81.
308. Mandel AS, Haberman HF, Pawlowski D, Goldstein E. Non PUVA nonsurgical therapies for vitiligo. *Clin Dermatol.* 1997;15(6):907-19.
309. Bleehen SS. The treatment of vitiligo with topical corticosteroids. Light and electronmicroscopic studies. *Br J Dermatol.* 1976;94(Supp 12):43-50.
310. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo treatment options: an evolving scenario. *J Dermatolog Treat.* 2006;17(5):262-75.
311. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol.* 1998;134(12):1532-40.
312. Shaffrali F, Gawkrödger D. Management of vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(8):575-9.
313. Kwon HB, Choi Y, Kim HJ, Lee AY. The therapeutic effects of a topical tretinoin and corticosteroid combination for vitiligo: a placebo-controlled, paired-comparison, left-right study. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(4):e63-7.
314. Kumaran MS, Kaur I, Kumar B. Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(3):269-73.
315. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L, Mulder PG, Glazenburg EJ. Left-right comparison study of the combination of fluticasone propionate and UV-A vs. either fluticasone propionate or UV-A alone for the long-term treatment of vitiligo. *Arch Dermatol.* 1999;135(9):1061-6.
316. Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U. Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol.* 2000;39(8):624-7.
317. Radakovic-Fijan S, Fürnsinn-Friedl AM, Hönigsmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(5):814-7.
318. Majid I, Masood Q, Hassan I, Khan D, Chisti M. Childhood vitiligo: response to methylprednisolone oral minipulse therapy and topical fluticasone combination. *Indian J Dermatol.* 2009;54(2):124-7.

319. Lee DY, Kim CR, Lee JH, Yang JM. Recent onset vitiligo treated with systemic corticosteroid and topical tacrolimus: Need for early treatment in vitiligo. *J Dermatol.* 2010;37(12):1057-9.
320. Skaehill PA. Tacrolimus in dermatologic disorders. *Ann Pharmacother.* 2001;35(5):582-8.
321. Grimes PE, Morris R, Avaniss-Aghajani E, Soriano T, Meraz M, Metzger A. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(1):52-61.
322. Novak N, Kwiek B, Bieber T. The mode of topical immunomodulators in the immunological network of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(2):160-4.
323. Kostovic K, Pasic A. New treatment modalities for vitiligo: focus on topical immunomodulators. *Drugs.* 2005;65(4):447-59.
324. Lotti T, Berti S, Moretti S. Vitiligo therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(17):2779-85.
325. Plettenberg H, Assmann T, Ruzicka T. Childhood vitiligo and tacrolimus: immunomodulating treatment for an autoimmune disease. *Arch Dermatol.* 2003;139(5):651-4.
326. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol.* 2003;139(5):581-5.
327. Nordal EJ, Guleng GE, Rønnevig JR. Treatment of vitiligo with narrowband-UVB (TL01) combined with tacrolimus ointment (0.1%) vs. placebo ointment, a randomized right/left double-blind comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(12):1440-3.
328. Hui-Lan Y, Xiao-Yan H, Jian-Yong F, Zong-Rong L. Combination of 308-nm excimer laser with topical pimecrolimus for the treatment of childhood vitiligo. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(3):354-6
329. Nordlund JJ, Abdel-Malek ZA, Boissy RE, Rheins LA. Pigment cell biology: an historical review. *J Invest Dermatol.* 1989;92(4 Suppl):53S-60S.

330. Birlea SA, Costin GE, Norris DA. Cellular and molecular mechanisms involved in the action of vitamin D analogs targeting vitiligo depigmentation. *Curr Drug Targets*. 2008;9(4):345-59.
331. Arca E, Taştan HB, Erbil AH, Sezer E, Koç E, Kurumlu Z. Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. *J Dermatol*. 2006;33(5):338-43.
332. Ada S, Sahin S, Boztepe G, Karaduman A, Kölemen F. No additional effect of topical calcipotriol on narrow-band UVB phototherapy in patients with generalized vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21(2):79-83.
333. Goktas EO, Aydin F, Senturk N, Canturk MT, Turanli AY. Combination of narrow band UVB and topical calcipotriol for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(5):553-7.
334. Pacifico A, Leone G. Photo(chemo)therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27(5):261-77.
335. Handa S, Pandhi R, Kaur I. Vitiligo: a retrospective comparative analysis of treatment modalities in 500 patients. *J Dermatol*. 2001;28(9):461-6.
336. Parsad D, Saini R, Verma N. Combination of PUVAsol and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology*. 1998;197(2):167-70.
337. Valkova S, Trashlieva M, Christova P. Treatment of vitiligo with local khellin and UVA: comparison with systemic PUVA. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(2):180-4.
338. Hofer A, Kerl H, Wolf P. Long-term results in the treatment of vitiligo with oral khellin plus UVA. *Eur J Dermatol*. 2001;11(3):225-9.
339. Roelandts R. Photo(chemo) therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2003;19(1):1-4.
340. Schallreuter KU, Chavan B, Rokos H, Hibberts N, Panske A, Wood JM. Decreased phenylalanine uptake and turnover in patients with vitiligo. *Mol Genet Metab*. 2005;86(Suppl 1):S27-33.
341. Cormane RH, Siddiqui AH, Westerhof W, Schutgens RB. Phenylalanine and UVA light for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol Res*. 1985;277(2):126-30.

342. Antoniou C, Schulpis H, Michas T, Katsambas A, Frajls N, Tsagaraki S et al. Vitiligo therapy with oral and topical phenylalanine with UVA exposure. *Int J Dermatol.* 1989;28(8):545-7.
343. Camacho F, Mazuecos J. Treatment of vitiligo with oral and topical phenylalanine: 6 years of experience. *Arch Dermatol.* 1999;135(2):216-7.
344. Pasricha JS, Khera V. Effect of prolonged treatment with levamisole on vitiligo with limited and slow-spreading disease. *Int J Dermatol.* 1994;33(8):584-7.
345. Agarwal S, Ramam M, Sharma VK, Khandpur S, Pal H, Pandey RM. A randomized placebo-controlled double-blind study of levamisole in the treatment of limited and slowly spreading vitiligo. *Br J Dermatol.* 2005;153(1):163-6.
346. Patel K I, Vora S N, Dave J N, Mukhopa. Comparative study of various drug regimens in vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1993;59:247-50
347. Schallreuter KU, Moore J, Wood JM, Beazley WD, Peters EM, Marles LK et al. Epidermal H(2)O(2) accumulation alters tetrahydrobiopterin (6BH4) recycling in vitiligo: identification of a general mechanism in regulation of all 6BH4-dependent processes?. *J Invest Dermatol.* 2001;116(1):167-74.
348. Schallreuter KU, Moore J, Behrens-Williams S, Panske A, Harari M. Rapid initiation of repigmentation in vitiligo with Dead Sea climatotherapy in combination with pseudocatalase (PC-KUS). *Int J Dermatol.* 2002;41(8):482-7.
349. Patel DC, Evans AV, Hawk JL. Topical pseudocatalase mousse and narrowband UVB phototherapy is not effective for vitiligo: an open, single-centre study. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27(8):641-4.
350. Bakis-Petsoglou S, Le Guay JL, Wittal R. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of pseudocatalase cream and narrowband ultraviolet B in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):910-7.
351. Ratnam AV, Sastry PB, Satyanarayana BV. Ascorbic acid and melanogenesis. *Br J Dermatol.* 1977;97(2):201-4.
352. Akyol M, Celik VK, Ozcelik S, Polat M, Marufihah M, Atalay A. The effects of vitamin E on the skin lipid peroxidation and the clinical improvement in vitiligo patients treated with PUVA. *Eur J Dermatol.* 2002;12(1):24-6.

353. Schallreuter KU, Rokos H. Vitix--a new treatment for vitiligo? *Int J Dermatol.* 2005;44(11):969-70.
354. Mohammad A. Vitiligo repigmentation with Anapsos (Polypodium leucotomos). *Int J Dermatol.* 1989;28(7):479.
355. Szczurko O, Shear N, Taddio A, Boon H. Ginkgo biloba for the treatment of vitiligo vulgaris: an open label pilot clinical trial. *BMC Complement Altern Med.* 2011;11:21.
356. Dell'Anna ML, Mastrofrancesco A, Sala R, Venturini M, Ottaviani M, Vidolin AP et al. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(6):631-6.
357. Szczurko O, Boon HS. A systematic review of natural health product treatment for vitiligo. *BMC Dermatol.* 2008;8:2.
358. Behl PN. Copper therapy in vitiligo-current status. *Asian Clin Dermatol,* 1994;1: 39–41.
359. El-mofty A, El-mofty AM, Abdelal H, El-hawary MF. Studies on the mode of action of psoralen derivatives. I. Their effect on copper and glutathione levels in blood and liver. *J Invest Dermatol.* 1959;32(6):645-9.
360. Sawicki J, Siddha S, Rosen C. Vitiligo and associated autoimmune disease: retrospective review of 300 patients. *J Cutan Med Surg.* 2012;16(4):261-6.
361. Park HH, Lee MH. Serum levels of vitamin B12 and folate in Korean patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(1):66-7.
362. Juhlin L, Olsson MJ. Improvement of vitiligo after oral treatment with vitamin B12 and folic acid and the importance of sun exposure. *Acta Derm Venereol.* 1997;77(6):460-2.
363. Montes LF, Diaz ML, Lajous J, Garcia NJ. Folic acid and vitamin B12 in vitiligo: a nutritional approach. *Cutis.* 1992;50(1):39-42.
364. Don P, Iuga A, Dacko A, Hardick K. Treatment of vitiligo with broadband ultraviolet B and vitamins. *Int J Dermatol.* 2006;45(1):63-5.
365. Yasar A, Gunduz K, Onur E, Calkan M. Serum homocysteine, vitamin B12, folic acid levels and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism in vitiligo. *Dis Markers.* 2012;33(2):85-9.

366. Bagherani N, Yaghoobi R, Omidian M. Hypothesis: zinc can be effective in treatment of vitiligo. *Indian J Dermatol.* 2011;56(5):480-4.
367. Schallreuter KU, Bahadoran P, Picardo M, Slominski A, Ellassiuty YE, Kemp EH et al. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else?. *Exp Dermatol.* 2008;17(2):139-40; discussion 141-60.
368. Khan R, Satyam A, Gupta S, Sharma VK, Sharma A. Circulatory levels of antioxidants and lipid peroxidation in Indian patients with generalized and localized vitiligo. *Arch Dermatol Res.* 2009;301(10):731-7.
369. Palumbo A, d'Ischia M, Misuraca G, Carratú L, Prota G Activation of mammalian tyrosinase by ferrous ions. *Biochim Biophys Acta.* 1990;1033(3):256-60.
370. Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Original article title: "Comparison of therapeutic efficacy of topical corticosteroid and oral zinc sulfate-topical corticosteroid combination in the treatment of vitiligo patients: a clinical trial". *BMC Dermatol.* 2011;11:7.
371. Shameer P, Prasad PV, Kaviarasan PK. Serum zinc level in vitiligo: a case control study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71(3):206-7.
372. Gonul M, Cakmak SK, Soylu S, Kilic A, Gul U. Serum vitamin B12, folate, ferritin and iron levels in Turkish patients with vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(4):448.
373. Njoo MD, Das PK, Bos JD, Westerhof W. Association of the Köbner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. *Arch Dermatol.* 1999;135(4):407-13.
374. Sauk JJ Jr, white JG, Witkop CJ Jr. Influence of prostaglandins E1, E2, and arachidonate on melanosomes in melanocytes and keratinocytes of anagen hair bulbs in vitro. *J Invest Dermatol.* 1975;64(5):332-7.
375. Namazi MR. Ultraviolet light exerts a major part of its therapeutic efficacy against vitiligo by production of prostaglandin E2. *Dermatology.* 2008;217(2):149.
376. Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kumar B. Topical prostaglandin analog (PGE2) in vitiligo--a preliminary study. *Int J Dermatol.* 2002;41(12):942-5.

377. Kapoor R, Phiske MM, Jerajani HR. Evaluation of safety and efficacy of topical prostaglandin E2 in treatment of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2009;160(4):861-3.
378. Pal P, Mallick S, Mandal SK, Das M, Dutta AK, Datta PK et al. A human placental extract: in vivo and in vitro assessments of its melanocyte growth and pigment-inducing activities. *Int J Dermatol.* 2002;41(11):760-7.
379. Mandal SK, Mullick S, Datta PK. Mitogenic and melanogenic activity of human placental protein/peptides on melanoma cells. *Curr Sci.* 2000;1552–1556.
380. Zhao D, Li Y, Wang P, Zhou M, Guan C, Wei X et al. Melagenine modulates proliferation and differentiation of melanoblasts. *Int J Mol Med.* 2008;22(2):193-7.
381. Xu AE, Wei XD. Topical melagenine for repigmentation in twenty-two child patients with vitiligo on the scalp. *Chin Med J.* 2004;117(2):199-201.
382. Turanlı AY. Vitiligo Tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009;2(1):27-38.
383. Hariharan V, Klarquist J, Reust MJ, Koshoffer A, McKee MD, Boissy RE et al. Monobenzyl ether of hydroquinone and 4-tertiary butyl phenol activate markedly different physiological responses in melanocytes: relevance to skin depigmentation. *J Invest Dermatol.* 2010;130(1):211-20.
384. Njoo MD, Vodegel RM, Westerhof W. Depigmentation therapy in vitiligo universalis with topical 4-methoxyphenol and the Q-switched ruby laser. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(5 Pt 1):760-9.
385. Mosher DB, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Monobenzylether of hydroquinone. A retrospective study of treatment of 18 vitiligo patients and a review of the literature. *Br J Dermatol.* 1977;97(6):669-79.
386. Rao J, Fitzpatrick RE. Use of the Q-switched 755-nm alexandrite laser to treat recalcitrant pigment after depigmentation therapy for vitiligo. *Dermatol Surg.* 2004;30(7):1043-5.
387. Westerhof W, Boersma B. The minigrafting test for vitiligo: detection of stable lesions for melanocyte transplantation. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(6):1061-2.
388. Mukhtar M, Singh S, Shukla VK, Pandey SS. Surgical pearl: suction syringe for epidermal grafting. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(4):638-9.

389. Hasegawa T, Suga Y, Ikejima A, Muramatsu S, Mizuno Y, Tsuchihashi H et al. Suction blister grafting with CO(2) laser resurfacing of the graft recipient site for vitiligo. *J Dermatol.* 2007;34(7):490-2.
390. Gupta S, Kumar B. Epidermal grafting in vitiligo: influence of age, site of lesion, and type of disease on outcome. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(1):99-104.
391. Maleki M, Banihashemi M, Sanjari V. Efficacy of suction blister epidermal graft without phototherapy for locally stable and resistant vitiligo. *Indian J Dermatol.* 2012;57(4):282-4.
392. van Geel N, Ongenaes K, Naeyaert JM. Surgical techniques for vitiligo: a review. *Dermatology.* 2001;202(2):162-6.
393. Sarkar R, Mehta SD, Kanwar AJ. Repigmentation after autologous miniature punch grafting in segmental vitiligo in North Indian patients. *J Dermatol.* 2001;28(10):540-6.
394. Malakar S, Dhar S. Treatment of stable and recalcitrant vitiligo by autologous miniature punch grafting: a prospective study of 1,000 patients. *Dermatology.* 1999;198(2):133-9.
395. Kato H, Furuhashi T, Ito E, Kaneko N, Nakamura M, Watanabe S et al. Efficacy of 1-mm minigrafts in treating vitiligo depends on patient age, disease site and vitiligo subtype. *J Dermatol.* 2011;38(12):1140-5.
396. Gauthier Y, Surleve-Bazeille JE. Autologous grafting with noncultured melanocytes: a simplified method for treatment of depigmented lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(2 Pt 1):191-4.
397. Mulekar SV. Melanocyte-keratinocyte cell transplantation for stable vitiligo. *Int J Dermatol.* 2003;42(2):132-6.
398. Gauthier Y, Benzekri L. Non-cultured epidermal suspension in vitiligo: from laboratory to clinic. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(1):59-63.
399. Agrawal K, Agrawal A. Vitiligo: repigmentation with dermabrasion and thin split-thickness skin graft. *Dermatol Surg.* 1995;21(4):295-300.
400. Guerra L, Capurro S, Melchi F, Primavera G, Bondanza S, Cancedda R et al. Treatment of "stable" vitiligo by Timedsurgery and transplantation of cultured epidermal autografts. *Arch Dermatol.* 2000;136(11):1380-9.

401. Chen YF, Yang PY, Hu DN, Kuo FS, Hung CS, Hung CM. Treatment of vitiligo by transplantation of cultured pure melanocyte suspension: analysis of 120 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(1):68-74.
402. Yao L, Zhong SX, Hu DN, Guo JW, Li SS, Xie XL et al. Repigmentation of leukotrichia in vitiligo with transplantation of cultured autologous melanocytes. *Int J Dermatol*. 2013 Apr 4.
403. Cui J, Shen LY, Wang GC. Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo. *J Invest Dermatol*. 1991;97(3):410-6.
404. Na GY, Seo SK, Choi SK. Single hair grafting for the treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(4):580-4.
405. Garg G, Thami GP. Micropigmentation: tattooing for medical purposes. *Dermatol Surg*. 2005;31(8 Pt 1):928-31.
406. Halder RM, Pham HN, Breadon JY, Johnson BA. Micropigmentation for the treatment of vitiligo. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989;15(10):1092-8.
407. Singh AK, Karki D. Micropigmentation: tattooing for the treatment of lip vitiligo. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(6):988-91.
408. Ongenaes K, Dierckxsens L, Brochez L, van Geel N, Naeyaert JM. Quality of life and stigmatization profile in a cohort of vitiligo patients and effect of the use of camouflage. *Dermatology*. 2005;210(4):279-85.
409. Kaliyadan F, Kumar A. Camouflage for patients with vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(1):8-15.
410. Westmore MG. Camouflage and makeup preparations. *Clin Dermatol*. 2001;19(4):406-12.
411. Rajatanavin N, Suwanachote S, Kulkollakarn S. Dihydroxyacetone: a safe camouflaging option in vitiligo. *Int J Dermatol*. 2008;47(4):402-6
412. Papadopoulos L, Bor R, Legg C. Coping with the disfiguring effects of vitiligo: a preliminary investigation into the effects of cognitive-behavioural therapy. *Br J Med Psychol*. 1999;72(Pt 3):385-96.
413. Osman AM, Elkordufani Y, Abdullah MA. The psychological impact of vitiligo in adult Sudanese patients. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)*. 2009;12(4):284-6.
414. Laddha NC, Dwivedi M, Begum R. Increased Tumor Necrosis Factor (TNF)- α and its promoter polymorphisms correlate with disease progression and higher

- susceptibility towards vitiligo. *PLoS One*. 2012;7(12):e52298.
415. Simón JA, Burgos-Vargas R. Vitiligo improvement in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Dermatology*. 2008;216(3):234-5.
 416. Wakkee M, Assen YJ, Thio HB, Neumann HA. Repigmentation of vitiligo during efalizumab. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(2 Suppl 1):57-8.
 417. Song X, Xu A, Pan W, Wallin B, Kivlin R, Lu S et al. Minocycline protects melanocytes against H₂O₂-induced cell death via JNK and p38 MAPK pathways. *Int J Mol Med*. 2008;22(1):9-16.
 418. Parsad D, Kanwar A. Oral minocycline in the treatment of vitiligo--a preliminary study. *Dermatol Ther*. 2010;23(3):305-7.
 419. Radmanesh M, Saedi K. The efficacy of combined PUVA and low-dose azathioprine for early and enhanced repigmentation in vitiligo patients. *J Dermatolog Treat*. 2006;17(3):151-3.
 420. Dogra S, Kumar B. Repigmentation in vitiligo universalis: role of melanocyte density, disease duration, and melanocytic reservoir *Dermatol Online J*. 2005;11(3):30.
 421. İlknur T. Psoriyazis Tedavisinde Fototerapi ve Fotokemoterapi. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*. 2012;5(3):43–50.
 422. Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011 ;64(5):936-49.
 423. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(1):114-35.
 424. Köster W, Wiskemann A. Phototherapy with UV-B in vitiligo. *Z Hautkr*. 1990;65(11):1022-4, 1029.
 425. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol*. 1997;133(12):1525-8.
 426. Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM. The development of guidelines for the treatment of vitiligo. Clinical Epidemiology Unit of the Istituto Dermatologico dell'Immacolata-Istituto di Recupero e Cura a Carattere Scientifico

- (IDI-IRCCS) and the Archives of Dermatology. *Arch Dermatol.* 1999;135(12):1514-21.
427. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M et al. Efficacy of psoralen UV-A therapy vs. narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(Suppl 3):11-21.
428. Honigsmann H, Schwarz T. Ultraviolet therapy. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rappini RP, editors. *Dermatology.* 2nd ed, 2008;20:2053–2069.
429. Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol.* 1999;140(6):995-1009.
430. Hirobe T. Role of keratinocyte-derived factors involved in regulating the proliferation and differentiation of mammalian epidermal melanocytes. *Pigment Cell Res.* 2005;18(1):2-12.
431. Dawe RS, Wainwright NJ, Cameron H, Ferguson J. Narrow-band (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis: three times or five times weekly treatment? *Br J Dermatol.* 1998;138(5):833-9.
432. Boztepe G, Karaduman A, Sahin S, Hayran M, Kölemen F. The effect of maintenance narrow-band ultraviolet B therapy on the duration of remission for psoriasis: a prospective randomized clinical trial. *Int J Dermatol.* 2006;45(3):245-50.
433. Hönlsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(4):343-50.
434. Gibbs NK, Traynor NJ, MacKie RM, Campbell I, Johnson BE, Ferguson J. The phototumorigenic potential of broad-band (270-350 nm) and narrow-band (311-313 nm) phototherapy sources cannot be predicted by their edematogenic potential in hairless mouse skin. *J Invest Dermatol.* 1995;104(3):359-63.
435. Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol.* 2008;159(4):931-5.
436. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol*

- Venereol. 2012;26(Suppl 3):22-31
437. Studniberg HM, Weller P. PUVA, UVB, psoriasis, and nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29(6):1013-22.
 438. Diffey BL. Factors affecting the choice of a ceiling on the number of exposures with TL01 ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol.* 2003;149(2):428-30.
 439. Pugashetti R, Koo J. Phototherapy in pediatric patients: choosing the appropriate treatment option. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29(2):115-20.
 440. Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(2 Pt 1):245-53.
 441. Lebwohl M, Martinez J, Weber P, DeLuca R. Effects of topical preparations on the erythemogenicity of UVB: implications for psoriasis phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(3):469-71.
 442. Meola T Jr, Soter NA, Lim HW. Are topical corticosteroids useful adjunctive therapy for the treatment of psoriasis with ultraviolet radiation? A review of the literature. *Arch Dermatol.* 1991;127(11):1708-13.
 443. Carrozza P, Häusermann P, Nestle FO, Burg G, Böni R. Clinical efficacy of narrow-band UVB (311 nm) combined with dithranol in psoriasis. An open pilot study. *Dermatology.* 2000;200(1):35-9.
 444. Noborio R, Kobayashi K, Shintani Y, Morita A. Comparison of the efficacy of calcipotriol and maxacalcitol in combination with narrow-band ultraviolet B therapy for the treatment of psoriasis vulgaris. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2006;22(5):262-4.
 445. Koo JY, Lowe NJ, Lew-Kaya DA, Vasilopoulos AI, Lue JC, Sefton J et al. Tazarotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(5 Pt 1):821-8.
 446. Lebwohl M, Drake L, Menter A, Koo J, Gottlieb AB, Zanolli M et al. Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(4):544-53.
 447. Paul BS, Momtaz K, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Combined methotrexate-ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1982;7(6):758-62.

448. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet*. 2001;358(9287):1042-5.
449. Lucas A, Belinchón I, Pérez-Crespo M, Mataix J, Betlloch I. Successful response to narrow-band UVB in a patient undergoing concomitant treatment with adalimumab for psoriasis. *Australas J Dermatol*. 2008;49(3):173-4.
450. Bayoumi W, Fontas E, Sillard L, Le Duff F, Ortonne JP, Bahadoran P et al. Effect of a preceding laser dermabrasion on the outcome of combined therapy with narrowband ultravioletB and potent topical steroids for treating nonsegmental vitiligo in resistant localizations. *Br J Dermatol*. 2012;166(1):208-11.
451. Esfandiarpour I, Ekhlasi A, Farajzadeh S, Shamsadini S. The efficacy of pimecrolimus 1% cream plus narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Dermatolog Treat*. 2009;20(1):14-8.
452. Imokawa G, Miyagishi M, Yada Y. Endothelin-1 as a new melanogen: coordinated expression of its gene and the tyrosinase gene in UVB-exposed human epidermis. *J Invest Dermatol*. 1995;105(1):32-7.
453. Park KK, Murase JE, Koo J. Long-term prognosis of vitiligo patients on narrowband UVB phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(2):326-7.
454. Kanwar AJ, Dogra S, Parsad D, Kumar B. Narrow-band UVB for the treatment of vitiligo: an emerging effective and well-tolerated therapy. *Int J Dermatol*. 2005;44(1):57-60.
455. Kanwar AJ, Dogra S. Narrow-band UVB for the treatment of generalized vitiligo in children. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30(4):332-6.
456. Chen GY, Hsu MM, Tai HK, Chou TC, Tseng CL, Chang HY et al. Narrow-band UVB treatment of vitiligo in Chinese. *J Dermatol*. 2005;32(10):793-800.
457. Sapam R, Agrawal S, Dhali TK. Systemic PUVAs. Narrowband UVB in the treatment of vitiligo: a randomized controlled study. *Int J Dermatol*. 2012;51(9):1107-15.
458. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JL. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs Narrowband-UV-B therapy. *Arch Dermatol*. 2007;143(5):578-84.

459. Slaper H, Schothorst AA, van der Leun JC. Risk evaluation of UVB therapy for psoriasis: comparison of calculated risk for UVB therapy and observed risk in PUVA-treated patients. *Photodermatol.* 1986;3(5):271-83.
460. Kunisada M, Kumimoto H, Ishizaki K, Sakumi K, Nakabeppu Y, Nishigori C. Narrow-band UVB induces more carcinogenic skin tumors than broad-band UVB through the formation of cyclobutane pyrimidine dimer. *J Invest Dermatol.* 2007;127(12):2865-71.
461. Parsad D, Kanwar AJ, Kumar B. Psoralen-ultraviolet A vs. narrow-band ultraviolet B phototherapy for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(2):175-7.
462. Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, De D. Comparison of systemic PUVA and NB-UVB in the treatment of vitiligo: an open prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(5):638-42.
463. Sitek JC, Loeb M, Ronnevig JR. NarrowbandUVB therapy for vitiligo: does the repigmentation last? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Aug;21(7):891-6.
464. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ, Stefanaki C, Katsambas AD. Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(2):274-8.
465. 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(6 Pt 1):893-900.
466. Fetil E, Ilknur T, Altiner D, Ozkan S, Güneş AT. Effects of calcipotriol cream and ointment, clobetasol cream and ointment and tretinoin cream on the erythemogenicity of UVB. *J Dermatol.* 2005;32(11):868-74.
467. Asztalos ML, Heller MM, Lee ES, Koo J. The impact of emollients on phototherapy: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):817-24.
468. Brands S, Brakman M, Bos JD, de Rie MA. No additional effect of calcipotriol ointment on low-dose narrow-band UVB phototherapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(6):991-5.
469. Hecker D, Worsley J, Yueh G, Kuroda K, Lebwohl M. Interactions between tazarotene and ultraviolet light. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(6):927-30.

470. Bagel J. LCD plus NB-UVB reduces time to improvement of psoriasis vs. NB-UVB alone. *J Drugs Dermatol.* 2009;8(4):351-7.
471. Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2 Suppl):S78-86.
472. Ortonne JP, MacDonald DM, Micoud A, Thivolet J. PUVA-induced repigmentation of vitiligo: a histochemical (split-DOPA) and ultrastructural study. *Br J Dermatol.* 1979;101(1):1-12.
473. Kao CH, Yu HS. Comparison of the effect of 8-methoxypsoralen (8-MOP) plus UVA (PUVA) on human melanocytes in vitiligo vulgaris and in vitro. *J Invest Dermatol.* 1992;98(5):734-40.
474. Wu CS, Lan CC, Wang LF, Chen GS, Wu CS, Yu HS. Effects of psoralen plus ultraviolet A irradiation on cultured epidermal cells in vitro and patients with vitiligo in vivo. *Br J Dermatol.* 2007;156(1):122-9.
475. Cooper EJ, Herd RM, Priestley GC, Hunter JA. A comparison of bathwater and oral delivery of 8-methoxypsoralen in PUVA therapy for plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(2):111-4.
476. Menter MA, See JA, Amend WJ, Ellis CN, Krueger GG, Lebwohl M et al. Proceedings of the Psoriasis Combination and Rotation Therapy Conference. Deer Valley, Utah, Oct. 7-9, 1994. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(2 Pt 1):315-21.
477. Hanke CW, Steck WD, Roenigk HH Jr. Combination therapy for psoriasis. Psoralens plus long-wave ultraviolet radiation with betamethasone valerate. *Arch Dermatol.* 1979;115(9):1074-7.
478. Torras H, Aliaga A, López-Estebarez JL, Hernández I, Gardeazabal J, Quintanilla E et al. A combination therapy of calcipotriol cream and PUVA reduces the UVA dose and improves the response of psoriasis vulgaris. *J Dermatolog Treat.* 2004;15(2):98-103.
479. Tzaneva S, Hönigsmann H, Tanew A, Seeber A. A comparison of psoralen plus ultraviolet A (PUVA) monotherapy, tacalcitol plus PUVA and tazarotene plus PUVA in patients with chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2002;147(4):748-53.

480. Grundmann-Kollmann M, Ludwig R, Zollner TM, Ochsendorf F, Thaci D, Boehncke WH et al. Narrowband UVB and cream psoralen-UVA combination therapy for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(5):734-9.
481. Trott J, Gerber W, Hammes S, Ockenfels HM. The effectiveness of PUVA treatment in severe psoriasis is significantly increased by additional UV 308-nm excimer laser sessions. *Eur J Dermatol.* 2008;18(1):55-60.
482. Ermis O, Alpsyoy E, Cetin L, Yilmaz E. Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study. *Br J Dermatol.* 2001;145(3):472-5.
483. Lee Y, Seo YJ, Lee JH, Park JK. High-dose prednisolone and psoralen ultraviolet A combination therapy in 36 patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(5):499-501.
484. Malanos D, Stern RS. Psoralen plus ultraviolet A does not increase the risk of cataracts: a 25-year prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(2):231-7.
485. Hannuksela A, Pukkala E, Hannuksela M, Karvonen J. Cancer incidence among Finnish patients with psoriasis treated with trioxsalen bath PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(5 Pt 1):685-9.
486. Stern RS, Bagheri S, Nichols K; PUVA Follow Up Study. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(1):33-9.
487. Pasić A, Ceović R, Lipozencić J, Husar K, Susić SM, Skerlev M et al. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2003;20(1):71-7.
488. Freeman K, Warin AP. Deterioration of liver function during PUVA therapy. *Photodermatol.* 1984;1(3):147-8.
489. Henseler T, Wolff K, Hönigsmann H, Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centres. *Lancet.* 1981;1(8225):853-7.
490. Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol.* 1977;68(6):328-35.
491. Collins P, Wainwright NJ, Amorim I, Lakshmiopathi T, Ferguson J. 8-MOP PUVA for psoriasis: a comparison of a minimal phototoxic dose-based regimen

- with a skin-type approach. *Br J Dermatol.* 1996;135(2):248-54.
492. Matz H. Phototherapy for psoriasis: what to choose and how to use: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(1):73-80.
493. Tahir R, Mujtaba G. Comparison of Psoralen ultraviolet A (PUVA) photochemotherapy plus topical corticosteroids with PUVA plus bland emollients in the treatment of psoriasis. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2005;17(1):34-6.
494. Petzelbauer P, Hönigsmann H, Langer K, Anegg B, Strohal R, Tanew A et al. Cyclosporin A in combination with photochemotherapy (PUVA) in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1990;123(5):641-7.
495. Halder RM, Young CM. New and emerging therapies for vitiligo. *Dermatol Clin.* 2000;18(1):79-89.
496. Kwok YK, Anstey AV, Hawk JL. Psoralen photochemotherapy (PUVA) is only moderately effective in widespread vitiligo: a 10-year retrospective study. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27(2):104-10.
497. Asawanonda P, Chingchai A, Torranin P. Targeted UV-B phototherapy for plaque-type psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005;141(12):1542-6.
498. Mudigonda T, Dabade TS, Feldman SR. A review of targeted ultraviolet B phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Apr;66(4):664-72.
499. Gerber W, Arheilger B, Ha TA, Hermann J, Ockenfels HM. Ultraviolet B 308-nm excimer laser treatment of psoriasis: a new phototherapeutic approach. *Br J Dermatol.* 2003;149(6):1250-8.
500. Feldman SR. Remissions of psoriasis with excimer laser treatment. *J Drugs Dermatol.* 2002;1(1):13-4.
501. Han L, Somani AK, Huang Q, Fang X, Jin Y, Xiang LH et al. Evaluation of 308-nm monochromatic excimer light in the treatment of psoriasis vulgaris and palmoplantar psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2008;24(5):231-6.
502. Aubin F, Vigan M, Puzenat E, Blanc D, Drobacheff C, Deprez P et al. Evaluation of a novel 308-nm monochromatic excimer light delivery system in dermatology: a pilot study in different chronic localized dermatoses. *Br J Dermatol.* 2005;152(1):99-103.

503. Lapidoth M, Adatto M, David M. Targeted UVB phototherapy for psoriasis: a preliminary study. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(6):642-5.
504. Asawanonda P, Amornpinyokeit N, Nimnuan C. Topical 8-methoxypsoralen enhances the therapeutic results of targeted narrowband ultraviolet B phototherapy for plaque-type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(1):50-5.
505. Kemény L, Csoma Z, Bagdi E, Banham AH, Krenács L, Koreck A. Targeted phototherapy of plaque-type psoriasis using ultraviolet B-light-emitting diodes. *Br J Dermatol*. 2010;163(1):167-73.
506. Ozkan I, Köse O, Ozmen I, Arca E. Efficacy and safety of non-laser, targeted UVB phototherapy alone and in combination with psoralen gel or calcipotriol ointment in the treatment of localized, chronic, plaque-type psoriasis. *Int J Dermatol*. 2012;51(5):609-13.
507. Toll A, Vélez-González M, Gallardo F, Gilaberte M, Pujol RM. Treatment of localized persistent plaque psoriasis with incoherent narrowband ultraviolet B phototherapy. *J Dermatolog Treat*. 2005;16(3):165-8.
508. Nishida E, Furuhashi T, Kato H, Kaneko N, Shintani Y, Morita A. Successful treatment of psoriasis vulgaris with targeted narrow-band ultraviolet B therapy using a new flat-type fluorescent lamp. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27(5):248-50.
509. Amornpinyokeit N, Asawanonda P. 8-Methoxypsoralen cream plus targeted narrowband ultraviolet B for psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006;22(6):285-9.

510. Akar A, Tunca M, Koc E, Kurumlu Z. Broadband targeted UVB phototherapy for localized vitiligo: a retrospective study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2009;25(3):161-3.
511. Lee DY, Kim CR, Lee JH. Targeted phototherapy in combination with drug therapy for segmental vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27(2):108-10.
512. Asawanonda P, Charoenlap M, Korkij W. Treatment of localized vitiligo with targeted broadband UVB phototherapy: a pilot study. *Photodermatol*

- Photoimmunol Photomed. 2006;22(3):133-6.
513. Asawanonda P, Kijluakiat J, Korkij W, Sindhupak W. Targeted broadband ultraviolet B phototherapy produces similar responses to targeted narrowband ultraviolet B phototherapy for vitiligo: a randomized, double-blind study. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(4):376-81.
514. Rivard J, Hexsel C, Owen M, Strickland FM, Lim HW, Hamzavi I. Photoadaptation of vitiliginous skin to targeted ultraviolet B phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23(6):258-60.
515. Lotti T, Buggiani G, Troiano M, Assad GB, Delescluse J, De Giorgi V et al. Targeted and combination treatments for vitiligo. Comparative evaluation of different current modalities in 458 subjects. *Dermatol Ther*. 2008;21(Suppl 1):S20-6.
516. Sekar CS, Srinivas CR. Minimal erythema dose to targeted phototherapy in vitiligo patients in Indian skin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(2):268.
517. Ozawa M, Ferenczi K, Kikuchi T, Cardinale I, Austin LM, Coven TR et al. 312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med*. 1999;189(4):711-8.
518. Krueger JG, Wolfe JT, Nabeya RT, Vallat VP, Gilleaudeau P, Heftler NS et al. Successful ultraviolet B treatment of psoriasis is accompanied by a reversal of keratinocyte pathology and by selective depletion of intraepidermal T cells. *J Exp Med*. 1995;182(6):2057-68.
519. Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. *Arch Dermatol*. 2004;140(6):677-83.
520. Grimes PE. Advances in the treatment of vitiligo: Targeted phototherapy. *Cosm Dermatology*. 2003;16:18-22.
521. Altobelli E, Petrocelli R, Marziliano C, Fagnoli MC, Maccarone M, Chimenti S et al. Family history of psoriasis and age at disease onset in Italian patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2007;156(6):1400-1.
522. Zoabi A, Ziv M, Rozenman D, Lovoshitski R. Prevalence of thyroid abnormalities among psoriatic patients. *Harefuah*. 2012;151(10):566-9, 605-6.

523. Hsu LN, Armstrong AW. Psoriasis and autoimmune disorders: a review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):1076-9.
524. Gul U, Gonul M, Kaya I, Aslan E. Autoimmune thyroid disorders in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2009;19(3):221-3.
525. Kanada KN, Schupp CW, Armstrong AW. Association between psoriasis and viral infections in the United States: focusing on hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 May 7.
526. Madanagobalane S, Anandan S. The increased prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in psoriatic patients: a study from South India. *Australas J Dermatol.* 2012;53(3):190-7.
527. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009;51(4):778-86.
528. Li X, Ampleford EJ, Howard TD, Moore WC, Torgerson DG, Li H et al. Genome-wide association studies of asthma indicate opposite immunopathogenesis direction from autoimmune diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):861-8.
529. Kirkham BW, Kavanaugh A, Reich K. IL-17A: A Unique Pathway in Immune-Mediated Diseases: Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Rheumatoid Arthritis. *Immunology.* 2013 Jul 2.
530. Sun H, Xia Y, Wang L, Wang Y, Chang X. PSORS1C1 may be involved in rheumatoid arthritis. *Immunol Lett.* 2013;153(1-2):9-14.
531. Al-Mutairi N, Al-Haddad A. Targeted phototherapy using 308 nm Xecl monochromatic excimer laser for psoriasis at difficult to treat sites. *Lasers Med Sci.* 2013;28(4):1119-24.
532. Radtke MA, Langenbruch AK, Schäfer I, Herberger K, Reich K, Augustin M. Nail psoriasis as a severity indicator: results from the PsoReal study. *Patient Relat Outcome Meas.* 2011;2:1-6.
533. Amerio P, Di Rollo D, Carbone A, Auriemma M, Marra ME, De Remigis P et al. Polyglandular autoimmune diseases in a dermatological clinical setting: vitiligo-associated autoimmune diseases. *Eur J Dermatol.* 2010;20(3):354-8.
534. Liu JB, Li M, Yang S, Gui JP, Wang HY, Du WH et al. Clinical profiles of

- vitiligo in China: an analysis of 3742 patients. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30(4):327-31.
535. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2008 Jul-Aug;26(4):380-6.
536. Hudson-Peacock MJ, Diffey BL, Farr PM. Photoprotective action of emollients in ultraviolet therapy of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1994;130(3):361-5.
537. Otman SG, Edwards C, Pearse AD, Gambles BJ, Anstey AV. Modulation of ultraviolet (UV) transmission by emollients: relevance to narrowband UVB phototherapy and psoralen plus UVA photochemotherapy. *Br J Dermatol*. 2006;154(5):963-8.
538. Leroy D, Domp Martin A, Deschamps P. Increased penetration of epidermis by high intensity ultraviolet rays following the application of vaseline oil. *Photodermatol*. 1986;3(1):51-2.
539. Hoffmann K, Kaspar K, Gambichler T, Altmeyer P. Change in ultraviolet (UV) transmission following the application of vaseline to non-irradiated and UVB-exposed split skin. *Br J Dermatol*. 2000;143(3):532-8.
540. Farr PM, Diffey BL, Steele MC. A preliminary study on the in vivo transmission of light through psoriatic plaques. *Photodermatol*. 1984;1(2):87-90.
541. Jain VK, Bansal A, Aggarwal K, Jain K. Enhanced response of childhood psoriasis to narrow-band UV-B phototherapy with preirradiation use of mineral oil. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(5):559-64
542. Penven K, Leroy D, Verneuil L, Faguer K, Domp Martin A. Evaluation of vaseline oil applied prior to UVB TL01 phototherapy in the treatment of psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21(3):138-41.
543. Schleider NR, Moskowitz RS, Cort DH, Horwitz SN, Frost P. Effects of emollients on ultraviolet-radiation-induced erythema of the skin. *Arch Dermatol*. 1979;115(10):1188-91.
544. Coelho JD, Ferreira A. Letter: Association of targeted intense pulse light system UVA1-UVB and fluticasone in the treatment of vitiligo: Prospective study of 10 patients. *Dermatol Online J*. 2010;16(3):15.
545. Alghamdi KM, Kumar A, Taïeb A, Ezzedine K. Assessment methods for the evaluation of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(12):1463-71.

546. Eleftheriadou V, Thomas KS, Whitton ME, Batchelor JM, Ravenscroft JC. Which outcomes should we measure in vitiligo? Results of a systematic review and a survey among patients and clinicians on outcomes in vitiligo trials. *Br J Dermatol.* 2012;167(4):804-14.

EKLER

Ek 1. Psoriasis hasta kartı

Yaş:

Cinsiyet:

Hastalık süresi:

Daha önce aldığı tedaviler:

Özgeçmiş:

İlaç:

Soygeçmiş:

Atopi, allerji hx:

Eklem tutulumu:

Tırnak tutulumu:

Lezyonların yerleşim yerleri:

Lezyonların boyutları+dijital fotoğraf

-başlangıç:

-12. hafta:

-24. hafta:

-36. hafta:

-50. hafta

Lokal PŞİ: eritem deskuamasyon endurasyon

-başlangıç:

-36. seans:

-50. Seans:

Ek 2. Vitiligo Hasta Kartı

Yaş:

Cinsiyet:

Hastalık süresi:

Daha önce aldığı tedaviler:

Özgeçmiş(otoimmün hastalık):

İlaç:

Soygeçmiş:

Atopi, allerjik hastalık:

Lezyonların yerleşim yerleri:

Vitiligo tipi: 1)lokalize: mukozal/fokal/segmental

2)jeneralize: akrofasiyal/vulgaris/mikst

3)universal:

Vitiligo tipi: segmental/nonsegmental

Lezyonların boyutları+dijital fotoğraf

-başlangıç:

-12. hafta:

-24. hafta:

-36. hafta:

-50. hafta

VASİ:

-başlangıç:

-36. seans

-50. seans

Ek 3. Lokal Psoriyazis Şiddet İndeksi (PŞİ) Hesaplanması

SKOR: 0-4 arasında

0: yok

1: hafif (mild)

2: orta (moderate)

3: şiddetli (severe)

4: çok şiddetli (very severe)

Eritem, deskuamasyon ve endurasyon, tek tek skorlanacak, hesaplanan her bir skor toplanıp total skor oluşturulup, 3 ayda bir değerlendirme yapılacak.

Referans: *Kemény L, Csoma Z, Bagdi E, Banham AH, Krenács L, Koreck A. Targeted phototherapy of plaque-type psoriasis using ultraviolet B-light-emitting diodes. Br J Dermatol. 2010 Jul;163(1):167-73.*

Ek 4. Vitiligo Alan Skorlama İndeksi (VASİ) Hesaplanması

Vücut 5 bölgeye ayrılır,

- 1)el
- 2)ayak
- 3)üst ekstremitte (el hariç)
- 4)gövde
- 5)alt ekstremitte (ayak hariç)

Not: Aksiller ve ingüinal bölgeler üst ve alt ekstremitte içinde, kalça ise alt ekstremitte içinde dahil edilmiştir.

Avuç içi ve el parmak iç yüzü dahil; tüm vücut yüzey alanının %1 'i olarak kabul edilmiştir.

Hastanın her bir lezyonu için %1'e göre yüzde hesaplanır.

Her bir lezyon için ;

$VASI = YÜZDE * REZİDÜEL DEPİGMENTASYON$

Daha sonra tüm lezyonlara ait VASİ ler toplanır, total VASİ hesaplanır.

Ör: Üst kolda 2 adet %2'lik depigmente lezyon var;

1) Tedavi başında 1. lezyon için $VASI = \%100 * 2 = 2$

(tedavi başında her iki lezyon da %100 depigmente)

2) Tedavi başında 2 lezyon için $VASI = \%100 * 2 = 2$

Tedavi başında total VASİ:4

1) 3 haftada 1. lezyon için $VASI = \%75 * 2 = 1.5$

2) 3. haftada 2. Lezyon için $VASI: \%90 * 2 = 1.8$

3. haftada total VASI: 3.3

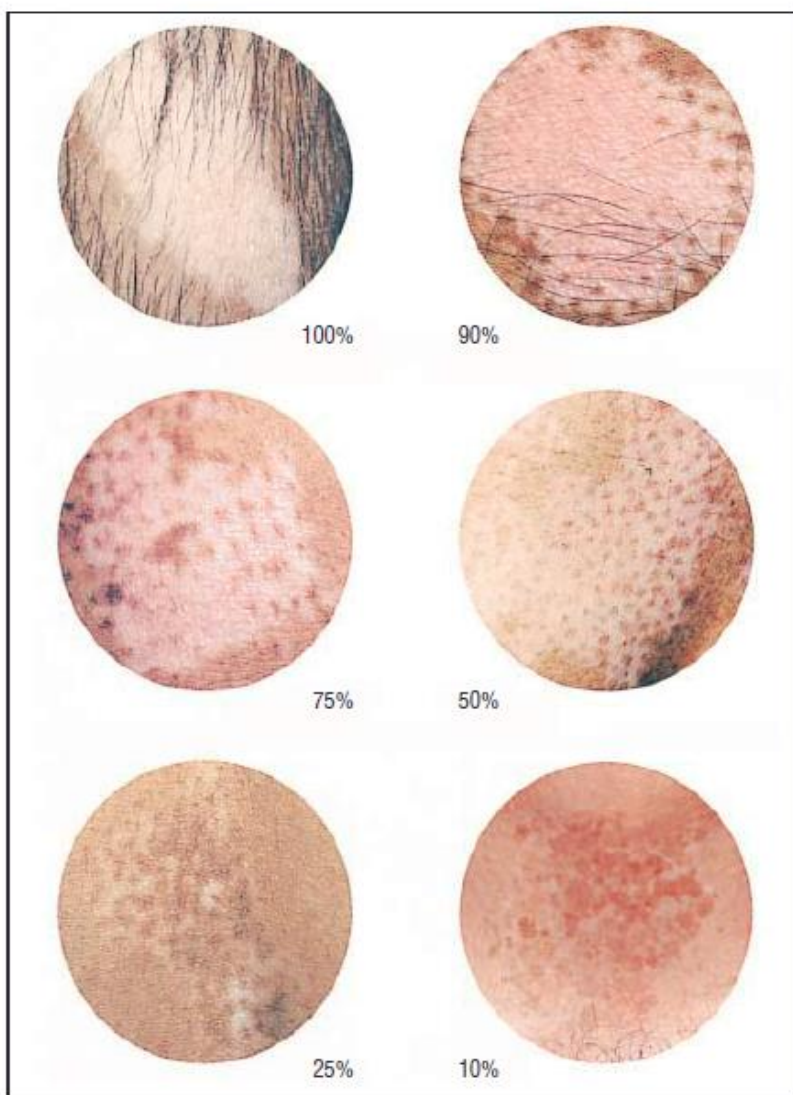


Figure 1. Standardized assessments for estimating the degree of pigmentation to derive the Vitiligo Area Scoring Index. At 100% depigmentation, no pigment is present; at 90%, specks of pigment are present; at 75%, the depigmented area exceeds the pigmented area; at 50%, the depigmented and pigmented areas are equal; at 25%, the pigmented area exceeds the depigmented area; and at 10%, only specks of depigmentation are present.

Referans: *Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. Arch Dermatol. 2004 Jun;140(6):677-83.*

Ek 5. Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu

(Hekimin Açıklaması)

Vitiligo ve psoriyazis hastalıklarıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi“Vitiligo ve psoriyazisde mikrofototerapi tedavisinin etkililiğini araştıran prospektif klinik çalışma” dır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Psoriyazis nedeni bilinmeyen vücutta her yeri tutabilen kırmızı zeminde beyaz kabuklanmalar şeklinde giden giden bir deri hastalığıdır. Hastalığın tedavisinde nemlendirici krem ve losyonlar, kortizonlu pomadlar, vitamin D içeren pomadlar, katran içeren ürünler, ışık tedavileri, A vitamini tabletleri ve bazı güçlü ilaç tedavileri (metotreksat, siklosporin, biyolojik ajanlar) kullanılmaktadır. Vitiligo ise nedeni bilinmeyen derinin beyazlaşması ile giden, vücudun her yerini tutabilen bir deri hastalığıdır. Vitiligonun tedavisinde güneş koruyucu kremler, kortizonlu pomadlar, bağışıklık sistemini düzenleyen maddeler içeren kremler, ışık tedavileri, cerrahi tedaviler kullanılabilir.

Siz de psoriyazis veya vitiligo tanılarıyla takip ediliyorsunuz, bu tanılarla size tedaviler önerilmesine ve bu tedavileri düzenli kullanmanıza rağmen henüz hastalığınızda belirgin düzelme elde edilemedi, düzelme sonrasında lezyonlarınız yeniden ortaya çıktı ya da daha önce herhangi bir tedavi almayıp sınırlı sayıda lezyonlara sahipsiniz. Sizin Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı’nda gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Neslihan Çınar ve/veya Prof. Dr. Gül Erkin Özaygen tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için her seferinde belli sürelerle, deri lezyonlarının izlendiği alana haftada 3 kez olmak üzere mikrofototerapi tedavisi uygulanacaktır. Uygulama Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı Fototerapi Ünitesi’nde bulunan mikrofototerapi cihazı ile yapılacaktır. 15 vitiligo ve 15 psoriyazis hastası üzerinde yapılacak bu çalışma sırasında tedaviden faydanın değerlendirilmesi amacıyla tedavi başlangıcı ve tedavi sırasında 4, 8 ve 12. haftalarda lezyonlar fotoğraflanacak ve lezyon boyutları kaydedilecektir. Tedavi süresi toplam 3 aydır. Tedavi başında ve tedavi süresince 3 ayda bir psoriyazis hasta grubunda ‘lokal psoriyazis şiddet indeksi’, vitiligo hasta grubunda tedavi başında ve 3 ayda bir ‘vitiligo alan skorlama indeksi’ hesaplanacaktır.

Tedavi süresinde alınan kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak, araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi hasta kimlikleri açıklanmayacaktır.

Bu çalışmaya katıldığınızda mikrofototerapi uygulaması sırasında; uygulama yapılan bölgede kızarıklık, şişlik, yanık, içi su dolu kabarcık, kuruluk, kaşıntı ve nadiren iz kalması gibi, çoğu geçici özellikte, yan etkiler gözlenebilmektedir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığımız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde hiçbir ceza, yaptırıma maruz kalmadan veya hiçbir hakkınızı kaybetmeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Çalışmadan ayrıldığımız takdirde doktorunuz tarafından size uygun başka bir tedavi yöntemi önerilecektir. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Neslihan Çınar tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek, gönüllü) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum.

Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim*) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; günün herhangi bir saatinde, Dr. Neslihan Çınar'ı 305 1704-06 (iş) veya 0535 670 30 41 (cep) no'lu telefonlardan ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili sözlü ve yazılı açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu konuda yapılan daveti hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı (denek, gönüllü)

Adı, soyadı:

Tel:

Adres:

İmza:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Tel:

Adres:

İmza:

Katılımcı ile görüşen sorumlu hekim

Adı, soyadı:

Tel:

Adres:

İmza:

Ek 6. Çalışmada uyguladığımız tedavi protokolü**Psoriasis hasta grubu:**

Başlangıç doz: 300 mJ/cm²

Başlangıç süre: 10 sn

Eritem olana kadar her seansta süre artışı:2 sn

Hafif/orta şiddette eritem: devam; şiddetli eritem/bül: stop, bir sonraki seans geçmediyse süre 2 sn azaltıldı, geçtiyse aynen devam

Tedavi sonrası katı vazelin, tedaviden hemen önce yıkama

Vitiligo hasta grubu:

Başlangıç doz:150 mJ/cm²

Başlangıç süre: 5 sn

Eritem olana kadar her seansta süre artışı:1 sn

Hafif/orta şiddette eritem: devam; şiddetli eritem/bül: stop, bir sonraki seans geçmediyse süre 1 sn azaltıldı, geçtiyse aynen devam

Ek 7. Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar Formu

244

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Vitiligo ve Psoriyazisde Mikrofototerapi Tedavisinin Etkililiğini Araştıran Prospektif Klinik Çalışma”			
	VARSA ARAŞTIRMA PROTOKOL/PLAN KODU	----			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Gül Erkin ÖZAYGEN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Deri ve Zührevi Hastalıklar			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı 06100 Sıhhiye-Altındağ / Ankara			
	DESTEKLEYİCİ	----			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	----			
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Gözlemsel tıbbi cihaz araştırması			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Gözlemsel tıbbi cihaz araştırması			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>


HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	08.10.2012	01	<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce	<input type="checkbox"/> Diğer
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	08.10.2012	01	<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce	<input type="checkbox"/> Diğer
	OLGU RAPOR FORMU	---	---	<input type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce	<input type="checkbox"/> Diğer
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	---	---	<input type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce	<input type="checkbox"/> Diğer
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>	-			
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	-			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	08.10.2012			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	-			
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>	-			
	ILAN	<input type="checkbox"/>	-			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	-			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	-			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	-			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>	-				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 06-03	Tarih: 22.11.2012				
	<p>Üniversitemiz Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr. Gül Erkin ÖZAYGEN'in sorumlu araştırmacısı olduğu, Dr. Neslihan ÇINAR'ın uzmanlık tezi olan "Vitiligo ve Psoriasisde Mikrofototerapi Tedavisinin Etkinliğini Araştıran Prospektif Klinik Çalışma" ya ait proje önerisi; araştırmanın gerekeç, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş uygun bulunmuştur.</p> <p>19 Ağustos 2011 tarih ve 28030 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren "Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik" gereğince dosyanın "Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu"na sunulması gerekmektedir.</p>					

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr. HAKAN S. ORER						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi		Katılım*	İmza
Prof. Dr. Hakan S. Orer, Başkan	Farmakoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Hakan Orer</i>
Prof. Dr. Zafer Çehreli, Başkan Yrd	Pedodonti	Hacettepe Ü. Dişhek. F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Zafer Çehreli</i>
Doç Dr. Mutlu Hayran, Raportör	Epidemiyoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Mutlu Hayran</i>
Prof. Dr. Osman Abbasoğlu	Gen. Cerrahi	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLI
Prof. Dr. Nurten Akarsu	Tıbbi Genetik	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Nurten Akarsu</i>
Av. Ç. Ziya Akçağlayan	Hukuk	Emekli (sivil üye)	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Ç. Ziya Akçağlayan</i>
Prof. Dr. Nuket Örnek Buken	Tıp Tarihi ve Etik	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Nuket Örnek Buken</i>
Prof. Dr. Türkan Eldem	Far. Bioteknoloji	Hacettepe Ü. Eze. F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Türkan Eldem</i>
Doç. Dr. Erdem Karabulut	Biyostatistik	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Erdem Karabulut</i>
Prof. Dr. Ayşe Küçükdeveci	Fizik Tedavi ve Reh.	Ankara Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Ayşe Küçükdeveci</i>
Av. Meltem Onurlu	Hukuk	Hacettepe Ü. Hukuk Müşavirliği	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Meltem Onurlu</i>
Prof. Dr. Nilgün Saynalp	İç Hst. Hematoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Nilgün Saynalp</i>
Prof. Dr. Alev Türker	İç Hst. Onkoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Alev Türker</i>
Prof. Dr. Mehmet Uğur	Biyofizik	Ankara Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLI
Prof. Dr. Murat Yurdakök	Çocuk Hst. Neonatoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Murat Yurdakök</i>

* Toplantıda Bulunma

Ek 8. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İzin Formu

 <p>Sağlık Bakanlığı T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu</p>	<p>T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu</p>	<p>Giden Evrak Servisi Giden Evrak No: 9334 Giden Evrak Tarihi: 24.01.2013 Güvenlik Kodu: 815480 İşlem Takip No: 806637</p>
<p>Sayı : 71146310-511-06 [2012-AC-CE-47] Konu : Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması</p>		
<p>Prof. Dr. Gül Erkin ÖZAYGEN (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilimdalı) Sıhhiye Altındağ / ANKARA</p>		
<p>İlgi: 30.08.2012 tarih ve bila sayılı kurumumuz 19.12.2012 tarih ve 806637 e-takip numaralı yazımız</p>		
<p>Sorumlu araştırmacısı olduğunuz aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 19.8.2011 tarihli ve 28030 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik ve 7.6.2011 tarihli ve 27957 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Tıbbi Cihaz Yönetmeliği gereğince incelenmiş olup araştırmaya ait aşağıdaki belgeler uygun bulunarak araştırmanın Kurumumuz evrak giriş tarih 19.12.2012 tarihli 806637 e-takip sayılı yazı ekindeki Uzmanlık Tezleri ve/veya Akademik Amaçlı Yapılacak Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Başvuru Formu’nda belirtilen merkezde başlaması uygun bulunmuştur.</p>		
Araştırmanın adı	:	Vitiligo ve psoriyazisde Mikrofototerapi Tedavisinin Etkinliğini Araştıran Prospektif Klinik Çalışma
Koordinatör merkez	:	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilimdalı
Koordinatör / Sorumlu araştırmacı	:	Prof. Dr. Gül Erkin ÖZAYGEN
Protokol tarihi / versiyon no	:	08.10.2012 01
Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu tarihi / versiyon no	:	08.10.2012 01
Olgu rapor formu tarihi / versiyon no	:
Araştırma broşürü tarihi / versiyon no	:
<ul style="list-style-type: none"> - Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi, - Araştırmada kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması, - Araştırma ürünü ithal edilecek ise Bakanlığımıza müracaat edilmesi, - İleride yapılması gerekebilecek analizler için şahit numune olarak araştırma ürününden uygun miktar ve koşullarda saklanması, - Araştırma sonunda artan araştırma ürününün imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması ve imha ile ilgili tutanakların tarafımıza gönderilmesi, - Araştırmanın başlamaması, iptali veya sonlandırılması halinde tarafımıza bilgi verilmesi, - Araştırmanın Helsinki Bildirgesi'nin son metni, İyi Klinik Uygulamalar İlkeleri ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi, - Araştırma süresince ortaya çıkan advers olayların/etkilerin tarafımıza bildirilmesi, 		
<p>Söğütözü Mah. 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA Tel: (0312) 218 30 97 Faks: (0312) 218 30 59 Elektronik Ağ: www.iegim.gov.tr</p>		<p>Ayrıntılı bilgi için: F.TOPUZ</p>



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

- Araştırma ürünü ücreti ve onunla ilgili olarak yapılacak test, laboratuvar v.b. hizmetler ile ilgili, varsa karşılaştırma ürününün ücreti ve onunla ilgili olarak yapılacak test, laboratuvar v.b. hizmetlerle ilgili hiçbir ücretin kamuya ait fon ve bütçelere veya özel sağlık sigortalarına fatura edilmemesi,
- Araştırmaya ait yıllık bildirim formunun düzenli olarak Bakanlığımıza gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ercan ŞİMŞEK
Kurum Başkanı a.
Kurum Başkan Yardımcısı

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır.
<https://e-islemler.iegm.gov.tr/eimza/elmzakontrol.aspx> adresinden kontrol edilebilir.
Güvenli Elektronik İmzalı Aslı İle Aynıdır

Söğütözü Mah. 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA Ayrıntılı bilgi için: F.TOPUZ
Tel: (0312) 218 30 97 Faks: (0312) 218 30 59 Elektronik Ağ: www.iegm.gov.tr