



T.C.  
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR  
ANABİLİM DALI

**PSORİASİSLİ HASTALARDA SERUM  
25 HİDROKSİVİTAMİN D İLE HASTALIK  
ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZLEM ÖZCANOĞLU

DANIŞMAN

PROF. DR. NESLİHAN ŞENDUR

**AYDIN-2018**

T.C.  
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR  
ANABİLİM DALI

**PSORİASİSLİ HASTALARDA SERUM  
25 HİDROKSİVİTAMİN D İLE HASTALIK  
ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZLEM ÖZCANOĞLU

DANIŞMAN

PROF. DR. NESLİHAN ŞENDUR

**AYDIN-2018**

Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar  
Projeleri tarafından TPF-16023 no'lu proje ile desteklenmiştir.

## TEŞEKKÜR

Gerek uzmanlık eğitimim, gerekse tez çalışmam süresince her türlü ilgi, destek ve yardımlarını gösteren değerli tez danışmanım Prof. Dr Neslihan Şendur'a ve asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz ve değerli hocalarım Prof. Dr Ekin Şavk'a, Prof. Dr. F. Göksun Karaman'a, Prof. Dr Meltem Uslu'ya, Prof. Dr Kübra Eren Bozdağ'a ve Dr. Öğr. Üyesi Münevver Güven'e,

Berber çalışmaktan keyif aldığım, güzel dostlukları ile hep hatırlayacağım çalışma arkadaşlarım Dr. Gizem Yağcıoğlu'na, Dr. Ahmet Erdal Topan'a, Dr. Cansu Şahin'e, Dr. Hilal Topyıldız'a, Dr. Fatma Nalbant'a ve Dr. Selin Işık'a ve bana huzurlu bir çalışma ortamı sunan kliniğimiz hemşire ve personellerine,

Tez süresince destek ve katkılarını esirgemeyen Biyokimya Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Aslıhan Karul'a, Biyoistatistik Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. İmran Kurt Ömürlü'ye,

Tanıştığım günden beri bana destek olan ve tez boyunca karşılaştığım sorunlarda benden yardımını esirgemeyen sevgili eşim Dr. Yiğit Özcanoglu'na ve canım kızım Doğa'ya,

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve desteklerini her daim hissettiğim canım anneme, abime ve uzaklardan beni gururla izlediğini bildiğim canım babama,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Özlem Özcanoglu

Kasım 2018, Aydın

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	IV
EKLER DİZİNİ.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2. 1. Psoriasis .....	3
2. 1. 1. Psoriasis Tanımı .....	3
2. 1. 2. Tarihçe .....	3
2. 1. 3. Epidemiyoloji .....	3
2. 1. 4. Etyoloji .....	4
2. 1. 4. 1. Genetik Yatkınlık .....	4
2. 1. 4. 2. Tetikleyici Faktörler .....	5
2. 1. 5. Patogenez .....	6
2. 1. 6. Klinik .....	7
2. 1. 6. 1. Kronik Plak Psoriasis (Psoriasis Vulgaris) .....	7
2. 1. 6. 2. Guttat Psoriasis .....	10
2. 1. 4. 1. Püstüler Psoriasis .....	10
2. 1. 4. 2. Eritrodermik Psoriasis .....	11
2. 1. 4. 1. Psoriatik Artrit .....	11
2. 1. 7. Histopatoloji.....	12
2. 1. 8. Laboratuvar Bulguları .....	13
2. 1. 9. Tanı .....	13
2. 1. 10. Ayırıcı Tanı .....	14
2. 1. 11. Klinik Seyir ve Prognoz .....	14
2. 1. 12. İlişkili Hastalıklar .....	15
2. 1. 13. Tedavi.....	16
2. 1. 13. 1. Klinik Skorlama .....	16
2. 1. 13. 2. Topikal Tedavi .....	17
2. 1. 13. 3. Fototerapi .....	20
2. 1. 13. 4. Sistemik Tedavi .....	22

2. 2. D Vitamini .....	27
2. 2. 1. Tarihçe .....	27
2. 2. 2. D Vitamini Yapısı ve Sentezi .....	28
2. 2. 3. D Vitamini Fonksiyonu .....	30
2. 2. 4. D Vitamini Eksikliği .....	30
2. 2. 5. Vitamin D Bağlayıcı Protein .....	32
2. 2. 6. Vitamin D ve Psoriasis .....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	37
3. 1. Araştırmanın Tipi .....	37
3. 2. Örneklerin Toplanması ve Yapılan Ölçümler .....	38
3. 3. Çalışmada Kullanılan Ölçekler .....	38
3. 3. 1. Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) .....	38
3. 3. 2. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) .....	39
3. 3. 3. Fitzpatrick Deri Tipi Sınıflaması .....	39
3. 4. İstatiksel Analiz .....	39
4. BULGULAR .....	40
4. 1. Demografik Veriler .....	40
4. 2. D vitamini ve DBP verileri .....	44
4. 3. Hastalık Şiddeti ile Biyokimyasal ve Klinik Parametrelerin İlişkisi .....	47
4. 4. D vitamini, DBP ile Yaş, VKİ, PAŞİ, Deri Fototipi, CRP, PTH ve Hastalık Süresi Arasındaki İlişki .....	51
5. TARTIŞMA .....	53
5. 1. Demografik Veriler ve Klinik Değerlendirme .....	53
5. 2. Psoriasis ve D Vitamini .....	59
5. 3. D Vitamini ve DBP .....	65
6. SONUÇ .....	69
7. ÖZET .....	70
8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY) .....	72
9. KAYNAKLAR .....	74
10. EKLER .....	93
10. 1. Ek-1: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu .....	93
11. 2. Ek-2: Veri Takip Formu .....	97

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

**TH 1:** T helper 1

**IFN:** İnterferon

**IL:** İnterlökin

**TNF:** Tümör nekrozis factor

**T reg:** T regülatuvar

**TH 2:** T helper 2

**25-(OH)D3:** 25 hidroksivitamin D

**GM-CSF:** Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör

**NK:** Natura killer

**HLA:** Human lökosit antijen

**PSORS:** Psoriasis sorumlu gen ailesi

**UV:** Ultraviyole

**VDR:** Vitamin D reseptörü

**1,25(OH)2D3:** 1,25 dihidroksivitamin D

**ASH:** Antijen sunucu hücre

**DH:** Dendritik hücre

**PAŞİ:** Psoriasis alan şiddet indeksi

**NAPSİ:** Nail psoriasis severity index

**CRP:** C reaktif protein

**Ig:** İmmünglobulin

**LSK:** Liken simpleks kronikus

**PRP:** Pitriyasis rubra pilaris

**PLEVA:** Pitriyazis likenoides et varioliformis akuta

**DNA:** Deoksiribonükleik asit

**VYA:** Vücut yüzey alanı

**DYKİ:** Dermatoloji yaşam kalite indeksi

**PUVA:** Psoralen ultraviyole A

**DbUVB:** Dar bant ultraviyole B

**SHK:** Skuamöz hücreli karsinom

**BHK:** Bazal hücreli karsinom

**Re-UVB:** Retinoid-ultraviyole B  
**Fc:** Fragment crystallizable  
**TH 17:** T helper 17  
**7-DHC:** 7-dehidrokolesterol  
**DBP:** D vitamin bağlayıcı protein  
**CYP:** Sitokrom p450 enzim sistemi  
**Ca:** Kalsiyum  
**ALP:** Alkalen fosfataz  
**FGF:** Fibroblast growth factor  
**PTH:** Parathormon  
**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri  
**DİK:** Dissemine intravasküler koagülasyon  
**MAF:** Makrofaj aktive edici faktör  
**K:** Keratin  
**MHC:** Majör histocompatibility  
**LL-37:** Katelisidin  
**OR:** Odds ratio  
**NFκB:** Nuklear Factor Kappa Light Chain-enhancer of Activated B Cell  
**JAK-Stat:** Janus kinaz-Stat  
**MAPk:** Mitojen ile aktive olan kinaz  
**CD-40L:** Cluster of differentiation-40 ligand  
**TACE:** TNF-alfa dönüştürücü enzim  
**mRNA:** Mesajcı ribonükleik asit

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b>	Olgu ve Kontrol Grubunun Cinsiyet, Yaş, VKİ, Sigara, Alkol, Ailede Psoriasis Öyküsü, Deri Fototipi ve Eğitim Durumu Dağılımı .....	42
<b>Tablo 2.</b>	Grupların Güneşte Kalma Süresi ve Güneş Koruyucu Kullanımının Dağılımı .....	44
<b>Tablo 3.</b>	Hasta ve Kontrol Grubunda CRP, PTH, Ca, P, ALP, D vitamini ve DBP Değerlerinin Karşılaştırması .....	45
<b>Tablo 4.</b>	Kadın ve Erkek Cinsiyete Göre D Vitamini ve DBP Değerlerinin Karşılaştırması .....	46
<b>Tablo 5.</b>	Hasta ve Kontrol grubunda Kadın ve Erkeklerde D Vitamini ve DBP Değerlerinin Karşılaştırması .....	46
<b>Tablo 6.</b>	Katılımcılarda Giyim Özelliklerine Göre D vitamini ve DBP Karşılaştırması .....	47
<b>Tablo 7.</b>	PAŞİ ile Biyokimyasal Parametrelerin (PTH, Ca, P, ALP ve CRP) İlişkisi.....	48
<b>Tablo 8.</b>	PAŞİ ile Klinik parametrelerin (VKİ, hastalık süresi, eğitim durumu, güneşte kalma süresi) Korelasyon İlişkisi .....	48
<b>Tablo 9.</b>	PAŞİ Skoru ile Klinik Parametrelerin (Cinsiyet, Alkol Kullanımı Sigara Kullanımı, Ailede Psoriasis Öyküsü, Güneş Koruyucu Kullanımı Deri Fototipi, Kadınlarda Giyim Özelliği, Eklem Tutulumu Ve Tırnak Tutulumu) İlişkisi .....	50
<b>Tablo 10.</b>	D vitamini ve DBP ile Yaş, VKİ, PAŞİ, Deri fototipi, CRP, PTH ve Hastalık süresi Arasındaki İlişki .....	52



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1:</b>	D Vitamini Sentezi.....	28
<b>Şekil 2:</b>	Aktif D vitamininin fonksiyonları ve eksikliğindeki patolojiler.....	31
<b>Şekil 3:</b>	VDBP'nin farklı fizyolojik fonksiyonlarına genel bakış: D vitamini metabolitlerinin bağlanması, aktinin uzaklaştırılması, yağ asitlerinin bağlanması, nötrofil kemotaksisi, T hücre yanıtı artışı ve vitamin D bağlayıcı protein-makrofaj aktivasyon faktörünün (DBP-MAF) kemik katabolizması etkisi.....	34

## **EKLER DİZİNİ**

**Ek 1:** Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

**Ek 2:** Veri Takip Formu



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis doğal ve kazanılmış immün sistemin rol oynadığı kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. İnflamatuvar yanıtta en önemli yol yardımcı T (TH1) hücrelerinin sitokin yolaklarıdır. Psoriatik plaklarda TH1 sitokinleri [interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), interlökin-2 (IL-2), IL-12 ve tumor nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ )] hakimdir. Psoriasis patogenezinde kabul edilen, bilinmeyen bir uyarının kutanöz antijen sunan dendritik hücreleri aktive ettiği ve antijen sunan bu hücreler aracılığıyla, yardımcı T hücreleri ile inflamatuvar sitokin yolaklarının aktivasyonudur. Bu kaskatların aktivasyonu sonucu endotel hücreleri ve nötrofiller aktive olur, kemokin ve büyüme faktörleri salgı ve sonuç keratinosit proliferasyonudur (1).

Vitamin D'nin, doğal immün sistem fonksiyonlarını artırıp kazanılmış immün yanıtı düzenleyerek immünmodülatör etkisi olduğuna dair kanıtlar vardır. Keratinositlerden katelisin üretimini indükleyerek inflamatuvar TH1 yanıtını baskılamak, anti-inflamatuvar yardımcı T hücre (TH2) yolağını indükler. B hücre apoptozisini artırarak B hücre matürasyonunu inhibe eder ve dendritik hücre uyarısıyla T regülatuar (Treg) hücrelerin üretimini artırır (2,3).

Birçok araştırmada vitamin D'nin immunmodülatör etkisi olduğu gösterilmiştir. Vitamin D eksikliğinin psoriasisin de içinde bulunduğu otoimmün hastalıklarda önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (3,4).

Serum 25 hidroksivitamin D [25-(OH)D<sub>3</sub>] seviyesi, karaciğerdeki adipoz doku kaynaklıdır; diyet ve güneş ışığı kaynaklı D vitamininin vücuttaki total seviyesinin en iyi göstergesidir.

Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin multipl skleroz, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve Crohn hastalığı patogenezinde rolü olduğunu öne sürülmüştür. Geniş serili gözlemsel çalışmalarda düşük serum 25-(OH)D<sub>3</sub> vitamin seviyesi ile diyabetes mellitus, metabolik sendrom ve kardiyovasküler mortalite artışı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Psoriasis patogenezinde D vitamini eksikliği anti-proliferatif, anti-inflamatuvar ve anti-angiogenik aktivitenin kaybı ile birçok yolak üzerinden etkilidir (5-7).

D vitamini IL-2 ve IL-6 üretimini inhibe eder, IFN- $\gamma$  ve GM-CSF (granulosit makrofaj-koloni stimulan faktör) transkripsiyonunu bloke eder ve sitotoksik T hücre ile NK (natural killer) hücre aktivasyonunu engeller. Birçok çalışma sağlıklı bireylerle psoriasisli hastaların periferik kanlarında D vitamini çalışılmış ve psoriasis hastalarında daha düşük

olduğu gösterilmesine rağmen hastalık Şiddeti ile ilişkisini gosteren çalışmalar az sayıda olup, sonuçları tartiŐmalıdır (8-10).

Çalışmamızda psoriasisli hastalarda serum 25-(OH)D3 vitamini düzeyi ile hastalık Şiddeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. PSORİASİS**

#### **2.1.1 Tanım**

Psoriasis deri, saçlı deri ve tırnakların, kronik, inflamatuvar ve proliferatif bir hastalıdır (1). Klinik olarak belirgin sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş parlak, sedefi beyaz renkli skuamlarla karakterizedir. Skuamların renginden dolayı halk arasında sedef hastalığı olarak da anılmaktadır (11).

Her iki cinsi eşit sıklıkta etkileyen ve doğumdan itibaren her yaşta görülebilen hastalık, genellikle genç erişkin dönemde başlar, alevlenme ve remisyonlarla kronik bir seyir izler (12,13).

#### **2.1.2 Tarihçe**

Psoriasis, eski çağlardan beri bilinen hastalıklardan biridir ve psoriasis ile ilgili ilk tanımlamalar Hipokrat ve Celsus tarafından yapılmıştır, ancak hastalık için özgül bir terim kullanılmamıştır. Hipokrat, psoriasis olarak tanımlanabilecek durumlar için 'psora' ve 'lepra' terimlerini kullanmıştır. R. Willian, 1798'te psoriasis ve leprayı 'lepra greacorum' ve 'psora lepra' adlarıyla iki ayrı antite olarak tanımlamıştır. Ferdinand von Hebra ise 1841'de hastalığın tek bir antite olduğunu bildirmiş ve 'psoriasis' ismini bu özel hastalığa veren ilk kişi olmuştur (14).

#### **2.1.3 Epidemiyoloji**

Hastalığın yaygınlığına ve iyi bilinen klinik özelliklerine rağmen çalışmalar, patogenezi ve tedavisi üzerinde odaklanmıştır ve epidemiyoloji konusunda veri azdır. Dünyanın hemen her yerinde görülen hastalığın sıklığı, etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Psoriasis prevalansı epidemiyolojik çalışmalarda %0.2 ile %4.8 arasında, ortalama %2 oranında bildirilmektedir. En yüksek prevalans Norveç'tedir. Ülkemizde prevalans %1.3'tür (14,15). Soğuk kuzey ülkelerinde, tropikal bölgelere göre daha sık görülmektedir (16-18). Psoriasis siyah ırkta, kızıl derililer ve sarı ırkta daha az görülmektedir.

Her yaşta görülebilmekle birlikte, hastalığın ilk ortaya çıkış yaşı 20-29 ve 50-59 yaşları arasında iki belirgin zirve yapmaktadır. 40 yaş ve altında (tip 1) ve 40 yaşın üstünde

(tip 2) ortaya çıkan psoriasisin iki farklı klinik prezantasyonu temsil ettiği kabul edilmektedir (19). Erken başlangıçlı tip (Tip 1), güçlü aile öyküsü olan, HLA ile ilişkili olduğu düşünülen, daha şiddetli seyretmeye eğilimli tiptir. Daha geç başlayan tipi (Tip 2), HLA birlikteliği olmayan, sporadik ve daha hafif seyretmeye eğilimli olan tip olarak kabul edilir (20).

Türk popülasyonda kadınlarda erkeklere oranla hastalığın 1,5 kat daha sık gözleendiği, daha erken başlangıçlı olduğu ve kadınlarda aile öyküsünün %25, erkeklerde ise %37 olduğu bildirilmiştir (21). Erken yaşta başlayan ve aile öyküsü bulunanlarda hastalığın prognozu daha kötü seyretmektedir (22).

Psoriasisin çocuklarda görülme sıklığı ise %1 ve başlangıç yaşı ortalama 8 olarak bildirilmiştir (23).

#### **2.1.4 Etiyoloji**

Psoriasis etyolojisi üzerinde çok çalışılmış olmasına rağmen, günümüzde nedeni tam olarak bilinmeyen hastalıklar arasındadır. Etiyopatogeneizde çeşitli faktörler suçlanmaktadır (16).

##### **2.1.4.1 Genetik Yatkınlık**

Çok sayıda popülasyon ve aile tabanlı çalışmada ve ikizlerdeki çalışmalarda psoriasis gelişiminde genetik faktörlerin önemli rolü olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (24-26). Psoriasisin genetik temelini inceleyen çalışmalar, hastalığın oluşumunda tek bir genin değil, birden çok sayıda genin rolü olduğunu işaret etmektedir. Farklı kromozomlarda yer alan dokuz adet psoriasis yatkınlık geni [psoriasis susceptibility gene (PSORS 1-9)] tanımlanmıştır (17,27). Kromozom 6p 21.3 üzerindeki PSORS1 lokusu psoriasis riskini en sık belirleyen faktör olarak görülmektedir (28,29) ve genetik katkısı % 30-50 civarındadır (30). Kromozom 17q üzerindeki PSORS2 HLA-dışı lokusun psoriasis genetik katkısı ise % 20 civarındadır (31).

Yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan ve ailesel olan psoriasis tipi (tip 1), özellikle HLA-Cw6 başta olmak üzere HLA-B13, HLA-B17, HLA-B37, HLA-B57, HLA-DR7 gibi birçok majör doku uygunluk antijeni ile birliktelik göstermektedir. Ailesel olmayan sporadik tip (tip 2) ise yaşamın ileri dönemlerinde ortaya çıkmakta ve prognozu daha iyi seyretmektedir (14,17,31). Etnik gruptan bağımsız olarak en kuvvetli ilişki HLA-Cw6 ile

gösterilmiştir. HLA grupları ile ilişki erken başlangıçlı psoriasisde daha belirgin olarak tespit edilmektedir. Tip 2 psoriasisli olanların birinci derece yakınlarında psoriasis gelişme riski 1-2 kat, tip 1 psoriasisde ise 10 kat artmaktadır (15).

TNF-alfa gen polimorfizmi erken başlangıçlı, IL- 10 gen polimorfizmi ise geç başlangıçlı psoriasis ile ilişkili bulunmuştur (32). TNF-alfa gen polimorfizmi ile hastalık şiddeti veya psoriatik artrit oluşumu arasında da korelasyon gösterilmiştir (33).

#### **2.1.4.2 Tetikleyici Faktörler**

Psoriasisın ortaya çıkışında veya alevlenmesinde fiziksel, kimyasal ve ruhsal travmalar, infeksiyonlar (beta hemolitik streptokok, stafilokok, kandida, insan immün yetmezlik virüsü, human papilloma virüsü, hepatit C virüsü infeksiyonları, vb), stres, ilaçlar (beta blokerler, lityum, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, antimalaryaller, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar, kortikosteroidler, vb), güneş ışığı ve iklim değişiklikleri, sigara, alkol ve diyet gibi birçok faktör tetikleyici olarak rol oynamaktadır. Son yıllarda bunlara, obezite, diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipoproteinemi ve koroner kalp hastalığı gibi komorbiditeler de eklenmiştir (13,16,31,34-36).

Aktif psoriasisli bir hastada travma sonrasında travma alanında 7-14 gün sonra tipik psoriasis lezyonları ortaya çıkar, bu olaya Köbner fenomeni veya “izomorfik yanıt” adı verilir. Köbner fenomeni hastalığın aktif olduğunu gösterir ve psoriasis hastalarının %5-50’sinde gözlenir (37,38).

Sigara birçok mekanizma ile psoriasisli etkilemektedir. Psoriasisde tesbit edilen inflamatuvar infiltratta, polimorfonükleer lökositler belirgin olmakla birlikte, bunların morfolojik ve fonksiyonel olarak da farklı olduğu tesbit edilmiştir. Keratinositler, hücreye kalsiyum akışını sağlayan ve hücreler arası iletişimi arttıran nikotinik reseptörlere sahiptir. Sigaranın, hücrelerdeki oksidatif stresi artırdığı tesbit edilmiştir. Ayrıca psoriasis hastalarının antioksidan besinleri (meyveler vb.) az tüketmesi sebebiyle hücredeki antioksidasyon işlemleri azalmaktadır. Alkol kullanımının aksine, sigara kullanımının bırakılması mevcut psoriasis kliniğinde gerilemeye neden olmamaktadır

Alkol kullanımı, hücreler arası iletişimin baskılanması, enfeksiyonlara yatkınlık, lenfosit ve keratinosit hücre çoğalmasının uyarılması ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimi gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla psoriasisli etkileyebilir (39). Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), psoriasis patogenezi görev alan önemli bir sitokin olup, alkolik hepatit gelişimi için de

önemli bir role sahiptir. Bununla birlikte alkolik karaciğer hastalıklarının psoriatik hastalarda daha sık görüldüğü saptanmıştır. Ne kadar fazla miktarda ve sürede alkol tüketilirse aynı oranda psoriasis insidansı ve şiddetinde artma gözlemlenmesi olasıdır (40). Aşırı alkol tüketimi, kardiyovasküler hastalık ve depresyon gibi psoriasis ile ilişkili komorbiditelerin gelişimine katkıda bulunabilir (41).

Vitamin D prohormon olarak deride 7-dehidrokolesterolden UVB ışınıyla elde edilir. 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'ün hedeflerinden biri de derideki vitamin D reseptörü (VDR) olan keratinositlerdir. İnsan kültürü keratinositleri kalsitriole maruz kalınca büyüme hızları inhibe olur. VDR vasıtasıyla hücre proliferasyonu ve farklılaşması üzerine etkilerinden dolayı 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> psoriasisde kullanılmaktadır. Kalsitriol ve analoglarının, antiproliferatif ve prodiferansiyatif immunregulatuvar aktiviteleri olup, VDR ligandıyla direkt T hücre aktivasyonu ve fenotipini, antijen sunucu hücre (ASH) ve dendritik hücre (DH) fonksiyonunu etkiler. Avrupa'da D vitamini yetersizliğinin yüksek olmasından dolayı, oral vitamin D desteği psoriasisli hastalarda düşünülebilir.

Diyetin de psoriasis etiyojisi ve patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Açlık periyotları, düşük enerjili diyetler, vejetaryen diyetler ve balık yağı gibi çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengin diyetlerin psoriasisde yararlı etkileri gösterilmiştir. Tüm bunlar çoklu doymamış yağ asidi metabolizmasını değiştirerek ve eikosanoid profiline etki ederek inflamatuvar süreçleri baskırlar (36).

Obezite proinflamatuvar bir durumdur ve obez hastaların psoriasisde neden yatkın oldukları, adipoz dokunun hem endokrin hem de immün bir organ olmasıyla açıklanmaktadır. Beden kitle indeksi (BKİ) yüksek olan hastaların yağ dokusundan alınan örneklerde TNF- $\alpha$  ve mRNA miktarının arttığı gösterilmiştir (42).

### **2.1.5 Patogenez**

Psoriasis lezyonlarındaki histolojik anormallikler arasında, belirgin epidermal hiperplazi, keratinosit diferansiyasyon değişiklikleri, doku inflamasyonu ile birlikte stratum korneumda nötrofillerin bulunması, lenfositlerle dendritik hücrelerin deriye göçü ve endotelial hücre aktivasyonu bulunmaktadır. Bu bulgular patogenezde suçlanmaktadır (43).

Psoriasisde, hem T helper hücreleri (CD4+T) hem de T sitotoksik hücreler (CD8+T) önemli rol oynar. CD4+ T hücreler; interlökin (IL)-12, interferon (INF)- $\gamma$  ve tümör nekrozis faktör (TNF)- $\alpha$  salgılayarak, CD8+ T hücrelerin aktivasyonuna yol açarlar. Normal bireylerde bu iki



hücre denge halinde iken, psoriasisde denge Tip 1'e kaymakta ve ana sitokin IFN- $\gamma$  keratinosit çoğalmasını uyarmaktadır. Dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından salgılanan IL-12, sessiz T hücreleri ve NK hücrelerinden IFN- $\gamma$  salgılanmasını sağlar. Bunun yanında IL-23, IL-27, IL-15 ve IL-18 de Tip 1 hücre çoğalmasını ve de dolayısıyla IFN- $\gamma$  salgılanmasını artırır. Lezyonlu deride kontrolsüz çoğalan T hücreleri, lezyonun kronikleşmesine neden olur (44). Sonuç olarak IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve diğer sitokinler keratinositlerin matür hale gelmeden aşırı proliferasyonuna neden olur. Prolifere olan keratinositlerin, proliferasyon olmayanlara oranı, normal deride yaklaşık %60 iken, psoriasisde hemen hemen %100'dür ve ortalama epidermal turnover zamanı 311 saatten 36 saate düşmüştür (31,45-48).

### **2.1.6. Klinik**

Psoriasisin karakteristik lezyonları sedefî-beyaz, parlak skuamlarla karakterize, simetrik ve keskin sınırlı, eritemli makül ya da papül olarak kendilerini gösterir (16,31,49-51). Genellikle 2-3 mm çapında eritemli, skuamlı papüller şeklinde başlar. Lezyon, çevreye doğru genişleyerek; geniş, üzeri kalın ve yapışık skuamla kaplı plaklar halini alır. Çocuklarda başlangıç genellikle gövde, saçlı deri ve ekstremitelerde makül ya da papüller şeklinde olup, uzun süre bu şekilde kalır. Yetişkinlerde ise plak yapma eğilimi fazladır ve genellikle diz, dirsek, sakrum ve saçlı deriden başlar (1,31,49-51). Hastaların yaklaşık %80'inde lezyonlarda kaşıntı, yanma vardır. Ayrıca lezyonlarda terleme de kaybolmuştur (1).

Hastalık morfolojisine göre klinik alt tiplere ayrılmaktadır.

#### **2.1.6.1 Kronik plak psoriasis (Psoriasis vulgaris)**

En sık görülen bu tip, hastaların % 80-90'ını oluşturmaktadır. Sıklıkla diz, dirsek, ellerin ekstansör yüzleri ile saçlı deri ve gövde en sık tutulur. El ve ayak tabanları, erkeklerde glans penis veya kadınlarda perivulvar deri de tutulabilir (50). Keskin sınırlı, üzeri sedefi renkte skuamlarla kaplı eritemli plaklar şeklinde izlenir. Plakların kenarı hafifçe kabarıktır, bazen de soluk beyaz bir halka ile çevrelenmiştir (Woronoff halkası) (1,52). Kuru skuamlar, geniş yapraklar şeklinde ve çok katlı bir görünümündedir ve renkleri sedefi beyazdır, nadiren sarı, çok katlı "rupioid psoriasis" olarak nitelendirilen tarzda lezyonlar da görülebilir (1,16).

Psoriasisdeki lezyonlar boy ve şekillerine göre değişik isimler alırlar. Lezyonlar; nokta büyüklüğünde ise 'psoriasis punktata', damla şeklinde ise 'psoriasis guttata', madeni para büyüklüğünde ise 'psoriasis numularis', el ayası büyüklüğünde ise 'psoriasis en plaka', el

ayasından daha büyük ise ‘psoriasis en plakarda’ denir. Lezyonlar vücudun tümüne yakın kısmını kaplıyorsa ‘psoriasis universalis’ adı verilir. Lezyonların ortadan iyileşmesi veya birkaçının birleşmesi ile yarım halka şekli almasına ‘psoriasis annularis’, merkezi involüsyon yapmaksızın solid lezyonlar oluşturmalarına ‘psoriasis diskoidea’ adı verilir (16).

Lezyonlarda sık görülen, ancak psoriasise spesifik olmayan bazı bulgular vardır. Travma ya da kaşıma alanlarında tipik psoriasis lezyonlarının görülmesi (Köbner fenomeni), parakeratotik hiperkeratozun bulgusu olan ve psoriatik lezyonun künt bir cisimle kazınmasıyla skuamaların kuru beyaz lameller halinde dökülmesi (mum lekesi fenomeni), kazıma işlemine devam edildiğinde skuamaların altında önce eritemli bir zemin, sonra da papillomatozis ve kapiller dilatasyonun neden olduğu noktasal kanama odaklarının saptanması (Auspitz belirtisi) ve iyileşen psoriasis lezyonlarının çevresinde hipopigmente zon (Woronoff halkası) görülebilir (16,49-51,53).

Hastalığın yaygınlığı ve şiddeti PAŞİ (Psoriasis Alan Şiddet İndeksi) skorumla yöntemi kullanılarak hesaplanır. PAŞİ’de vücut tutulumu 0-6 arasında derecelenirken, eritem, endurasyon ve skuam ise 0-4 arasında derecelendirilir. Elde edilen PAŞİ’ye göre hastalık şiddeti hafif, orta veya şiddetli olarak değerlendirilir (54).

Vücut tutulum yüzdesi:

0: Lezyon yok      1: <%10      2: %10–29      3: %30–49      4: %50–69      5 :%70–89

Eritem, Endurasyon ve Skuam Şiddeti

0:Yok      1:Hafif      2:Orta      3:Şiddetli      4:Çok şiddetli

### **PAŞİ Skoru Hesaplanması**

Baş =  $0,1 \times (\text{Eritem (0–4)} + \text{İnfiltrasyon (0–4)} + \text{Deskuamasyon (0–4)}) \times \text{Yüzey alanı (1–6)}$

Gövde =  $0,3 \times (\text{Eritem (0–4)} + \text{İnfiltrasyon (0–4)} + \text{Deskuamasyon (0–4)}) \times \text{Yüzey alanı (1–6)}$

Üst ekstremiteler =  $0,2 \times (\text{Eritem (0–4)} + \text{İnfiltrasyon (0–4)} + \text{Deskuamasyon (0–4)}) \times \text{Yüzey alanı (1–6)}$

Alt ekstremiteler =  $0,4 \times (\text{Eritem (0–4)} + \text{İnfiltrasyon (0–4)} + \text{Deskuamasyon (0–4)}) \times \text{Yüzey alanı (1–6)}$

TOPLAM = Baş + Gövde + Üst ekstremiteler + Alt ekstremiteler Toplamı

## **PAŞI'ye gore hastalık şiddeti:**

Hafif: 0–9.9

Orta: 10–19.9

Siddetli: 20 ve üzeri

**Saçlı deri psoriasis:** Saçlı deri çizgisinde sonlanan keskin sınırlı plaklar ile seyredir, bazen komşu deriye de yayılabilir. Eritemli zeminde ince skuamlardan, altındaki dokuya sıkıca yapışık kalın skuamlara kadar değişen şiddette görülebilir. %50-80 tek başınadır. Generalize plak tip, eritrodermik ve püstüler psoriasisde oldukça sık iken, guttat psoriasisde çok nadir gözlenebilir (16,55).

**Palmoplantar psoriasis:** Avuç içi ve ayak tabanında simetrik yerleşimli, keskin sınırlı, eritemli, üzeri yapışık sarı skuamlarla kaplı lezyonlarla karakterizedir. Sıklıkla ağrılı fissürler eşlik eder (16,50).

**İnvers psoriasis:** Aksilla, inguinal bölge, popliteal ve antekubital fossa, submammarian bölge gibi vücut kıvrımlarında iyi sınırlı, canlı eritemli, üzeri az skuamlı veya skuamsız kırmızı plaklar şeklindedir (16,49-51).

Psoriasisın klinik belirtileri, yerleşim yerleri ve prognoz açısından kronik plak formundan farklı tablolara yol açan eritrodermik psoriasis, püstüler psoriasis ve artropatik psoriasis gibi atipik formları mevcuttur (47).

**Tırnak psoriasis:** Tırnak tutulumu, psoriasisli hastalarda %10-55 arasında değişen oranlarda bulunmaktadır (1,16). Artropatik psoriasisli olgularda tırnak tutulumu %80'in üzerinde bulunabilmektedir (55). El tırnakları, ayak tırnaklarından daha sık tutulmaktadır. Psoriasisdeki tırnak değişiklikleri tipik tırnak matriks tutulumu (pitting, lökonişi, lunulada kırmızı lekeler ve tırnak plağı çukurlaşması) ve tırnak yatağı tutulumu (onikoliz, yağ damlaları veya salmon lekeleri, splinter hemoraji, hiperkeratoz) bulgularını içerir.

Rich ve Scher (56), tırnak hastalığını değerlendirmek için NAPSİ (Nail Psoriasis Severity Index) olarak adlandırılan bir derecelendirme sistemi önermişlerdir. Buna göre her tırnak imgesel olarak yatay ve dikey çizgilerle kadranslara bölünür. Tırnağın her bir kadranı tırnak matriks ve tırnak yatak tutulumları açısından ayrı ayrı değerlendirilir. Matriks veya yatak tutulumunun varlığı için 1, yokluğu için 0 puan verilir. Her tırnak 8 üzerinden bir NAPSİ puanı alır ve bunlar toplanınca total NAPSİ skoru elde edilir. 20 tırnak için total NAPSİ skoru 0-160 arasında değişir.

### **2.1.6.2. Guttat psoriasis**

Sıklıkla gövde ve proksimal ekstremitelerde ani başlangıçlı, küçük boyutlu, eritemli hafif skuamlı papül ve plaklarla karakterizedir (50,57,58). En sık çocuklar ve genç erişkinlerde görülür. Genellikle streptokokal bir üst solunum yolu enfeksiyonu hastalığın başlamasını veya alevlenmesini tetikler (50,57,59). Guttat psoriasis, kronik plak psoriasisin akut alevlenmesi şeklinde oluşabilir, direk guttat psoriasis olarak başlayabilir veya mevcut guttat psoriasis, kronik plak psoriasis ile ilerleyebilir (58,59). Gövde ve ekstremitelerde proksimal kısımlarında yerleşim ön plandadır. Bunun yanında yüz, kulak ve saçlı deri tutulumu da görülebilir. Guttat psoriasis, HLA-Cw6 ile en güçlü ilişkisi olan tiptir.

Özellikle çocuklarda guttat psoriasisin prognozu iyidir hatta spontan remisyonlar bile gözlenebilir. Akut başlangıç ve yaygın tutulum olmasına rağmen lezyonlar ultraviyole tedavisine iyi yanıt verir (50,57,58).

### **2.1.6.3. Püstüler psoriasis**

Steril püstüllerle seyreden formdur; psoriasisli olguların %3'ünü oluşturur. Generalize (von Zumbusch tipi) ve lokalize (Barber tipi) olmak üzere iki klinik tipi vardır. Generalize püstüler psoriasis eritemli zeminde yaygın generalize püstüller, sistemik belirtiler, yüksek ateş ve periyodik ataklarla seyreden ağır bir psoriasis şeklidir (43,45,46). Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte bu konuda özellikle HLA-B27 suçlanmaktadır. Gebelik, diyabet, stres, hipokalsemi, infeksiyonlar, kontakt dermatit, iritan lokal tedaviler, güneş, progesteron, iyodürler, salisilatlar, lityum, fenilbutazon, penisilin, nistatin, terbinafin, hidroksiklorokin, minosiklin gibi ilaçlar ve kortikosteroid tedavisinin aniden kesilmesi psoriasisin püstüler forma dönmesine veya doğrudan püstüler psoriasis başlamasına neden olabilir. Psoriasisin bu formu, bakteriyel süperenfeksiyon, sepsis ve dehidratasyon gibi olaylarla daha da komplike olabilir. Hastalarda ateş, hipokalsemi, eritrodermi ve kaşeksi ile giden ağır bir tablo dahi görülebilir (16,49,51,60).

Lokalize püstüler psoriasis (Barber), palmoplantar püstüler psoriasis ve akrodermatitis continua olmak üzere iki şekilde görülebilir (37,60,61). Palmoplantar püstüler psoriasis, erişkinlerde ve kadınlarda daha sık rastlanır ve 20-60 yaşları arasında sık görülür. Primer lezyon, normal görünümlü palmoplantar bölge derisi üzerinde kısa süre içinde ortaya çıkan 2-4 mm çapındaki steril püstüllerdir (60,61).

Akrodermatitis continua (acrodermatitis continua of Hallopeau), genellikle el ve ayak parmaklarının distal falanklarından başlayan, steril püstüllerle seyreden bir psoriasis tipidir. Başlangıç tek taraflıdır ve çok yavaş yayılır. Nadir olarak diz ve dirseğe kadar yayılabilir (49).

#### **2.1.6.4. Eritrodermik psoriasis**

Psoriasisde eritemli skuamli plaklar vücudun % 90'ından fazlasını tutmuşsa bu durum eritrodermik psoriasis olarak adlandırılır. Eritem daha baskın semptom olup skuamlar psoriasis vulgarise göre daha azdır. Psoriasis, tetikleyici faktörlerin etkisiyle yaygınlaşarak eritrodermiye ilerleyebileceği gibi, direkt eritrodermi olarak da başlayabilir (47,57,59). Tetikleyiciler faktörler arasında metotreksat, siklosporin ve sistemik steroid gibi ilaçların ani kesilmesi, iritan topikal tedaviler, sistemik hastalıklar, enfeksiyonlar ve fototoksik reaksiyon sayılabilir (59). Hastalarda yaygın parlak bir eritem vardır, skuamlar daha ince ve yüzeyleydir, kaşıntı görülebilir. Hastanın genel durumu kötüdür, deride yaygın vazodilatasyon nedeniyle kalp yükü artmıştır. Yüksek ateş, lenfadenopati gözlenebilir. Sürekli deskuamasyon, önemli ölçüde protein kaybına neden olur, sıvı-elektrolit dengesi bozuktur. Akut dönem atlatıldığında genellikle psoriasis vulgarise dönebilir veya ender olarak tamamen iyileşebilir, fakat nüksler sıktır (47,50,62). Ateş, üşüme, titreme, halsizlik, hipotermi, taşikardi, lenfadenopati ve periferik ödem tabloya eşlik edebilir (47,58,59). Sıvı-elektrolit dengesizliği ve artmış enfeksiyon riski gibi nedenlerden dolayı tedavide daha hassas davranılmalı ve sistemik tedavi ön planda düşünölmelidir (58,59).

#### **2.1.6.5. Psoriatik artrit**

Psoriasis seyrinde ortaya çıkan seronegatif inflamatuvar artrit psoriasisli hastalarda %5-30 oranında geliştiği kabul edilmektedir (59). Artrit, %10 olguda ilk belirtidir, %15 olguda deri tutulumu ile birlikte başlar, %75 olguda deri tutulumundan sonra görülür (47). Artrit, psoriasisden ortalama 1-2 dekad sonra ortaya çıkar ve prevelansında 3. dekaddan 6. dekada doğru bir artış gözlenir. Asimetrik oligoartrit (%70), asimetrik distal interfalangeal artrit, simetrik poliartrit, spinal tutulum ve artrit mutilans olmak üzere beş farklı klinik tabloda görülebilir. Hastalarda %90'a varan oranda tırnak tutulumu mevcuttur. Tırnak değişiklikleri en sık distal interfalangeal eklem tutulumu ile birlikte görülür. Kadın ve erkeklerde eşit görölmektedir (47,58,59).

Etyolojisi çok açık bilinmemekle birlikte genetik, immünolojik ve çevresel etkenler

sorumlu tutulmaktadır. En çok suçlanan ve ilişkili olduğu görülen HLA-B27 birlikteliğidir. Hastaların %20'si bu alleli taşır ve özellikle aksiyel tutulumda bu belirgindir. CD8+T hücreleri ana hücrelerdir ve eklemlerle birlikte kemik ve ligamentler tutulabilmektedir (50).

### **2.1.7. Histopatoloji**

Mikroskopik değişiklikler hem epidermis, hem de dermiste görülür. Erken ve tam gelişmiş lezyonlar farklılıklar gösterir (43,54). Erken lezyonlarda ilk bulgular dermiste hafif, yüzeysel, perivasküler lenfositik hücre infiltrasyonu, dermal papillalarda kapiller dilatasyon, konjesyon ve ödem, tek tük eritrosit ekstrasvazasyonu ve perikapiller mast hücre sayısında minimal artış şeklindedir (15,54). Bunları takiben, epidermin bazal katman ve hemen üstünde fokal spongiöz ile birlikte lenfositik egzozitoz gelişir. Vasküler permeabilite artışı nedeni ile nötrofiller de ekstrasvaze olur ve hızla epidermise doğru geçerler. Epidermis içinde 'Kogoj'un spongiform mikropüstülleri' adı verilen spongiotik vakuollerle çevrili tek tek nötrofiller ve daha sık olarak da korneum tabakasında parakeratoz ile birlikte, piknotik nötrofillerin debrisisi şeklinde izlenen 'Munro mikroabseleri' ortaya çıkar. Psoriasisın başlangıç lezyonlarında epidermal hiperplazi henüz tam gelişmemiştir, belirgin papillomatoz ve uzamış reteler izlenmeyebilir (1,51,52).

Tam gelişmiş lezyonlarda korneum tabakası tama yakın veya geniş tabakalar halinde parakeratozik hale gelmiştir. Tipik kalın, sedef rengi skuamları oluşturan budur. Epidermis içinde Kogoj'un spongiform mikropüstülleri ve parakeratotik korneum içinde Munro mikroabseleri izlenebilir. Parakeratoz altındaki granüler tabaka incelmış, hatta yer yer tamamen kaybolmuştur. Bu dönemdeki lezyonların bir başka tipik özelliği de psoriasiform epidermal hiperplazidir. Epidermal retelerin inceliği uzadığı ve alt uçlarının baston biçiminde genişleyip kıvrılarak birbiriyle birleştiği gözlenir. Psoriasiform epidermal hiperplazinin en belirgin özelliği, uzamış retelerin tümünün aşağı yukarı aynı boyda olmasıdır (51,52,63).

Püstüller ve guttat psoriasisite inflamatuvar özellikler plak tip psoriasisitekinden daha belirgindir. Generalize püstüller psoriasisite lezyonlar hızla ortaya çıktığı için epidermal hiperplazi, papillomatoz ve akantoz görülmez. Papiller dermisteki dilate ve konjesyone kapillerlerden az miktarda eritrosit ile çok sayıda nötrofil ekstrasvaze olur (16,49).

Psoriasisın kronik lezyonlarında en belirgin özellik; deri yüzeyinin palpasyonda kalın ve sert olarak algılanmasıdır. Bu kaba plakların renkleri de daha genç lezyonlara kıyasla daha soluk kırmızıdır. Uzun süredir var olan vulgar psoriasis klinik formunun "elefantin psoriasis"

olarak adlandırılmasının nedenlerinden biri plak çaplarının çok büyük olması, bir diğeri ise deri yüzeyinin fil derisi gibi kaba ve sert bir hal almasıdır. Özetlenen bu klinik görünümün dermatopatolojik karşılığı; kompakt ortokeratotik hiperkeratoz ile akrotrikium ve akrosiringiumda kama tarzında hipergranüloz gelişimidir (52).

### **2.1.8. Laboratuvar Bulgular**

Psoriasis tanısında özel bir laboratuvar yöntemi olmayıp, çok geniş lezyonlu hastalarda, hızlanmış epitel proliferasyonun sonucu nükleik asit parçalanmasının artmasına bağlı olarak hiperürisemi ve hafif derecede anemi saptanabilir. Yaygın psoriasis vulgaris, generalize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasisde serum albumininin azalmasına bağlı olarak negatif nitrojen dengesi gözlenebilir. Hastalığın aktivitesi ve yaygınlığına paralel olarak, artmış sedimentasyon hızı ve C reaktif protein (CRP) düzeyleri tespit edilebilir (49). Streptokok enfeksiyonuna bağlı akut guttat psoriasisde antistreptolizin antikor titreleri yükselir. A grubu  $\beta$  hemolitik streptokok enfeksiyonu açısından boğaz kültürü yapılabilir. Bunun dışında enfeksiyon odağı açısından diğer sistemler de taranabilir (49,58). Generalize püstüler psoriasisde hipokalsemi kötü prognostik bir faktördür ve bir psoriasis vulgaris hastası hipokalsemi varlığında akut jeneralize püstüler psoriasis atağıyla karşımıza çıkabilir (57,58).

Laboratuvar anormallikleri daha çok eritrodermik psoriasis ve artropatik psoriasis ile ilişkilidir. İmmunoglobulinler genellikle normaldir, fakat selektif immunoglobulin-A(IgA) eksikliği ve monoklonal immunoglobulin-G(IgG) gamopatisi ile psoriasisin ilişkisi bildirilmiştir (64,65).

Primer veya cerrahi hipoparatiroidi psoriasisin başlamasına veya alevlenmesine sebep olabilir. Ayrıca psoriasisin psödohipoparatiroidizm ile de ilişkisi gösterilmiştir (66).

Psoriasis ve psoriatik artrit, diğer inflamatuvar dermatozlarla karşılaştırıldığında, daha fazla metabolik sendrom, obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetes mellitus prevalansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (67,68).

### **2.1.9. Tanı**

Tipik bir psoriasis olgusunda tanı oldukça kolaydır. Ancak farklı tipler ve bazı özel lokalizasyonlar, tanı koymada zorluk yaratabilir. Hastalığın tanısında klinik, hastalığa ait çeşitli fenomenler ve histopatolojik incelemelerden yararlanılarak tanıya gidilebilir (53).

Fizik muayenede, travma ya da kaşıma alanlarında tipik psoriasis lezyonlarının

görülmesi (Koebner fenomeni), parakeratotik hiperkeratozun bulgusu olan ve psoriatik lezyonun künt bir cisimle kazınmasıyla skuamaların kuru beyaz lameller halinde dökülmesi (mum lekesi fenomeni), kazıma işlemine devam edildiğinde skuamaların altında önce eritemli bir zemin, sonra da papillomatozis ve kapiller dilatasyonun neden olduğu noktasal kanama odaklarının saptanması (Auspitz belirtisi) ve iyileşen psoriasis lezyonlarının çevresindeki hipopigmente zonun (Woronoff halkası) tespiti, tanı açısından ipucu olabilir (16,49-51,53).

#### **2.1.10. Ayırıcı tanı**

Kronik plak tip; liken simpleks kronikus (LSK), pitriyazis rubra pilaris (PRP), hipertrofik liken planus, numuler dermatit, tinea korporis ile ayırıcı tanıya girerken, guttat psoriasis; pitriyazis rosea, pitriyazis likenoides et varioliformis akuta (PLEVA) ve sekonder dönem sifiliz lezyonları ile karışabilir. Ayrıca subakut kutanöz lupus eritematozus, diskoid lupus eritematozus, dermatomiyozit, parapsoriasis, mikozis fungoides, Bowen hastalığı ve Paget hastalığı ile de karışabilmektedir (50,69). İntertrijinöz bölgelerde kandidiyazis, intertrigo ve Hailey-Hailey hastalığından ayırt edilmelidir. Saçlı deri, yüz ve göğüs tutulumu seboreik dermatitle benzerlik gösterebilir (47,62). Tırnak tutulumu en sık onikomikoz ile karışmaktadır (47,50,70,71). Bunun yanında kronik ekzema, PRP, Darier hastalığı, pakionişi konjenita, alopesia areata, periferik dolaşım bozuklukları, hipo-hipertiroidizm, sarı tırnak sendromu, travmatik distrofiler, kronik paronişi, liken planus gibi tablolar da düşünülmelidir (63,70). Palmoplantar lezyonlar yine kronik ekzema, dermatofit enfeksiyonları, LSK, ikinci dönem sifiliz lezyonları ile karışabilir (47,51). Genital bölgeye lokalize yerleşim Reiter hastalığı, liken planus, seboreik dermatit, intertrigo ve tinea kruris ile porokeratozlar ve Queyrat eritroplazisi de taklitçi hastalıklardandır (53,57,64). Eritrodermik psoriasis, ilaçlara bağlı oluşan eritrodermiler, PRP ve Sezary sendromundan ayırt etmek zor olabilmektedir (57,62).

#### **2.1.11. Klinik seyir ve Prognoz**

Psoriasis, başlama yaşı, lokalizasyon ve tedavi gibi birçok faktöre bağlı olarak, hastalığın aktivasyonu ve remisyonuyla karakterize çok değişken bir seyir gösterir. Lezyonlar uzun süre sebat edebileceği gibi, bazıları gerilerken yenileri ortaya çıkabilir, nadiren de hasta uzun süre lezyonsuz remisyonunda kalabilmektedir.

Erken başlama yaşı ve aile öyküsü olması, hastalığın daha sık alevlenmesi ve şiddetli



tutulmuş olma eğilimi gösterir. Guttat psoriasis, özellikle çocuklarda tamamen gerileyebilir. Hastalık, plak forma ilerleyebilir veya guttat şekilde devam edebilir. Eritrodermik, püstüler ve artropatik formlar ise tedavi edilmediği takdirde mortalite riski taşırlar (50,51).

### 2.1.12. İlişkili hastalıklar

**A-Metabolik sendrom ve kardiyovasküler sistem:** Özellikle genç, şiddetli psoriasisli hastalarda artmış arteriyel ve venöz tromboz ile miyokard infarktüsü riski rapor edilmiştir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmalı yapılan erişkin ve çocuk çalışmalarında psoriasisli hastalarda kardiyovasküler hastalık, diyabet, koroner arter kalsifikasyonu ve metabolik sendrom riskinin arttığı gösterilmiştir. Metabolik sendrom abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci, proinflamatuvar ve protrombotik süreçlerin bir arada bulunmasıdır. Bu faktörler kalp hastalığı, serebrovasküler olay ve diyabet riskini arttırmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri olan sigara içimi, obezite, az fiziksel aktivite, hiperhomosisteinemi ve psikolojik stresin prevalansı psoriasisli hastalarda da yüksek bulunmuştur (72-74).

Bir metaanaliz sonucunda, yapılan çalışmalarda psoriasisli hastalarda leptin ve resistin konsantrasyonlarının daha yüksek ve adiponektin konsantrasyonlarının kontrollerden daha düşük olduğu hipotezi desteklenmiştir (75). Aynı araştırmacıların yaptığı sistematik derlemede psoriasis tedavisinin leptin ve adiponektin konsantrasyonlarını değiştirdiğine dair bir kanıt olmadığı, bununla birlikte tedavinin resistin konsantrasyonlarını azalttığı sonucuna varılmıştır (76). Resistin, diğer faktörlerden bağımsız olarak kardiyovasküler olay riskini arttıran bir biyobelirteçtir (77). Tedavi ile resistin konsantrasyonlarının düşmesinin, klinik öneme sahip olması beklenen bir bulgu olduğu düşünülmektedir (76).

**B- İnflamatuvar barsak hastalıkları:** Ülseratif kolit ve Crohn hastalığına bağlı enteropatik artritler psoriasisle eşlik edebilir. Bunlar seronegatif artropatilerdir ve HLA-B27 pozitifliğine sahiptir. Her üç hastalıkta da T lenfositler ile ilişkili TNF-alfa gibi sitokinler rol oynar ve yine her üç hastalığın genetik bilgileri aynı kromozomlarda yer almaktadır (49,78,79). Çalışmalarda, psoriasisin ülseratif kolitlilerde 3,8 kat, Crohn hastalığı olanlarda ise 1.6 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (47,49,80).

**C- Vitiligo:** Her iki hastalığın toplumdaki yüzdeleri yüksek olduğundan birliktelikleri sık görülür. Sadece vitiligo alanlarında olabileceği gibi, ayrı alanlarda da psoriasis lezyonları gelişebilir. Vitiligolu hastaların perilezyonel derisinde TNF-alfa düzeylerinin artması ve yine

psoriasis patogenezinde TNF-alfa'nın anahtar rol alması, mevcut birlikteliği açıklayabilmektedir (49). Yapılan çalışmalarda vitiligo hastalarında %7'ye varan oranda psoriasis birlikteliği izlenmiştir. Daha çok erkek hastalarda iki hastalık birlikte gibi görünmektedir (81-83).

### **2.1.13. Tedavi**

Psoriasisde mevcut hiçbir tedavi ajanı ile kür elde edilemediği için tedavide, remisyon sağlayabilmek, hastalığın, hastanın yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerini ortadan kaldırabilmek ve remisyon süresini uzatarak yeni bir atağı önlemek hedeflenir (84-86). Bu nedenle hastaların travma, ilaçlar ve enfeksiyonlar gibi tetikleyici faktörler konusunda bilgilendirilmesi önemlidir (47).

Uygulanan tedavilerde, DNA sentezini inhibe ederek mitozu baskılamak, epidermal hiperproliferasyonu önlemek ve antiinflamatuvar etki sağlamak amaçlanır. Hastalığın immünpatogenezinin son yıllarda giderek daha iyi anlaşılmasına paralel olarak, tedaviler T hücrelerine ve T hücre kaynaklı sitokinlere odaklanmaya başlamıştır (15).

Tedavi yöntemleri; yerel (topikal) tedaviler, foto(kemo)terapi ve sistemik tedaviler olarak üç başlıkta incelenebilir. Tutulum şiddeti ve komorbiditelere göre monoterapi ya da kombinasyon tedavileri planlanabilir. Monoterapi etkisiz olduğunda veya yan etki/toksisiteye yol açtığında birkaç ajan kombine edilerek kullanılabilir. Kombine tedaviyle daha hızlı cevap alınıp yan etkiler azaltılabilir (49,87,88).

#### **2.1.13.1. Klinik skorlama**

Psoriasis hastalarının klinik durumunu belirlemek, tedavi ile birlikte iyileşme durumunu takip etmek için en sık kullanılan skorlama sistemleri Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ), Vücut Yüzey Alanı Tutulumu (VYA) ve Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ)'dir. Psoriasis şiddetini değerlendirirken PAŞİ > 10, VYA > 10, DYKİ > 10'un herhangi birisinin olması şiddetli psoriasis olarak değerlendirilmekte ve bu 10'lar kuralı olarak adlandırılmaktadır (89,90).

Hafif plak tip psoriasisde (%VYA≤10 / PAŞİ≤10 / DYKİ≤10) tedavi seçenekleri topikal tedavi veya dirençli durumlarda fototerapidir. Orta-şiddetli plak psoriasisde (VYA≤10 / PAŞİ≤10 / DYKİ>10 – görünür alanların tutulumu, saçlı deride şiddetli tutulum, genital tutulum, palmoplantar tutulum, en az 2 tırnakta onikoliz veya onikodistrofi, şiddetli kaşıntı

ağrı veya yanma, rekalsitran plakların varlığı, artrit varlığı - ve VYA>10 / PAŞİ>10 / DYKİ>10) tedavi seçenekleri fototerapi, sistemik konvansiyonel tedaviler, kombinasyon tedavileri veya direnç ya da bu tedavilere kontrendikasyon varlığında biyolojik tedavidir.

Psoriasis tedavisinde minimum hedef PAŐİ skorunda %50 azalma, yani PAŐİ50'ye ulaŐılmasıdır. DYKİ'nde minimum anlamlı iyileŐme için kabul edilen ise tedavi ile en az 5 puan azalma olmasıdır. Biyolojik ajanlarla tedavide indüksiyon fazı sonunda PAŐİ75 ve üzerinde iyileŐme sağlanmışsa tedaviye devam edilir, PAŐİ75-PAŐİ50 arasındaysa DYKİ'ye bakılır ve DYKİ≤5 ise veya en az 5 puan gerileme varsa tedaviye devam edilir. PAŐİ50 cevabına ulaŐılamamışsa DYKİ'ne bakılmaksızın yanıtızlık kabul edilerek tedavi modifikasyonu önerilir. Bu primer tedavi başarısızlığı olarak kabul edilir. İdame tedavide etkinlik kaybı ise baŐlangıç PAŐİ'ye göre PAŐİ50 cevabının altına dűŐmesidir, bu da sekonder tedavi başarısızlığı olarak tanımlanır ve yine tedavi modifikasyonu önerilir (91,92).

### 2.1.13.2. Topikal tedavi

Topikal ajanlarla tedavi, psoriasis tedavisinde en sık kullanılan tedavi yöntemidir. Psoriasis hastalarının büyük bir bölümünün hafif veya orta Şiddette hastalığa sahip olduğu bilinmektedir ve bu hasta grubunun tedavisinde genellikle tek başına topikal ajanlar yeterli olmaktadır. Sistemik tedavi ihtiyacı olan geri kalan hasta grubunda ise topikal tedaviler, kullanılan sistemik tedavilere yardımcı olarak kullanılmaktadır (58,93,94). Topikal tedavilerin en önemli dezavantajları ise, hastaların topikal ajan kullanımını sonrası kozmetik açıdan rahatsız olmaları, uygulamanın zaman alması ve zahmetli oluŐu gibi nedenlerle olan hasta uyumsuzluğudur (95-97).

**a- Keratolitik ajanlar:** Lezyonların üzerindeki skuamlar keratolitik ajanlar ile yumuŐatılarak temizlenir. Sonrasında uygulanacak topikal ajanların deriye penetrasyonu, dolayısıyla da etkinliği artmış olur. En çok kullanılan ajanlar salisilik asit, őr ve propilen alkoldür. Oklűzyon ile uygulanan keratolitiklerin etkinlikleri arttırılmış olur (49,93,94).

**b- Kortikosteroidler:** Lokalize ve hafif Őiddette psoriasisde ilk seçenek tedaviyi oluŐtururlar. Vazokonstrűktif yeteneklerine göre sınıflara ayrılan kortikosteroidlerin birçok farklı forműlasyonu mevcuttur. Vazokonstrűktif, antiinflamatuvar, antiproliferatif ve imműnsűpresif etkilerini, hűcre içi kortikosteroid reseptörlerine bađlanarak gerçekleŐtirirler. En sık yan etkiler lokal yan etkiler olup, en sık epidermal-dermal atrofi ve buna bađlı olarak deride esneklik kaybı, purpura ve strialar gürölür. Telenjektazi, eritem, pűstöl,

hipopigmentasyon ve hipertrikoz diğer lokal komplikasyonlardır. Hipotalamo - hipofizer aksın baskılanmaması ve sistemik yan etkilerin görülmemesi için güçlü kortikosteroidler 4 haftadan, çok güçlü kortikosteroidler 2 haftadan uzun süre kullanılmamalı ve uygulanan miktar güçlü kortikosteroidler için haftada 100 gr'ı, çok güçlü kortikosteroidler için 50 gr'ı aşmamalıdır. Kalın skuamlı lezyonlar varsa keratolitik bir ajanla kombine ederek, pomad formlarını tercih ederek ve oklüzyonlu uygulama yaparak ürünlerin etkinlikleri artırılabilir (96,97). Topikal kortikosteroidlerin diğer topikal ajanlarla kombinasyonları oldukça etkili olmuş ve kombinasyonlar sayesinde kullanılan kortikosteroid miktarı ve buna bağlı olarak da yan etkileri azalmıştır (93-98). Kortikosteroidlerle keratolitiklerin birlikte uygulanmasının her iki ajanın ayrı ayrı kullanılmasından daha etkili olduğu gösterilmiştir (98).

**c- Nemlendiriciler:** Nemlendiriciler psoriasis tedavisinde tedaviye yardımcı olarak sıklıkla kullanılırlar. Stratum korneum tabakasını yumuşatıp skuamaları azaltmalarının yanı sıra derinin üzerinde bir tabaka oluşturarak su kaybını da önlerler. Nemli deride penetrasyonun artmasıyla, beraberinde kullanılan topikal ajanların etkinliği artırılmış olur. Psoriasis tedavisinde en sık kullanılan nemlendiriciler vazelin ve vazelinli karışımlardır. Özellikle intertriginöz bölgelerde, friksiyon ve irritasyon önemli tetikleyiciler olduğundan banyo sonrası nemlendirici kullanımı hasta eğitiminin önemli bir bileşenidir. Nemlendiriciler, psoriasis hastalarında günlük deri bakımının bir bileşeni olarak da önerilmektedir (96-100).

**d- D vitamini analogları:** Psoriasis tedavisinde kullanılan topikal vitamin D analogları kalsitriol, kalsipotriol ve takalsitol olup ülkemizde sadece kalsipotriol bulunmaktadır. Psoriasis tedavisinde T hücreleri, monositler ve langerhans hücreleri üzerindeki immünmodülatör etkileri ve IL-6, IL-8 ve IL-10 gibi çeşitli sitokinler üzerindeki antiinflamatuvar etkilerinin yanı sıra majör etki mekanizmaları keratinositlerde diferansiyasyonu stimule edip DNA sentezi ve proliferasyonunu inhibe etmeleridir (58,96). Vücut yüzeyinin % 40'ından daha azında tutulma olan olgularda tercih edilir ve ortalama 6 haftada belirgin yanıt alınır.

En önemli yan etkisi %20 oranında ortaya çıkan iritan kontakt dermatittir. İritasyon özellikle yüz ve intertriginöz alanlarda görülmektedir (101, 102).

**e- Kalsinörin inhibitörleri:** Kalsinörin İnhibitörleri olan takrolimus ve pimekrolimus etkilerini sitoplazmik bir enzim olan kalsinörin fosfatazı inhibe ederek gösterirler. T hücrelerinden IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, TNF-alfa ve IFN-gama gibi sitokinlerin sentezini

engellerler. Kortikosteroidlere bağı yan etkilere sahip olmadıkları ve kalın skuamli alanlardan iyi absorbe olamadıkları için özellikle yüz ve kıvrım bölgelerinde kullanımları önerilmektedir (50,96,97).

**f- Antralin (Signolin, Ditranol):** Okside olarak serbest radikal bileşiklerinin oluşmasına neden olur. Antipsoriatik etkisini, bu radikaller ile DNA sentezini inhibe ederek oluşturduğu düşünülürse de etkisi tam olarak kanıtlanamamıştır. Mitokondride serbest radikaller oluşturup, DNA sentezini bozarak antiproliferatif etki gösterdiği düşünülmektedir. Genelde gün aşırı, etrafındaki cilt korunarak % 0,1-1'den 5-10 dakika olarak lezyon üzerine uygulanır ve dirençli vakalarda %5-12'ye kadar kademeli olarak çıkarılabilir. İlacın temas ettiği vücut bölgeleri ve kıyafetlerin boyanması kullanımını kısıtlar. Çok güçlü irritan olup, yüz, genital bölge ve kıvrım bölgelerine uygulanması önerilmez (49,96,97).

**g- Katran:** Kömür katranı antiinflamatuvar, antipruritik, antimitotik ve antibakteriyel etkileri olan ve psoriasis tedavisinde kullanılan en eski ajandır. Kötü kokusu ve leke yapma özelliği nedeniyle artık çok sık kullanılmamaktadır. % 0,5-1 konsantrasyonunda ham kömür katranı günde 1-2 kez uygulanarak başlanır ve konsantrasyon kademeli olarak % 5'e kadar çıkartılabilir. Kalın skuamli plaklara etkisinin yanı sıra şampuan formları saçlı deri psoriasisinde kullanılabilir. Katran, UV ışınlarının etkisini arttıran bir ajandır ve katranın topikal olarak sürülmesinin ardından hastanın UVB ışınına maruz bırakılması "Goeckerman yöntemi" olarak bilinmekte olup psoriasis tedavisinde güvenli ve etkili bir yöntemdir. Follikülit, irritasyon, fotosensitivite ve artmış kanser riski katrana bağı en önemli yan etkiler olup gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı kontrendikedir (49,96,101,102).

**h- Retinoidler:** Psoriasisde kullanılabilen ajan tazaroten olup hafif ve orta şiddetli psoriasisde kullanılabilir. Antiinflamatuvar etkisinin yanı sıra, keratinosit farklılaşmasını ve proliferasyonunu düzenleyici etkileri vardır (49,101). Plak kalınlığını ve deskuamasyonunu azaltır. Vücut yüzeyi % 10'dan daha az tutulan vakalarda tercih edilir. % 0,1 ve % 0,05'lik jel ve kremleri bulunur. En önemli yan etkisi irritasyondur. Sürülen yerde irritasyon, kaşıntı, eritem en sık görülen yan etkilerdir. Güneşten korunmaya da özen gösterilmelidir. Gebelikte kullanımı kontrendikedir (94,97).

**ı- Balneoterapi (Klimaterapi):** Psoriasisde alternatif bir tedavi seçeneğidir. Atmosfer, ısı, nem, güneş ışığı, deniz suyu ve termomineral içerikli suların kullanıldığı bir tedavi biçimidir. Balneoterapinin psoriasis ve diğer deri hastalıkları üzerindeki tedavi edici etkileri; suların fiziksel etkileri, hidrasyon, mineralli suların immünolojik ve antibakteriyel etkisi

(içilen, absorbe ve penetre olan sularda), nöroendokrin sistem üzerine etkileri, keratolitik etki, elementlerin etkileri, balneoterapi ve doğal UV'nin ortak etkileri olarak gruplandırılabilir (103).

### **2.1.13.3. Fototerapi**

UV ışınları psoriasis için kullanılan en eski tedavi yöntemlerindedir. UVB, dar bant UVB ve psoralenin oral/topikal uygulananını takiben UVA (PUVA) fototerapi yöntemleri olarak kullanılabilir. Psoriasisde en etkili UV spektrumu, 311 nanometre (nm) dalga boyundaki dar bant UVB' dir (50,57,104-106).

a- UVB fototerapisi ekzojen fotoduyarlandırıncılar olmaksızın yapay UVB ışığının kullanımından oluşmaktadır. Işık, endojen kromoforlar tarafından emilir ve bu biyomoleküllerle oluşan fotokimyasal reaksiyon ve bir dizi biyolojik olay sonucunda tedavi edici etki sağlanır. UVB için en önemli kromofor nükleer DNA'dır. UV'nin nükleotidler tarafından emilmesi, DNA fotoürünlerinin, özellikle de primidin dimerlerinin oluşmasına neden olur. UVB'ye maruz kalmak DNA sentezini azaltır, ayrıca tümör baskılayıcı gen *p53* sentezini arttırır. Bu da, ya hücre döngüsünde duraksamaya ya da keratinositlerin apoptozisine (güneş yanığı hücreler) neden olur. Bu mekanizmalarla fotokarsinogenez önlenir. Hücre döngüsündeki etkilerine ek olarak UV, prostoglandin ve sitokinlerin salınımını arttırır. Örneğin; IL-6 ve IL-1, UV fototoksitesinin (güneş yanığı) ve immünsüpresyonun sistemik semptomlarının ortaya çıkmasında önemli rol oynar. Bu cevap, terapotik etkinlikte de aynı derecede önemlidir. UVB'nin tedavi edici etkilerinin çoğu primidin dimerlerinin oluşmasına bağlı immünsüpresif özellikleri nedeni ile olur. UV ışınması, temas alerjisini, gecikmiş hipersensitivite reaksiyonunu ve sıçanlarda UV kaynaklı melanom dışı deri kanserlerini baskılar. Langerhans hücreleri, antijen sunucu fonksiyonlarını değiştiren UVB'ye karşı çok hassastır. Keratinositler de IL-1, IL-6, prostoglandin E2 ve TNF- $\alpha$  gibi immün cevabı değiştiren çözünür mediyatörler salgılar. Terapotik UVB; IL-12, IFN- $\gamma$  ve IL-8 ile belirlenen tip 1 proinflamatuvar aksı baskılar ve selektif olarak T hücrelerinde proinflamatuvar sitokin üretimini azaltır (107-110). Psoriasisde genel olarak dar bant UVB'nin geniş bant UVB'den daha etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Psoriasisin guttat ve seboreik lezyonları en hızlı ve en iyi geniş bant UVB'ye cevap verirken, kronik plak tip ise daha dirençlidir. Kanıtlanmış etkisine rağmen, hem hastalığı temizleme kabiliyeti, hem de remisyon süresi açısından UVB, PUVA'dan daha zayıftır. Dar bant UVB fototerapisi ise konvansiyonel geniş

bant UVB'ye göre hem hastalığı temizleme hem de remisyon süreleri açısından daha üstündür. Dar bant UVB ile PAŞİ75'e 8 haftada %40-80 ulaşılmaktadır (111).

Tedavi öncesi kseroderma pigmentozum gibi fotogenodermatozlar, lupus eritematosus, tedavi kabini içinde duramayacak kadar ciddi KVS ve solunum sistemi hastalıkları tedavinin kesin kontrendikasyonları olup, ailede deri kanseri öyküsü, atipik nevus sendromu, radyoterapi öyküsü ve fotoindüklenen epilepsi varlığı göreceli kontrendikasyonlardır. Sık uçuk öyküsü olan hastalarda dudaklara güneş kremi sürülmesi, erkeklerde genital koruma, yüz bölgesi tedavi gerektirmeyen hastalarda yüz korumasının yapılmasının önemi özellikle vurgulanmalıdır (110,112).

Kısa vadede yan etkiler eritem, kaşıntının eşlik ettiği kserozis, bazen bül oluşumu ve artmış HSV enfeksiyonu sıklığını içerir. Işığa fazla maruz kalmakla oluşan ağrılı eritem, topikal kortikosteroidler ile tedavi edilir. Sistemik anti-inflamatuar ilaçlar ve kortikosteroidler erken kullanıldığında şiddetli olgularda faydalı olabilir. Uzun vadede yan etkiler fotoyaşlanma ve karsinogenezdır. Kanserojen potansiyeli PUVA'nınkinden daha düşüktür. Geniş serili çalışmalarda UVB fototerapisi ile non-melanom deri kanserleri arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. DbUVB ile tedavi edilen 1908 hastanın alındığı İngiltere'de yapılan bir çalışmada SHK değil fakat BHK'de küçük ama anlamlı bir risk artışı tespit edildiği bildirilmiştir (113). Dar bant UVB son 20-25 yıldır kullanıldığı için uzun dönem yan etkileri hala tam olarak bilinmemektedir.

b- PUVA fototerapisinde ise psoralen vücuda alındıktan sonra, 3 yolla DNA ile etkileşir; DNA çift sarmalları arasına girerler, fotonların UVA spektrumunda emilimi ile nativ DNA'nın primidin bazları ile monoürünlerinin oluşumu ile sonuçlanır ve bu monoürünler karşı DNA zincirindeki primidin bazları ile çapraz bağ oluşumuna neden olur. Uyarılmış psoralenler moleküler oksijen ile reaksiyona girer. Bu reaksiyonla oluşan reaktif oksijen radikalleri lipit peroksidasyonu ile hücre zarına hasar verir ve hücre döngüsünü duraklatır. Kanıtlanmasa da psoriasisdeki etkinin bu yolla olduğu düşünülür. T hücreleri PUVA ile güçlü bir şekilde baskılanırlar. PUVA, apoptozisi lenfositlerde, keratinositlerde olduğundan daha kuvvetli baskılar. Psoralenler ayrıca melanogenezi de uyarır (110-112).

Eritrodermik ve püstüler psoriasis daha zor olmakla birlikte temel olarak psoriasisin bütün tipleri PUVA'ya yanıt verir. PUVA eritemi, UVB'den daha geç ortaya çıkar (91).

PUVA ile ortaya çıkabilen akut yan etkiler arasında kaşıntı, kuruluk, fotoonikoliz, subungual kanama ve PUVA ağrısı yer almaktadır. PUVA ağrısı ciddi bir yan etki olup

fototoksik reaksiyonlardaki deri ağrısından farklıdır. Tedavisinde anksiyolitik antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar, antiepileptikler kullanılabilir, genellikle tedavinin devamı ile yavaş yavaş azalır. Psoralen ile ilişkili yan etkiler arasında mide bulantısı ve kusma, baş ağrısı, bronkokonstrüksiyon ve karaciğer enzimlerinde yükseklik sayılabilir.

PUVA'nın uzun dönem yan etkileri arasında hipertrikoz, PUVA lentigoları, fotoyaşlanma ve fotokarsinogenez yer almaktadır (107-110,112). 1975-1976 yılları arasında psoriasis nedeniyle PUVA ile tedavi edilen 1380 hastanın prospektif izlendiği, 2005 yılında tamamlanan bir çalışmada PUVA'nın genel popülasyonla karşılaştırıldığında SHK riskini yaklaşık 30 kat, BHK riskini ise yaklaşık 5 kat artırdığı saptanmıştır. SHK riskinin, özellikle 150 seanstan sonra artmaya başladığı, 350 seanstan sonra ise riskin oldukça yükseldiği gösterilmiştir. PUVA tedavisi sırasında genital koruma büyük önem taşımaktadır. PUVA izlem çalışmalarında, tedavinin melanom riskini arttırdığı gösterilememiştir (114).

#### **2.1.13.4. Sistemik tedavi**

Orta şiddetli ya da şiddetli psoriasisli olgular, psoriatik artrit, eritrodermik ve püstüler psoriasisli olgularda sistemik tedavi tercih edilmektedir (115). Tedavide amaç; hastalığın erken ve hızlı kontrol sağlamak, hastayı uzun süre remisyonda tutmak, relapsları önlemek, yan etkilerden kaçınmak ve hastanın yaşam kalitesini yükseltmektir (91).

**a- Retinoidler:** Vitamin A derivesi olan bu ajanlardan psoriasisde ilk kullanılan etretinatır. Ancak aktif metabolite olan asitretinin lipofilik özelliğinin etretinata göre 50 kat daha az olması ve yarılanma ömrünün 48 saat gibi kısa bir süre olması nedeniyle günümüzde psoriasisde kullanılan tek retinoid asitretindir (49,96,116). Asitretin, keratinosit proliferasyonunu düzenlemesi, antiinflamatuvar, immünmodülatör ve apoptozisi indükleyici etkilerinin yanında granüler tabakanın gelişmesini ve parakeratozun gerilemesini sağlar (117). Bu etki mekanizması sayesinde psoriasis tedavisinde endike olup, plak, palmoplantar, guttat, püstüler ve eritrodermik psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Tedaviye 0.3-0.5 mg/kg dozla başlanıp, yanıtızlık durumunda 1-1.5 mg/kg'a kadar çıkılabilir. Püstüler ve eritrodermik psoriasisin monoterapisinde oldukça etkilidirler. Plak ve guttat psoriasisde yavaş etkilidir ve düşük dozlarda alındığında fototerapi ile iyi tolere edilir. Randomize plasebo kontrollü çalışmalar kronik plak psoriasis tedavisinde asitretinin tek başına etkili olduğunu göstermiştir, fototerapi ile etkinliği artar ve bu yöntem re-PUVA/re-UVB olarak adlandırılmaktadır (116-118).



Her yaş grubunda kullanılabilmesi, immunsupresyon yapmaması, diğer sistemik ajanlarla kombine edilebilmesi, toplam doz ve süre sınırının olmaması en önemli avantajlarıdır olmakla birlikte yan etkileri arasında keilitis, kserozis kutis, karaciğer toksisitesi, hiperkolesterolemi, hiperostozis, saç dökülmesi, tırnak bozukluğu, kas ağrıları, psödötümör serebri ve en önemlisi teratojenite yer almaktadır (49,57,115,117). Orta şiddetli - ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu, ciddi böbrek yetmezliği, üç yıl kontrasepsiyon sağlanamayacak üreme çağındaki kadın hasta, gebelik, laktasyon ve alkolizm durumlarında kullanılmaz (50,95).

**b- Metotreksat:** Yapı olarak folik asite benzeyen, kompetitif olarak dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eden, hücre siklusunun sentez fazına spesifik bir antimetabolit ajandır (119). Psoriasis ve psoriatik artritteki dozlarda etkisi immünmodülasyonla açıklanır. Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini engeller ve böylece lenfosit proliferasyonunu ve sitokin yapımını durdurur. Psoriasisin tüm formlarına etkili olmakla birlikte özellikle psoriatik artrit, püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasis gibi şiddetli formlarda kullanılır (50,57).

Başlangıç dozu 5-15 mg/hf olup, zamanla 15-25 mg/hf parenteral ya da 1 haftada 24-36 saatlik sürede bölünmüş dozlarda oral olarak verilebilir (97). Tedavi öncesi tüm hastalarda tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, Hepatit B ve C belirteçleri, üre, kreatinin, akciğer grafisi ve PPD istenmelidir (91).

Metotreksat kullanımına bağlı en sık yan etki bulantı, kusma, iştahsızlık, gastrik ülser ve stomatit gibi gastrointestinal system (GİS) yan etkileri olmakla birlikte halsizlik, fotosensitivite, saç dökülmesi, akciğer-karaciğer fibrozisi, lenfoma, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu ve kemik iliği baskılanmasına bağlı sitopeni görülebilir (50,57,120). İlacın GİS yan etkilerini azaltmak için subkutan veya intramuskuler olarak kullanılması, folik asit desteği yapılması, haftalık dozun bölünerek verilmesi, ilacın yatarken veya yiyeceklerle alınması önerilebilir. Metotreksat kullanımını en çok sınırlandıran yan etki ise karaciğer toksisitesi olup, karaciğer toksisitesi açısından risk faktörleri olmayan hastalarda 3,5-4 gr kümülatif metotreksat dozuna ulaşıncaya karaciğer biyopsisi yapılması, biyopsisiz sık AST ve prokollajen-3-propeptit takibi yapılması, tedavinin kesilmesi ya da başka bir ilaca geçilmesi yaklaşımlarından birisinin uygulanması önerilmektedir (50,120).

Metotreksat tedavisinin kontrendikasyonları ise, gebelik ve laktasyon, yetersiz kontrasepsiyon, çocuk sahibi olmayı planlayan erkek ve kadın hastalar, ilaca karşı

hipersensitivite, ciddi karaciğer hastalığı, ileri derece böbrek yetmezliği, ileri derecede azalmış akciğer fonksiyonu, immün yetmezlik, kronik alkolizm, tüberküloz öyküsü veya diğer ciddi enfeksiyonlar, aktif peptik ülser ve lökositopeni, trombositopeni ve anemi gibi hematolojik değişiklikler olarak sayılabilir (49,57).

**c- Siklosporin:** Siklosporin, T hücre aktivasyonunun ilk fazını baskılayarak immünsüpresyon yapar, siklofiline bağlandıktan sonra ortaya çıkan kalsinörine bağlanarak sinyal iletim yollarını inhibe eder ve İFN-gama ve İL-2 gibi inflamatuvar sitokinleri baskılayarak T hücre aktivasyonunu engeller. Ayrıca Langerhans hücrelerinin lenfositlere antijen sunma yeteneğini azaltır. Psoriasisın her formunun tedavisinde etkili bir immünsüpresif ajandır (50,115).

Başlangıç dozu 2,5 mg/kg/gün olup 1. ayın sonunda yeterli remisyona sağlanamazsa 5 mg/ kg/ güne kadar çıkılabilir. İdame tedavisinde fayda görülen minimum dozda aralıklı tedavi uygulanabilir. İdame tedavisi alan hastalarda remisyona süresi uzarken, ilacın iyileşme sonucu aniden kesilmesi ile sıklıkla 10 hafta içinde nüks gözlenir. Yan etkileri nedeniyle siklosporinin devamlı olarak kullanım süresi en fazla 2 yıl olmalıdır (50,57).

En önemli yan etki akut veya kronik nefrotoksisite olup, takiplerde serum kreatinin değeri başlangıç değerine göre % 30 oranında yükselirse doz azaltılması gerekir, yükselme devam ederse tedavi kesilmelidir. Diğer yan etkileri arasında; hipertansiyon, hiperlipidemi, hipertrikoz, trombositopeni, diş eti hipertrofisi, bulantı-kusma, pareteziler, baş ağrısı, karın ağrısı, kas ağrıları, gastrik ülser, akneiform erüpsiyon ve kilo alımı sayılabilir. Hiperpotaseminin yanı sıra magnezyum düzeyini de düşürebilir. Böbrek yetmezliği, kontrol altına alınamayan hipertansiyon, ciddi enfeksiyon, siklosporine karşı aşırı duyarlılık, eş zamanlı immünsüpresif ilaç kullanımı ve malignite öyküsü veya varlığında kullanımı kontrendikedir (49,50,57).

**d- Biyolojik ajanlar:** Günümüzde inflamatuvar sitokinlerin bloke edilmesiyle birçok otoimmün hastalık, kanser ve hematolojik hastalık başarıyla tedavi edilebilmektedir. Psoriasisde biyolojik ajanlar; siklosporin, asitretin, metotreksat veya fototerapi/fotokemoterapi gibi sistemik tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği orta ve şiddetli plak psoriasis, stabil olmayan psoriasis ve psoriatik artritli yetişkin hastaların tedavisinde kullanılırlar (91,92).

Aktif enfeksiyon varlığında, malignite varlığında, gebelik ve laktasyon döneminde, demyelizan hastalık varlığında, ileri derece kalp yetmezliğinde ve ilaca karşı aşırı duyarlılık

varlığında kullanımları kontrendikedir.

Ülkemizde anti-TNF ajanlardan monoklonal antikor olarak adalimumab ve infliksimab, reseptör blokleri olarak etanersept ile anti-interlökin-12/23 monoklonal antikorunu ustekinumab, psoriasis tedavisinde onaylıdır (91).

**d1- Etanersept:** Etanersept, Fc immünoglobulin G1 reseptörünün insan dimerik füzyon proteini ve TNF-alfa reseptörünün hücre dışı alanıdır. Dolaşımdaki TNF-alfa'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini yarışmacı olarak baskılar. TNF-alfa aracılı hücre sel yanıtı engeller ve TNF-alfa'nın etkilediği diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin aktivitelerini düzenler. İndüksiyon dozu olarak 3 ay boyunca haftada 2 kez subkutan olarak 25-50 mg, idamede ise subkutan haftada 2 kez 25 mg ya da 1 kez 50 mg şeklinde uygulanır. İndüksiyon süresi sonunda PAŞİ 50-75 yanıtı mevcutsa haftada 2 kez 50 mg subkutan idame edilebilir (91,92).

İndüksiyon dozunun ardından 50 mg/hf idame dozuna düşüldüğünde topikal kortikosteroid eklemenin etkinliği ve güvenilirliğinin araştırıldığı bir çalışmada indüksiyon sonrası 12 hafta boyunca bir grup haftada iki kez 50 mg alırken, diğer grup haftada bir 50 mg ve ihtiyaç duyulduğunda topikal tedavi kullanmıştır. Haftada bir 50 mg etanersept ve ihtiyaç durumunda topikal tedavi alanlar ile, haftada 2 kez 50 mg almaya devam edenlerde 24 hafta sonunda klinik etkinlik aynı şekilde devam etmiş ve PAŞİ skorlarında dikkat çekici fark gözlenmemiştir (121).

Aralıklı kullanımı değerlendiren bir çalışmada ise, önceki kullanımda haftada iki kez 50 mg etanersept yanıt veren hastaların tedaviyi bıraktıktan sonra relaps durumunda haftada 2 kez 25 mg etanersept benzer yanıt verdiği gözlenmiştir (122).

Etanersept rehberlere uyularak kullanıldığında güvenli bir biyolojik ajandır. En sık gözlenen yan etkisi hafif şiddette enjeksiyon yeri reaksiyonları ve üst solunum yolu enfeksiyonları olup ciddi enfeksiyonlar, kardiyomyopati gibi ciddi yan etkiler nadir görülür (91,123,124).

**d2- Adalimumab:** Tamamı insan monoklonal antikorunu olan adalimumab spesifik olarak TNF- $\alpha$  ile p55 ve p75 TNF- $\alpha$  hücre-yüzey reseptör ilişkisini bloke ederek, TNF- $\alpha$ 'nın biyolojik aktivitesini baskılar. Adalimumab subkutan enjeksiyonlar şeklinde uygulanmaktadır. Psoriasis tedavisinde ilk uygulamada 80 mg ve 1 hafta sonra 40 mg ile indüksiyon yapılır ve daha sonra tedavi düzenli aralıklarla 2 haftada bir 40 mg subkutan adalimumab uygulaması ile sürdürülür (91).

Adalimumab psoriatik artritte de başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Çalışmalarda psoriatik artrit hastalarında adalimumab tedavisi altındayken, radyolojik görüntüleme de saptanan eklem hasarını inhibe edici etkinin de gözlemlendiği görülmüştür (125).

Tedavi sırasında en sık gözlenen yan etki enjeksiyon bölgesindeki ağrı ve eritemdir. Sık gözlenen diğer yan etkiler ise ÜSYE, sinüzit, baş ağrısı ve morbiliform deri döküntüleridir. İlaç reaksiyonları, konjestif kalp yetmezliğinde kötüleşme, malignite riskinde artış ve tüberküloz reaktivasyonu gibi ciddi yan etkiler çok nadir bildirilmiştir (91,126,127).

**d3- İnfliksimab:** TNF-alfa antagonisti olan şimerik (fare/insan) bir monoklonal antikor olan infliksimab, çözünebilir TNF-alfa'yı bloke etmenin yanı sıra, transmembran TNF-alfa'ya bağlanabilir ve kompleman fiksasyonu ve antikor aracılı sitoliz oluşturur. Aynı zamanda TNF-alfa ile stabil kompleksler meydana getirir ve bu nedenle etkisi hızlı başlar. 100 mg'lik şişelerde dondurulmuş kuru pudra halinde saklanır. Bu şekilde 2-8°C arasında saklanır ve kullanılacak total doz 250 ml serum fizyolojik içerisinde hazırlandıktan sonra bir filtre sisteminden geçirilerek 5 mg/kg dozunda iki saatin üzerinde kısa süreli infüzyonla verilir. 0, 2 ve 6. haftalarda yapılan indüksiyon periyodundan sonra her 8 haftada bir tekrarlanan idame tedavisine geçilir. Tedavi sırasında klinik yanıtın azalması durumunda doz aralıkları kısaltılabilir (5 mg/kg/6 hf) (91,128).

Schmitt ve ark. (129) tarafından yapılan, orta-şiddetli psoriasisli hastalarda sistemik tedavilerin etkinlik ve güvenilirliklerinin 48 randomize kontrollü çalışmada değerlendirildiği bir meta-analizin sonuçlarına göre; infliksimab psoriasisin indüksiyon tedavisinde tüm sistemik ajanlar içerisinde %68 ile %88 arasında değişen PAŞİ 75 yanıtı ile en etkili olarak bulunmuş ve en hızlı yanıt veren ajan olarak değerlendirilmiştir.

Avrupa ve Kanada'dan 11 araştırmacının katıldığı, orta ve şiddetli psoriasisli hastalarda tırnak psoriasis tedavisinin DELPHİ prosedürü kullanılarak değerlendirildiği öneri çalışmasının sonuçlarına göre infliksimab etkinlik ve güvenilirlik açısından en sağlam dataya sahip olarak bulunmuştur (130).

En önemli yan etkilerinden biri infüzyonla ilişkili erken tipte hipersensitivite reaksiyonlarıdır, %18 oranında bildirilmiştir. İnfliksimaba karşı nötralizan antikor gelişme riski yaklaşık %10-30 arasında olup, antikor gelişen hastalarda bu reaksiyon riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir (131). İnfliksimab tedavisi alanların %50 kadarında antinükleer antikorlar gelişebilir. Bunlar genellikle geçici yapıdadır. Bu antikorlar genelde düşük titrededir ve genellikle klinik bulguya sebep olmaz ancak çok nadiren genellikle deriye sınırlı

lupus-benzeri sendrom gelişebilir ve tedavinin kesilmesi gerekebilir. Ciddi enfeksiyon, kalp yetmezliği ve malinite riskinde artış çok nadir bildirilmiştir (91,131).

**d4- Ustekinumab:** İL-12 ve İL-23, T hücre immün cevabının regülasyonunda merkezi rol oynayan sitokinlerdendir. Ustekinumab, İL-12 ve İL-23'n p40 alt ünitesine bağlanır, İL-12Rβ1 reseptörünün doğal öldürücü hücreler ve T lenfositleri ile etkileşimi önlenir ve böylece Th1 ve Th17 hücrelerin İL-12 ve İL-23 kaynaklı sinyallere bağlı olgunlaşma ve dağılması gerçekleşmez. Dolaylı olarak Th1 ve Th17 hücrelerinden TNF-alfa, interferon-gama, İL-2, 6, 17, 21, 22 salınımı da baskılanmış olur (91). Kronik plak psoriasisde 100 kg altı hastalar için 45 mg, 100 kg üzeri içinse 90 mg dozunda kullanılır. 0. ve 4. haftalarda bir enjeksiyon, sonrasında 12 haftada bir enjeksiyon subkutan olarak yapılır.

Ustekinumabın yan etkileri, anti-TNF ajanlarla benzerdir. Sık rastlanan yan etkiler; st solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, artralji, öksürük, baş ağrısıdır. Nadiren enjeksiyon yeri reaksiyonları (%1-5) ve nötralizan antikoru gelişimi (%5) gözlenir. Malignite ve non-melanoma deri kanserleri gelişimi olgu bildirileri ile sınırlıdır (128,133,134).

Tüm bu ilaçların yanı sıra psoriasis tedavisinde etkililiği araştırılan birçok biyolojik ajan vardır. Bunlar arasında anti-IL17a antikoru sekukinumab, ixekizumab, IL17 reseptör antikoru brodalumab, IL23 p19 alt ünitesini nötralize eden guselkumab, tildrakizumab, risankizumab sayılabilir (135,136).

## **2.2. D Vitamini**

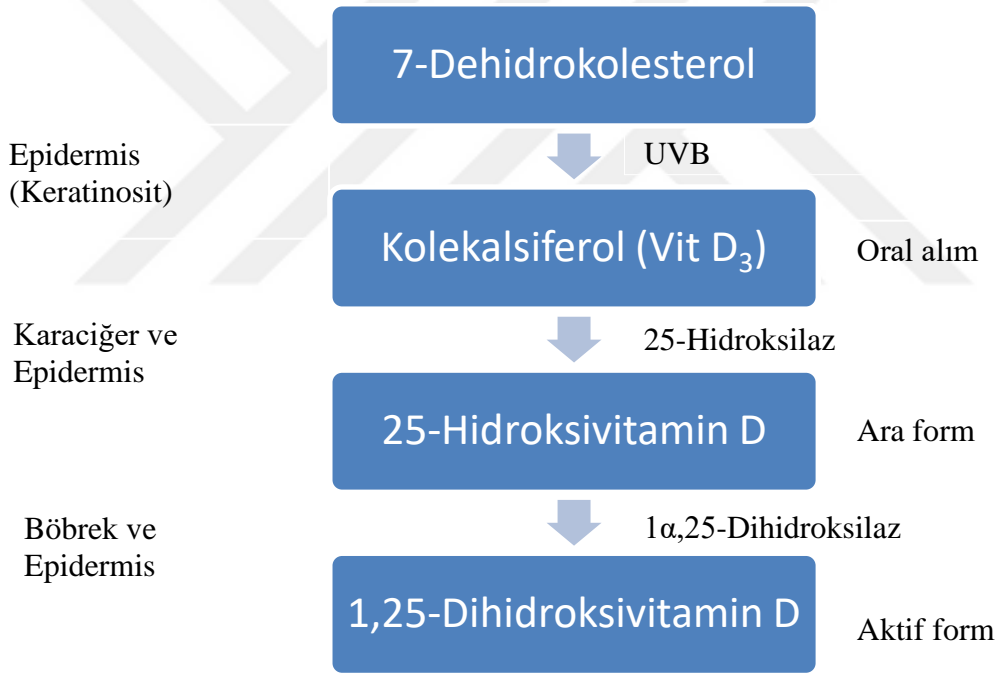
### **2.2.1. Tarihçe**

20. yüzyıl başlarında doktor Edward Mellanby'nin kafeste yulafla beslenen köpeklerde raşitizmin daha sık olduğunu farketmesiyle D vitamininin keşfine giden yolun ilk adımı atılmıştır (137). Edward Mellanby daha sonraki çalışmalarında Morina balığı karaciğeri ile raşitizmin gerileyebildiğini göstermiş ancak buna A vitaminin veya ona benzer özellikli bir maddenin sebep olduğunu düşünmüştür. Daha sonraları McCollum ve ark. (138) tarafından yapılan araştırmalar bunu D vitamini adlı farklı bir molekülün sağladığını ortaya çıkarmıştır. "D vitamini" terimi, ilk defa 1922'de Mc Callum tarafından kullanılmıştır (139).

### 2.2.2. D Vitamini Yapısı ve Sentezi

D vitamini, uygun biyolojik ortamda vücutta sentezlenebilen bir madde olup, steroid hormon ve hormon prekürsörlerine benzeyen bir molekül olduğu artık bilinse de tarihsel sebeplerle hala vitamin olarak adlandırılmaktadır (140).

Vitamin D'nin bilinen iki formu vardır; bunlar ergokalsiferol (vitamin D2) ve kolekalsiferol (vitamin D3) olarak isimlendirilir. Vitamin D2, bitkilerde doğal olarak bulunur ve bitkilerin ultraviyole (UV) ışığa maruziyeti ile oluşur; sentetik olarak da bira mayası, sterol ve ergosterolden elde edilir. Vitamin D3 ise büyük oranda insan derisinde UV ışık maruziyeti ile sentezlenir; somon balığı, ton balığı ve uskumru gibi yağdan zengin balıklarda; az miktarda sığır karaciğeri, peynir ve yumurta sarısında da vardır (140-142).



Şekil 1- D vitamini sentezi

Karaciğerde sentezlenen kolesterol, burada 7 dehidrokolesterole (7-DHC) çevrildikten sonra periferik kana geçerek derinin stratum granulosum tabakasına gelir. 290-315 nm boyutundaki UVB radyasyon epidermisi geçerek 7- DHC'deki çift bağlar tarafından absorbe olur. Bunun sonucunda, inaktif provitamin D3, provitamin D3'e dönüşür. Previtamin D3 stabil olmayan bir moleküldür ve vücut sıcaklığında hızlı bir şekilde D3 vitaminine (kolekalsiferol) dönüşür. Epidermisteki bu süreçler enzimatik olmayan termal ve fotokimyasal

reaksiyonlar şeklinde gerçekleşir. Previtamin D3'ün D3 vitaminine terminal izomerizasyonu 2-3 günde gerçekleşen yavaş bir süreçtir. Oluşan D3 vitamini, derinin bazal tabakasından diffüzyonla dolaşıma geçer (145). Deride oluşan vitamin D, bir  $\alpha$ 1-globulin olan D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğerde 25. karbonundan sitokrom P450 (CYP2R1, CYP2D11 ve CYP2D25) enzimleri ile hidroksillenerek 25-hidroksivitamin D (25(OH)D3)'ye dönüşür. 25(OH)D3, DBP'e bağlanarak kan yoluyla böbreğe gelir ve böbreklerde proksimal tübül hücrelerinde mitokondrial CYP27B1 (25-hidroksikolekalsiferol 1 $\alpha$ -hidroksilaz) enzimi ile aktif formu olan 1,25(OH)2D3'e (1,25-dihidroksikolekalsiferol, kalsitriol) çevrilerek metabolize olur (143-145).

D vitamininin klasik olarak bilinen en önemli etkisi, kemik mineralizasyonu ve kalsiyum-fosfor homeostazı üzerinedir. D vitamini ve 1,25(OH)2D3'nin sentezi, kalsiyum dengesi ile yakın ilişki içindedir ve parathormon (PTH), serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile düzenlenir. Hipokalsemi gelişirse, serum PTH konsantrasyonu artar ve kalsiyumun böbrek tübüllerinde geri emilimi arttığı gibi 1 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesinde de artış görülür. 1,25(OH)2D3 üretimi artar ve intestinal kalsiyum (Ca) emilimi artar. Alkalen fosfataz (ALP), serumdan kalsiyum ve fosforu kemiğe çekerek osteoblastların kemik sentezini artırır. Özellikle büyüme çağındaki çocuklarda ve gebelikte düzeyleri fizyolojik olarak artar. Serum ALP düzeyi hiperparatiroidi, tirotoksikoz ve kırığa bağlı kemik metabolizmasındaki lokal artışa bağlı olarak artabilir. Ayrıca osteomalazi, Paget hastalığı gibi durumlarda da ALP yükselir. ALP'nin yarı ömrü 1-2 gündür ve bundan dolayı çok az diürenal ritim gösterir. Ayrıca barsaktan salınan ALP miktarından dolayı kan örneklerinin aç olarak alınmasına dikkat edilmelidir.

D vitamininin kemik metabolizmasındaki klasik etkileri dışında özellikleri üzerine yürütülen araştırmalar, vitaminin 470'ten fazla geni kontrol ettiğini ve hücre farklılaşması, çoğalması, apoptozis, anjiogenez, immünmodülasyon üzerinde önemli etkileri olduğunu ortaya koymuştur.

D vitamini metabolitleri lipofilik moleküllerdir ve dolaşımdaki DBP, 25(OH)D3, 24-25(OH)D3, 1,25(OH)D3 ve diğer D vitamini formlarına yüksek bağlanma özelliği gösterirler. D vitamininin biyolojik olarak en aktif formu 1,25(OH)2D3'dir. Plazma yarı ömrü 4-6 saattir. 1-alfa hidroksilaz, 1,25(OH)2D3 sentezindeki hız kısıtlayıcı enzimdir, renal 1-alfa hidroksilaz PTH ve fibroblast growth faktör-23 (FGF-23) ile kontrol edilir (145). 1-alfa hidroksilaz enzimi ayrıca keratinositler, plasentanın trofoblastik tabakasinda, granülomdaki aktive

makrofajlarda da bulunur. Fakat ekstrarenal kaynaklardaki enzim PTH ve FGF-23 ile kontrol edilmez. 1,25(OH)D3 lipofilik olması nedeniyle membrandan hızla geçip nükleustaki vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanır.

### **2.2.3. D Vitamini Fonksiyonu**

1,25(OH)2D3 biyolojik etkilerini nükleer reseptöre bağlanarak gösterir. Vitamin D reseptörünün (VDR) 1,25(OH)2D3'e olan afinitesi diğer formlara göre üç kat daha fazladır. VDR'yi kodlayan gen 12. kromozomda yer alır ve 1,25(OH)2D3 ile bağlanması ile vitamin D kontrolündeki genlerin transkripsiyonu gerçekleşir.

Aktif D vitamininin fonksiyonları arasında PTH salınımını baskılamak, intestinal fosfat emilimini arttırmak, osteoblast fonksiyonunu düzenleyerek ALP sentezini artırmak, kemik rezorpsiyonu ve PTH aracılığı ile osteoklast aktivasyonunu düzenlemek de bulunmaktadır. 1,25(OH)2D3, bu işlevleri gerçekleştirerek plazma kalsiyum ve fosfat düzeylerinin normal düzeylerinin sağlanmasında önemli bir role sahiptir.

Vitamin D hem doğal hem de kazanılmış immünyetede önemli rol oynar. Aktif D vitamini, epiteloid ve myeloid hücrelerde antimikrobiyal peptidlerin üretimini uyarır. Antimikrobiyal peptid katelisinidin üretiminin aktif D vitamini tarafından artırıldığı gösterilmiştir (146). Yapılan çalışmalarda D vitamininin T helper (Th)-2 hücrelerini uyararak antiinflamatuvar sitokinleri (IL- 4, IL-5, IL-10, TGF-beta) artırdığı, Th-1 ve Th-17 hücrelerini inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-3, IFN-gama, TNF-alfa) üretimini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca aktif D vitamini B hücre prekürsörlerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını önler, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe eder. Aktif D vitamini CD4+T hücrelerinin T-reg hücrelerine dönüşümünü artırır. D vitamini eksikliği durumunda T-reg sayı ve aktivitesi azalır ve otoimmün hastalıkların gelişimi artar.

VDR, en fazla deride eksprese olmaktadır. Kültüre keratinositlerde yapılan çalışmalarda aktif D vitamininin keratinosit proliferasyonunu inhibe ettiği, diferansiyasyonu ise stimüle ettiği gösterilmiştir. VDR, keratinositler dışında saç foliküllerinde ve sebace bezlerde de bulunmaktadır (146,147).

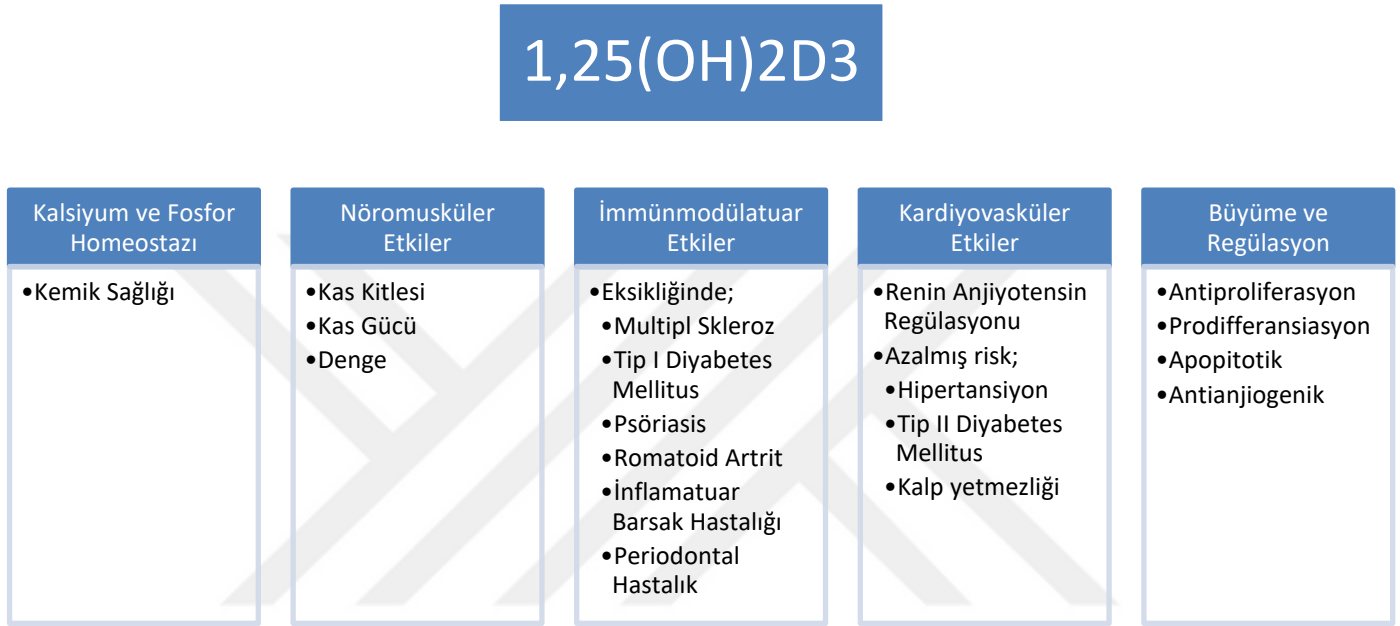
### **2.2.4. D Vitamini Eksikliği**

Çalışmalar, günümüzde D vitamini eksikliğinin; birçok enfeksiyon, otoimmün hastalık, malignite, diyabetes mellitus gibi endokrin bozukluklar, artmış kan basıncı,



bozulmuş lipid profili, metabolik sendrom ve birçok kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır (140,148,149).

Vitamin D eksikliği, dünyada oldukça sık karşılaşılan bir sorundur. Yapılan çalışmalarda sağlıklı popülasyonda %50'ye varan oranlarda D vitamin eksikliği saptanmıştır.



**Şekil 2-** Aktif D vitamininin fonksiyonları ve eksikliğindeki patolojiler (150)

Fonksiyonel olarak kullanılabilir vitamin D'nin %80-100'ü solar radyasyondan sağlanmakta ve sadece küçük bir kısmı diyet ile alınmaktadır. Bu yüzden, birçok ötre göre vitamin D eksikliği, büyük ölçüde güneşten sıkı korunma ve kaçınma stratejilerine bağlanmaktadır (151,152).

Güneş maruziyetinden yoğun olarak kaçınmanın, vitamin D eksikliğine yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda güneş koruyucusuna ek olarak, şapka takmak, UV emilimi bloke eden kıyafetler giymek, günün belirli saatlerinde dışarı çıkmamak gibi UV maruziyetini önleme çabalarının tamamı araştırılmıştır. Çalışmaların sonucunda, tek başına güneş koruyucusunun veya tek başına UV'den kaçınmanın, vitamin D düzeylerinin düşüklüğünün tek sebebi olmadığı; sıkı güneşten kaçınma stratejilerinin toplu şekilde, vitamin

D sentezini engelleyerek, vitamin D eksikliğine sebep oldukları gösterilmiştir (140,151-153).

Vitamin D eksikliğinin ortaya çıkmaması için gereken günlük ihtiyaç; deri fototipi, güneş maruziyeti, diyet alışkanlıkları ve altta yatan diğer tıbbi sorunların olup olmamasına göre değişir. Deride yeterli vitamin D oluşması için, haftada en az iki kez yüz, kollar, bacaklar ve sırt, güneş koruyucu sürülmeden, 20 dakika gün ışığına maruz bırakılmalıdır. Sisli bölgeler, fabrika dumanları veya araba egzozları ile aşırı kirlenen havanın bulunduğu alanlar, kapalı giyim tarzı tercihleri, yeterli vitamin D oluşumunu engeller (154).

D vitamini durumunu değerlendirmek için hem serum 25(OH)D<sub>3</sub>, hem de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ölçülebilir (140). ABD Endokrinoloji Derneği Kılavuzları'na göre 21-29 ng/ml 25(OH)D<sub>3</sub> seviyesi yetersiz ve 20 ng/ml'den az seviye ise eksiklik olarak tanımlanmıştır; ABD Tıp Enstitüsü (IOM), 20 ng/ml serum vitamin D seviyesinin, popülasyonun %97'sinin günlük vitamin D ihtiyacını karşıladığını bildirmiştir (155).

#### **2.2.5. Vitamin D Bağlayıcı Protein (DBP)**

Vitamin D bağlayıcı protein polimorfik, tek zincirli, albumin ve alfa-fetoprotein ailesinde yer alan bir serum glikoproteinidir. Dolaşımda D vitamininin yaklaşık %90'ı DBP'ye, %10'u albumine bağlı bulunmaktadır, %1'den azı da serbest formdadır (156). Serbest hormon hipotezine göre biyolojik olarak aktif olan form, serbest durumdaki D vitamindir. DBP, D vitamini için rezerv görevi görür ve yarı ömrünü uzatır. DBP ve albumin düzeylerinin serum D vitamini düzeyini etkilediği ilk olarak Bikle ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (157).

DBP, karaciğerde östrojen bağımlı olarak sentezlenir. İdrar, serum, serebrospinal sıvı, tükürük, asit, semen, süt ve lenfosit, monosit ve nötrofillerin yüzeyinde varlığı gösterilmiştir (158). Vitamin D eksikliğinin düzeltilmesiyle düzeyi değişmez, yaşa bağlı değişiklik gösterilmemiştir. Yapılan çalışmalarda kandaki düzeyinin sabah saatlerinde düşüş ve gün içinde hızlı bir yükselme ile karakterize diurnal ritm gösterdiği gözlenmiştir (159). İnflamasyona bağlı akut faz reaksiyonu ile bile, DBP'nin plazma konsantrasyonu genellikle stabil olarak bulunmuştur (160).

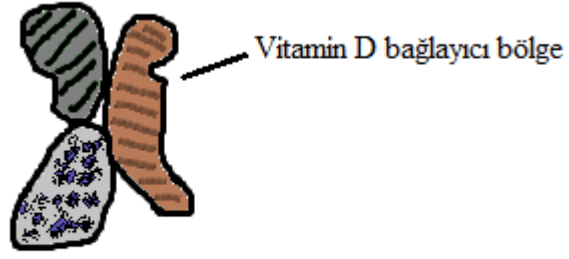
DBP polimorfizmleri ve etnik veya genetik özellikler DBP düzeyini etkiler. Batı Afrika kökenlilerde DBP düzeyleri daha düşüktür. Ayrıca oral kontraseptif kullanımı (161), vücut kitle indeksi ve lipid parametrelerinin yüksekliğinin (162) DBP düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. Amerika'da yapılan bir çalışmada siyah ırkta 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri beyaz ırka

göre daha düşük bulunmasına rağmen DBP düzeyleri kullanılarak hesaplanan biyoaktif D vitamini düzeyleri beyaz ırk ile benzer bulunmuştur (163). DBP, D vitamini için rezervuar görevi görmekte ve yarı ömrünü uzatmaktadır.

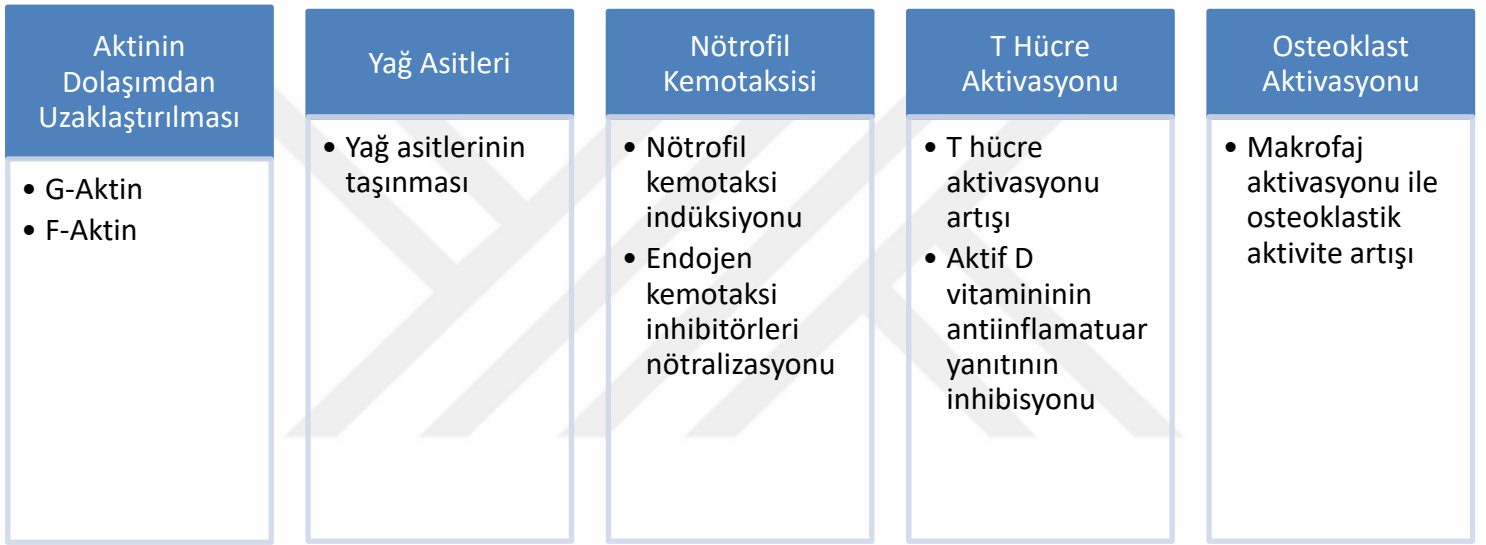
DBP'nin 120'den fazla polimorfizminin tanımlandığı, bu polimorfizmlerden en sık Gc1F, Gc1S, Gc2 görüldüğü bilinmektedir. DBP polimorfizminin, DBP'nin vitamin D'ye bağlanma afinitesini etkilediği gözükmemektedir. Gc1F en yüksek afiniteye, Gc2 en düşük afiniteye sahiptir. Bu alleller etnik farklılık göstermektedir. Düşük serum D vitamini seviyesine sahip bir kişinin DBP seviyesinin düşük olması ya da vitamin D'ye daha düşük afiniteye sahip bir Gc genotipine sahip olması sebebiyle serbest D vitamini düzeyleri normal sınırlarda olabilir (164). DBP düzeylerinin uzun süre sigara içenlerde (>10 paket/yıl) azaldığı gözlenmiştir (165).

D vitamini metabolitleri ile karşılaştırıldığında, DBP'nin serum konsantrasyonu 20 kat daha yüksektir, D vitamini metabolitleri DBP üzerindeki bağlanma alanlarının % 5'ini işgal eder. DBP'nin bu büyük molar fazlalığı muhtemelen birtakım potansiyel rollere sahiptir: D vitamini toksisitesine karşı kişiyi korur ve D vitamini için bir tampon / hazne görevi görür.

DBP'nin, D vitamini taşımanın yanında immünolojik sistemde görevleri vardır. Nötrofil kemotaksisini direkt olarak kontrol eder ve artırır, bunun yanında endojen kemotaksi inhibitörlerini de nötralize ederek ikili rol oynar. Osteoklastik aktiviteyi uyararak kemik döngüsünde de rol oynar. Septik şok, hepatik nekroz, respiratuvar distress sendromu gibi durumlarda nekrotik hücrelerden G-aktin ve F-aktin salınımı olur ve bu durum dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve çoklu organ yetmezliği ile ilişkilidir. DBP, bu prokoagülan faktörlerin damar içinde temizlenmesinde de rol almaktadır. DBP ayrıca, T hücre aktivasyonunun artmasına neden olur. Aktive T hücreleri, DBP'yi alır. T hücreleri tarafından 25(OH)D3-DBP kompleksleri hücre içine alınca, 1,25(OH)2D3'e dönüşüm izlenmez ve aktif D vitamini sağladığı antiinflamatuar yanıt sağlanamaz. 25(OH)D3 ve T hücresi, DBP'nin lokal konsantrasyonlarından etkilenir. İnflamasyon kaynaklı oksidatif stres lokal olarak, DBP'nin aracılık ettiği 25(OH)D3'ün indüklediği T hücre yanıtlarının inhibisyonunu engelleyen DBP karbonilasyonuna yol açabilir. 25(OH)D3 ile indüklenen T hücre yanıtlarının verimi de, farklı DBP fenotiplerinin 25(OH)D3 için değişken afinitesinden etkilenir (166).



**DBP**



**Şekil 3:** VDBP'nin farklı fizyolojik fonksiyonlarına genel bakış: D vitamini metabolitlerinin bağlanması, aktinin uzaklaştırılması, yağ asitlerinin bağlanması, nötrofil kemotaksisi, T hücre yanıtı artışı ve vitamin D bağlayıcı protein-makrofaj aktivasyon faktörünün (DBP-MAF) kemik katabolizması etkisi (166).

(Not: DBP şekli Dr. Özlem Özcanoğlu tarafından çizilmiştir.)

### 2.2.6. Vitamin D ve Psoriasis

Epidermal farklılaşma; komplike ve sıkı kontrol altındadır. Vitamin D, bazal tabakadan stratum korneuma kadar epiderminin tüm katlarında gelişmede rol alır. 1,25(OH)2D3 ve VDR, epidermal gelişimin ve keratinosit farklılaşmasının neredeyse tüm adımlarına katılırlar. Vitamin D, stratum bazalede hücre proliferasyonunu düzenler ve stratum spinosumda K1 ve K10 keratinlerinin, involucrinin ve transglutaminazların sentezini kontrol

eder (58,167-170). Ek olarak vitamin D, stratum granulosumda lorikrin ve filagrin sentezi ile stratum korneumda bariyer geçirgenliğinde rol alan lipid sentezi regülasyonunda rol alır. Bu mekanizmalar vitamin D'nin, hücre içi kalsiyum düzeylerini artırması, kalsiyumun keratinosit farklılaşmasını uyarabilmesi için gerekli fosfolipazlar ve kalsiyum reseptörlerini indüksiyonu ile kısmen açıklanabilir. 1,25(OH)2D3 eksikliğinin veya VDR işlev kaybının, epiderminin farklılaşmasını bozduğu ve bazal katmanın aşırı çoğalmasına sebep olduğu bildirilmiştir (167,168).

Psoriatik derideki bozulmuş farklılaşma, normalde görülen keratin K1 ve K10'nun ekspresyonunun gecikmesi, reaktif ve iyileşen deride görülen K6 ve K16'nın aşırı ekspresyonu ile gösterilmiştir. Fizyolojik konsantrasyonlarda vitamin D, keratinositlerin büyüme ve farklılaşmasını teşvik eder ve onları erken apoptozdan korur; ancak, fizyolojik olmayan çok yüksek konsantrasyonlarda, keratinosit çoğalmasını inhibe ederek selektif proapoptotik etki gösterir (169-171).

Psoriasis tedavisinde Vitamin D'nin rolü, keratinositlerin büyüme ve farklılaşmasına pozitif etkilerinden kaynaklanır. *In vivo* çalışmalar, 1,25(OH)2D3 analogları ile tedavinin epidermal keratinositler üzerindeki antiproliferatif ve diferansiyasyonu destekleyici etkilerini ortaya koymuştur (171). Ayrıca vitamin D bu etkilerinin yanında dermo-epidermal bileşke boyunca CD-26, ICAM-1 ve HLA-DR integrinlerinin dağılımını da düzenlemektedir (172).

Vitamin D analoglarının, epidermal keratinositlerde VDR ekspresyonunu artırdıkları; dolayısıyla hücre farklılaşması ve çoğalmasını düzenledikleri saptanmıştır (170,173).

Vitamin D; dendritik hücrelerin matürasyonunu ve migrasyonunu da düzenler, T hücre proliferasyonunu baskılar, regülatuar T hücrelerini (Treg) indükleyerek, sitokin üretimi ve aktivasyonunu düzenler. Kutanöz immün sistemde vitamin D'nin rolünü araştıran çalışmalara göre vitamin D, proinflamatuvar T yardımcı hücreler Th-1 ve Th-17 farklılaşması için gerekli sitokinlerin sentezini baskılar, T hücrelerinde IL-10 gibi antiinflamatuvar Th-2 sitokinlerinin sentezini uyarır. Dolayısıyla dendritik hücrelerde MHC-II moleküllerinin yoğunluğunu azaltır, IL-2, IL-8, INF- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe eder (96,174-178).

Vitamin D analoglarının, psoriasisde inflamasyonu artıran iki antimikrobiyal kemoatraktan peptid olan 'psoriasin' ile 'koebnerisin' sentezini inhibe ettikleri de bildirilmiştir (179). Vitamin D'nin keratinositlerde, makrofajların aktivasyonunu baskılayan ve yara iyileşmesinde artan antimikrobiyal peptidler olan, defensin ve katelisidini (LL-37)

indüklediği belirtilmiştir (176,180). Ayrıca topikal vitamin D analoglarının, psoriasis patogeneğinde önemli rol oynayan proinflatuar sitokin IL-12/23 ve TNF- $\alpha$  sentezini süprese eden timik stromal lenfopietin ile katelisidini artırdıkları gösterilmiştir (176,181).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Psoriasisli hastalarda serum 25-hidroksivitamin D düzeyi ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi saptamayı hedeflediğimiz tez çalışması için 18.05.2016 tarihinde 53043469-050.04.04 sayılı Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20 karar no'lu onayı alındı. Çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri tarafından desteklendi (Proje no: TPF-16023).

Çalışmaya Aralık 2017 ile Nisan 2018 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniği'nde psoriasis vulgaris tanısı alan 43 olgu (22 kadın / 21 erkek) ve 43 sağlıklı kontrol (22 kadın / 21 erkek) dahil edildi.

Araştırmaya klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı alan 18 yaşından büyük, son 3 ay içinde kalsiyum ve D vitamini preparatı ile topikal/sistemik D vitamini içeren ilaçlar, fototerapi almayan ve kalsiyum metabolizmasını bozabilecek bir hastalığı, yaygın ve/veya kronik inflamatuvar deri hastalığı ya da sistemik hastalığı olmayan hastalar ile kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi uyumlu herhangi bir deri yada sistemik hastalığı bulunmayan sağlıklı bireyler alındı.

Etik Kurulu onayı alındıktan sonra çalışmamıza katılan tüm hastalar ve kontrol grubundaki kişilerden çalışma öncesi bilgilendirilmiş olur metni ve bilgilendirilmiş olur formu okunarak gönüllülük esasına göre imzalı onayları alındı. Tüm katılımcıların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), 1. ya da 2.derece akrabasında psoriasis varlığı, sigara ve alkol kullanım öyküsü ve Fitzpatrick deri fototipi demografik bilgileri kaydedildi. Katılımcı kadınların giyim özelliği, İslami giyim kurallarına göre sadece yüz ve el bileklerine kadar elleri açık olanlar 'kapalı' olarak, diğerleri 'açık' olarak değerlendirilerek kaydedildi. Katılımcıların güneşte kalma süresi (saat/gün), güneş koruyucu kullanımı kaydedildi. Çalışmaya alınan psoriasis grubunun hastalık süresi (yıl), eklem ve tırnak tutulumu sorgulanarak kaydedildi, ayrıca hastalık şiddeti Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ)'ne göre hesaplandı.

#### 3.1. Araştırmanın Tipi

Çalışma olgu-kontrol tipinde hazırlandı.

### 3.2. Örneklerin Toplanması ve Yapılan Ölçümler

Hasta ve kontrol grubundan alınan periferel kanlar toplanarak, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda 25-(OH)D3 vitamini, vitamin D bağlayıcı protein, PTH, Ca, P, ALP, CRP çalışıldı. 25-(OH)D3 vitamini serum düzeyi, PTH ve CRP kemilüminesans yöntemi ile, Ca ve ALP ise spektrofotometrik olarak ticari kit kullanılarak Architect C8000 (Abbott, USA) otoanalizöründe çalışıldı. Vitamin D bağlayıcı protein, Elabscience ELISA kiti ( Catalog No : E-EL-H1604) ile Sandviç ELISA prensibine göre çalışıldı. Bu yöntemde ELISA plağı D vitamini Binding Proteine (DBP) özgül olan antikorlarla kaplıdır. Hasta serumları ve standartlar plak kuyucuklarına kondu ve kaplı antikorlarla birleşti, daha sonra biyotin ile işaretli başka bir antikor ve HRP (Horseadish Peroxidase) enzimi ve onun substratı kuyucuklara eklendi. İnkübasyondan sonra mavi bir renk oluştu. Reaksiyon stop solüsyonuyla durdurulduktan sonra renk sarı hale geldi ve bu rengin optik dansitesi spektrofotometrede 450 nm'de okundu. Okunan optik dansite, örneklerdeki DBP ile doğru orantılıdır. Elde edilen sonuçlar kalibrasyon grafiğine göre (ng/mL) olarak verildi. Bu kite ait saptama aralığı (3.91-20 ng/ml) arasında değişmektedir. Kitin DBP ait sensitivitesi (duyarlılığı) ise 2.35 ng/ml dir.

Hastaların sabah açlık kanları alındıktan sonra 25-(OH)D3 vitamini, PTH, Ca, P, ALP ve CRP çalışıldı. DBP, hastaların kanları santrifuj edilerek çalışma süresince - 80 °C derecede saklandı, çalışma sonunda toplu halde çalışıldı.

### 3.3 Çalışmada Kullanılan Ölçekler

#### 3.3.1. Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) (54)

PAŞİ, dört vücut bölgesindeki [baş, gövde, üst ekstremitte, alt ekstremitte], eritem (e), indürasyon (i) ve deskuamasyon (d) derecesinin belirlenmesi ile hesaplandı. PAŞİ hesaplanırken şu formül kullanıldı:

Baş (0,1) x (e+i+d) x alan + üst ekstremitte (0,2) x (e+i+d) x alan + gövde (0,3) x (e+i+d) x alan + alt ekstremitte (0,4) x (e+i+d) x alan

Elde edilen PAŞİ'ye göre hastalık şiddeti hafif (0-9.9), orta (10-19.9) veya şiddetli (20 ve üzeri) olarak değerlendirildi.



### 3.3.2. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Değerlendirilmesi (182)

Vücut kitle indeksi (VKİ), kişinin kilogram cinsinden ağırlığının metre cinsinden yüksekliğinin karesine bölünmesiyle belirlenir.

$$VKİ = \text{kilo (kg)} / \text{boy (m}^2\text{)}$$

$$VKİ < 18.5 = \text{Zayıf}$$

$$18.5-24.9 = \text{Normal kilolu}$$

$$25-29.9 = \text{Fazla kilolu}$$

$$30-39.9 = \text{Obez}$$

$$VKİ > 40 = \text{İleri derecede obez}$$

### 3.3.3. Fitzpatrick Deri Tipi Sınıflaması (183)

Tip I: Çok beyaz veya çilli cilt, güneşe maruz kalmasıyla her zaman yanıklar oluşur.

Tip II: Beyaz cilt rengi, güneşe maruz kalmasıyla genellikle yanıklar oluşur.

Tip III: Beyaz veya yağlı cilt, güneşe maruz kalmasıyla bazen yanıklar oluşur.

Tip IV: Esmer cilt, güneşe maruz kalma sonrası nadir yanık oluşur.

Tip V: Çok esmer cilt, güneşe maruz kalma sonrası çok nadir yanık oluşur.

Tip VI: Siyahî cilt, asla güneş yanığı oluşmaz.

### 3.4. İstatiksel Analiz

Kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında ki-kare analizi, numerik değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılması için bağımsız iki grup arası farkların T testi kullanıldı. Bütün hipotez kontrolleri  $\alpha=0.05$  önem seviyesinde gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık için  $p<0,05$  değeri kabul edildi. Sonuçlar “SPSS Statistics 23” Programı ile değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza, klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis vulgaris tanısı konan toplam 43 hasta ve sağlıklı 43 kontrol olgusu dahil edildi.

### 4.1. Demografik veriler

Hasta ve kontrol grubunda 22 (%51,2) kadın, 21 (%48,8) erkek olgu vardı. Hasta ile kontrol grubunda cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=1,000$ ) Hasta grubunun yaşı 20 ile 71 yaş arasında değişmekte olup ortalama değeri  $39,47 \pm 12,42$  idi. Kontrol grubunun yaşı 18 ile 89 yaş arasında değişmekte olup ortalama değeri  $42,56 \pm 15,93$  idi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalama değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,318$ ). Hasta grubunun VKİ değeri  $18,14 \text{ kg/m}^2$  ile  $38,57 \text{ kg/m}^2$  arasında değişmekte olup ortalaması  $28,11 \pm 5,52 \text{ kg/m}^2$  idi. Kontrol grubunun VKİ değeri  $17,63 \text{ kg/m}^2$  ile  $49,77 \text{ kg/m}^2$  arasında değişmekte olup ortalaması  $27,70 \pm 6,34 \text{ kg/m}^2$  idi. Hasta ve kontrol grubunun VKİ değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,749$ ).

Çalışmaya katılan gruplarda sigara içme alışkanlığına bakıldığında hasta grubunda sigara içen 26 (%60,5), içmeyen 17 (%39,5) kişi vardı. Kontrol grubunda ise sigara içen 15 (%34,9) kişi, içmeyen ise 28 (%65,1) kişi vardı. Grupların sigara alışkanlıkları karşılaştırıldığında, sigara içenler hasta grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p=0,031$ ). Alkol kullanımına bakıldığında hasta grubunda 8 (%18,6) kişi alkol alıyordu. Kontrol grubunda ise 5 (%11,6) kişinin alkol kullanımı vardı. Gruplar arasında alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,547$ ) (Tablo 1).

Çalışmaya alınan olguların arasında deri fototipi V ve VI olan yoktu. Hasta grubunda deri fototipi I olan yoktu, bu grubun 15'inin (%34,9) deri fototipi II, 25'inin (%58,1) deri fototipi III, 3'ünün (%7) deri fototipi IV idi. Kontrol grubunun 2'sinin (%4,7) deri fototipi I, 16'sının (%37,2) deri fototipi II, 19'unun (%44,2) deri fototipi III, 6'sının (%14) deri fototipi IV'tü. Hasta ve kontrol grubunun deri fototipleri arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,265$ ). Hasta ve kontrol gruplarında ailede psoriasis öyküsüne bakıldığında hasta grubunda 13 (%30,2) kişinin birinci ya da ikinci derece yakınında psoriasis öyküsü mevcuttu. Kontrol grubunda ise 3 (%7) kişinin birinci ya da ikinci derece yakınında psoriasis öyküsü mevcuttu. Her iki grup karşılaştırıldığında birinci ya da ikinci derece yakınında psoriasis öyküsü hastalarda anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p=0,013$ )

Çalışmaya alınan grupların eğitim durumuna bakıldığında hasta grubunda okur-yazar olmayan 2 (%4,7), ilkokul mezunu olan 19 (%44,2), ortaokul mezunu olan 6 (%14), lise mezunu olan 10 (%23,3) ve üniversite mezunu olan 6 (%14) kişi vardı. Kontrol grubuna bakıldığında ise okur-yazar olmayan yoktu, bununla birlikte ilkokul mezunu 14 (%32,6), ortaokul mezunu 5 (%11,6), lise mezunu 10 (%23,3) ve üniversite mezunu olan 14 (%32,6) kişi vardı. Gruplar arasında eğitim seviyesi karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,196$ ) (Tablo 1).

Tüm tablolarda istatistiksel anlamlılık değerini yansıtan p değerleri koyu renkle belirtilmiştir.



**Tablo 1.** Olgu ve Kontrol Grubunun Cinsiyet, Yaş, VKİ, Sigara, Alkol, Ailede Psoriasis Öyküsü, Deri Fototipi ve Eğitim Durumu Dağılımı

Değişken	Hasta n=43	Kontrol n=43	p
Cinsiyet			
Erkek	21 (%48,8)	21 (%48,8)	1,000
Kadın	22 (%51,2)	22 (%51,2)	
Yaş (yıl)	39,47 ± 12,42	42,56 ± 15,93	0,318
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,11 ± 5,52	27,70 ± 6,34	0,749
Sigara			<b>0,031</b>
Var	26 (%60,5)	15 (%34,9)	
Yok	17 (%39,5)	28 (%65,1)	
Alkol			0,547
Var	8 (%18,6)	5 (%11,6)	
Yok	35 (%81,4)	38 (%88,4)	
Ailede Psoriasis Öyküsü			<b>0,013</b>
Var	13 (%30,2)	3 (%7)	
Yok	30 (%69,8)	40 (%93)	
Deri Fototipi			0,265
I	0	2 (%4,7)	
II	15 (%34,9)	16 (%37,2)	
III	25 (%58,1)	19 (%44,2)	
IV	3 (%7)	6 (%14)	
Eğitim Durumu			0,196
Yok	2 (%4,7)	0	
İlkokul	19 (%44,2)	14 (%32,6)	
Ortaokul	6 (%14)	5 (%11,6)	
Lise	10 (%23,3)	10 (%23,3)	
Üniversite	6 (%14)	14 (%32,6)	

Hastaların hastalık başlangıç yaşı 7 ile 64 yaş arasında değişmekteydi, medyan başlangıç yaşı 29 (24–38)'di. Hastaların 34'ünde (%79) başlangıç yaşı 40'ın altındayken 9'unda (%21) hastalık 40 yaşından sonra başlamıştı. Hastalık süresi 2 ay ile 37 yıl arasında değişmekteydi ve medyan değer 8,0 (2-15) yıldır.

Hastalar psoriasis alan şiddet indeksine göre değerlendirildiğinde, 36 hastanın (%83,7) hafif, 7 hastanın (%16,3) şiddetli hastalığa sahip olduğu belirlendi. Hastaların 15'inde (%34,9) eklem tutulumu vardı. Tırnak tutulumuna bakıldığında 11 (%25,6) hastada tırnak tutulumu vardı.

Aile hikayesi olan hastalarda hastalık başlangıç yaşı  $21,2 \pm 10,5$  yılken, aile hikayesi olmayanlarda  $32,2 \pm 15,9$  yıldır. Gruplar karşılaştırıldığında aile hikayesi olanlarda hastalık anlamlı olarak daha erken başlamıştı (**p=0,027**).

Kadın hastalarda hastalığın başlangıç yaşı  $24,2 \pm 12,7$  yılken erkek hastalarda  $33,7 \pm 16,4$  yıldır. Gruplar karşılaştırıldığında kadınlarda hastalık anlamlı olarak daha erken başlamıştı (**p=0,04**).

Hasta ve kontrol grubunda güneşte kalma süreleri değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubunun günde medyan güneşte kalma süresi 1 (0,5-3) saattir. Gruplar arasında güneşte kalma süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,777$ ). Çalışmaya katılanlarda güneş koruyucu kullanımına bakıldığında hasta grubunda 36 (%83,7) kişi hiç güneş koruyucu kullanmazken 6 (%14) kişi sadece yaz mevsiminde, 1 (%2,3) kişi her zaman güneş koruyucu kullanıyordu. Kontrol grubunda 30 (%69,8) kişi hiç güneş koruyucu kullanmazken 9 (%20,9) kişi yaz mevsiminde, 4 (%9,3) kişi ise her zaman güneş koruyucu kullanıyordu. Hasta ve kontrol grubu güneş koruyucu kullanımı açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,229$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Grupların Güneşte Kalma Süresi ve Güneş Koruyucu Kullanımının Dağılımı

Değişken	Hasta n=43	Kontrol n=43	p
Güneşte Kalma Süresi (saat/gün)	1 (0,5 – 3)	1 (0,5 - 3)	0,777
Güneş Koruyucu Kullanımı			0,229
Hiç	36 (%83,7)	30 (%69,8)	
Yaz Mevsiminde	6 (%14)	9 (%20,9)	
Her zaman	1 (%2,3)	4 (%9,3)	

#### 4.2. D vitamini ve DBP Verileri

Hasta ve kontrol grubunda CRP değerlerine bakıldığında, medyan CRP değeri hastalarda 2,3 (2-5,3) mg/L iken kontrol grubunda 2 (2-3,6) mg/L idi. Gruplar arasında CRP değerleri karşılaştırıldığında hasta grubunda CRP değeri anlamlı olarak daha yüksekti (**p=0,018**). Parathormon (PTH) değerlerine bakıldığında hasta grubunda medyan PTH değeri 58 (47,9-80,9) pg/mL, kontrol grubunda 47,6 (37,6-77,7) pg/mL idi. Gruplar PTH değerleri açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda PTH değeri anlamlı olarak daha yüksekti (**p=0,046**). Kalsiyum (Ca) değerlerine bakıldığında hasta grubunda medyan Ca değeri 9,4 (9-9,6) mg/dL, kontrol grubunda ise 9,5 (9,1-9,9) mg/dL idi. Gruplar arasında Ca değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,091$ ). Hasta ve kontrol grubunda fosfor (P) değerlerine bakıldığında, medyan P değeri hastalarda 3,2 (2,9-3,5) mg/dL iken kontrol grubunda 3,1 (2,8-3,5) mg/dL idi. Gruplar arasında P değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,812$ ). Hasta ve kontrol grubunda alkalen fosfataz (ALP) değerlerine bakıldığında, ortalama ALP değeri hastalarda  $72,74 \pm 18,91$  U/L iken kontrol grubunda  $70,51 \pm 20,79$  U/L idi. Gruplar arasında ALP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,604$ ) (Tablo 3).

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunda D vitamini bakıldığında hasta grubunda medyan değer 30 (28-32) ng/mL, kontrol grubunda medyan değer 29 (25-33) ng/mL idi. Gruplar arasında D vitamini değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,356$ ). Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunda D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) bakıldığında hasta grubunda ortalama değer  $142,08 \pm 34,82$  ng/mL, kontrol grubunda ortalama değer

154,14 ± 32,17 ng/mL idi. Gruplar arasında DBP değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,099) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Hasta ve Kontrol Grubunda CRP, PTH, Ca, P, ALP, D vitamini ve DBP Değerlerinin Karşılaştırması

Değişken	Hasta n=43	Kontrol n=43	p
CRP (mg/L)	2,3 (2 - 5,3)	2 (2 - 3,6)	<b>0,018</b>
PTH (pg/mL)	58 (47,9 - 80,9)	47,6 (37,6 - 77,7)	<b>0,046</b>
Ca (mg/dL)	9,4 (9 - 9,6)	9,5 (9,1 - 9,9)	0,091
P (mg/dL)	3,2 (2,9 - 3,5)	3,1 (2,8 - 3,5)	0,812
ALP (u/L)	72,74 ± 18,91	70,51 ± 20,79	0,604
D vitamini (ng/mL)	30 (28 - 32)	29 (25 - 33)	0,356
DBP (ng/mL)	142,08 ± 34,82	154,14 ± 32,17	0,099

Tüm katılımcılarda kadın ve erkeklerde D vitamini ve DBP verileri karşılaştırıldığında D vitamini değerleri açısından anlamlı fark bulunmazken (p=0,75), DBP değeri kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (**p=0,049**) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Kadın ve Erkek Cinsiyete Göre D Vitamini ve DBP Değerlerinin Karşılaştırması

Değişken	Kadın n=44	Erkek n=42	p
D vitamini (ng/mL)	27,4 ± 4,7	29,5 ± 5,2	0,75
DBP (ng/mL)	155,1 ± 33,4	140,8 ± 33,2	<b>0,049</b>

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunda kadın ve erkeklerde D vitamini ve DBP değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda D vitamini değeri kadınlarda ortalama 28,1 ± 5,5 ng/mL, erkeklerde 28,3 ± 5,1 ng/mL idi, DBP değerlerine bakıldığında ise kadınlarda ortalama değer 154,7 ± 37,3 ng/mL, erkeklerde ise 153,5 ± 26,7 ng/mL idi ve iki grup D vitamini ve DBP değerleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,9) (Tablo 5).

Hasta grubunda D vitamini değeri kadınlarda ortalama 29,9 ± 3,6 ng/mL, erkeklerde 28,8 ± 4,5 ng/mL idi ve her iki grup karşılaştırıldığında D vitamini değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,39), DBP değeri ise kadınlarda ortalama 155,5 ± 29,9 ng/mL, erkeklerde ise 128 ± 34,6 ng/mL idi ve hasta grubunda kadınlarda DBP anlamlı olarak daha yüksekti (**p=0,008**) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Hasta ve Kontrol grubunda Kadın ve Erkeklerde D Vitamini ve DBP Değerlerinin Karşılaştırması

Değişken	D vitamini (ng/mL)	p	DBP (ng/mL)	p
Kontrol Kadın (n=22) Erkek (n=21)	28,1 ± 5,5 28,3 ± 5,1	0,9	154,7 ± 37,3 153,5 ± 26,7	0,9
Hasta Kadın (n=22) Erkek (n=21)	29,9 ± 3,6 28,8 ± 4,5	0,39	155,5 ± 29,9 128 ± 34,6	<b>0,008</b>



Tüm katılımcılarda kadınlar giyim özelliklerine göre gruplandırılıp D vitamini ve DBP değerlerine bakıldığında giyim özelliği açık olanlarda ortalama D vitamini değeri  $29,1 \pm 4,6$  ng/mL, kapalı olanlarda  $28,4 \pm 3,9$  ng/mL idi, DBP değeri giyim özelliği açık olanlarda  $155 \pm 33,6$  ng/mL, kapalı olanlarda ise  $155,4 \pm 34,2$  ng/mL idi. Gruplar karşılaştırıldığında D vitamini ve DBP değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,1$ ,  $p=0,97$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Tüm Katılımcılarda Giyim Özelliklerine Göre D vitamini ve DBP Karşılaştırması

Değişken	Giyim Özelliği (Kadın)		p
	Açık (n=30)	Kapalı (n=14)	
D vitamini (ng/mL)	$29,1 \pm 4,6$	$28,4 \pm 3,9$	0,1
DBP (ng/mL)	$155 \pm 33,6$	$155,4 \pm 34,2$	0,97

#### 4.3 Hastalık şiddeti ile Biyokimyasal ve Klinik Parametrelerin İlişkisi

Hastaların PAŞİ skoru ile PTH, Ca, P, ALP ve CRP değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (sırasıyla  $p=0,686$ ,  $p=0,795$ ,  $p=0,638$ ,  $p=0,459$ ,  $p=0,821$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.** PAŞİ ile Biyokimyasal Parametrelerin (PTH, Ca, P, ALP ve CRP) İlişkisi

	PAŞİ	
	r	p
PTH	-0,063	0,686
Ca	-0,041	0,795
P	0,074	0,638
ALP	0,116	0,459
CRP	0,036	0,821

Hastaların PAŞİ skoru ile VKİ, hastalık süresi, eğitim durumu ve güneşte kalma süresi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (sırasıyla  $p=0,236$ ,  $p=0,429$ ,  $p=0,768$ ,  $p=0,708$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8.** PAŞİ ile Klinik parametrelerin (VKİ, hastalık süresi, eğitim durumu, güneşte kalma süresi) Korelasyon İlişkisi

	PAŞİ	
	r	p
VKİ	0,185	0,236
Hastalık Süresi	0,124	0,429
Eğitim Durumu	0,046	0,768
Güneşte Kalma Süresi	0,059	0,708

Hastaların PAŞİ skoru ile cinsiyet, VKİ, hastalık süresi, eğitim durumu, güneşte kalma süresi, alkol, sigara, ailede psoriasis öyküsü, güneş koruyucu kullanımı, deri fototipi, eklem ve tırnak tutulumu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (sırasıyla  $p=0,903$ ,  $p=0,236$ ,  $p=0,429$ ,  $p=0,768$ ,  $p=0,708$ ,  $p=0,866$ ,  $p=0,99$ ,  $p=0,093$ ,  $p=0,834$ ,  $p=0,129$ ,  $p=0,819$ ,  $p=0,0219$ ) (Tablo 9).

Kadın hastalar giyim özelliklerine göre gruplandırıldığında, giyim özelliği kapalı olan kadınlarda PAŞİ skoru anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( **$p=0,006$** ) (Tablo 9).



**Tablo 9.** PAŞİ Skoru ile Klinik Parametrelerin (Cinsiyet, alkol kullanımı, sigara kullanımı, ailede psoriasis öyküsü, güneş koruyucu kullanımı, deri fototipi, kadınlarda giyim özelliği, eklem tutulumu ve tırnak tutulumu) İlişkisi

Değişken	PAŞİ	p
Cinsiyet		0,903
Kadın (n=22)	5,7 (4,2-6,4)	
Erkek (n=21)	5,1 (3,6-7,7)	
Alkol		0,866
Yok (n=35)	5,7 (3,6 – 7,7)	
Var (n=8)	5,1 (4,3 – 8,4)	
Sigara		0,99
Yok (n=17)	5,7 (3,5 – 8,3)	
Var (n=26)	5,1 (3,6 – 7,8)	
Ailede Psoriasis Öyküsü		0,093
Yok (n=30)	4,8 (3,4 - 7,9)	
Var (n=13)	6 (5 – 7,4)	
Güneş Koruyucu Kullanımı		0,834
Yok	5,45 (3,6 – 7,4)	
Var	5 (4,6 – 8,2)	
Deri Fototipi		0,129
I – II (n=15)	6,5 (4,9 – 8,4)	
III – IV (n=28)	5 (3,6 – 6,2)	
Giyim Özelliği (Kadın, n=22)		<b>0,006</b>
Açık (n=14)	4,7 (2,7 - 6)	
Kapalı (n=8)	6,1 (5,8 - 15)	
Eklem Tutulumu		0,819
Yok (n=28)	5,2 (3,6 – 7,4)	
Var (n=15)	5,7 (4 – 10,1)	
Tırnak Tutulumu		0,219
Yok (n=32)	5,2 (3,6 – 6,5)	
Var (n=11)	6 (4,8 – 12,6)	

#### 4.4. D vitamini, DBP ile Yaş, VKİ, PAŞİ, Deri Fototipi, CRP, PTH ve Hastalık Süresi Arasındaki İlişki

Çalışmaya alınan tüm olgularda D vitamini ile DBP arasındaki ilişkiye bakıldığında D vitamini azalırken DBP'nin arttığı görülmüş, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,21$ ).

Katılımcılarda yaş ve VKİ arttıkça D vitamini düzeyi düşerken (sırasıyla  $p=0,000$ ,  $p=0,008$ ), DBP ile anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p=0,467$ ,  $p=0,153$ ). Deri fototipi ile D vitamini ve DBP arasındaki ilişkiye bakıldığında ise anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0,1$ ,  $p=0,498$ ) (Tablo 10). PTH ve CRP değerleriyle D vitamini ve DBP ilişkisine bakıldığında anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0,881$ ,  $p=0,098$  ve  $p=0,229$ ,  $p=0,614$ ) (Tablo 10).

Çalışmaya alınan hastalarda hastalık süresi ile D vitamini ve DBP arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p=0,685$ ,  $p=0,58$ ). Hastaların PAŞİ skoru ile D vitamini ve DBP değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, D vitamini ve DBP azalırken PAŞİ skorunun arttığı ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (sırasıyla  $p=0,496$ ,  $p=0,822$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10.** D vitamini ve DBP ile Yaş, VKİ, PAŞİ, Deri fototipi, CRP, PTH ve Hastalık süresi Arasındaki İlişki

	DBP		D vitamin	
	R	p	r	p
D vitamin	-0,136	0,21	1	
DBP	1		-0,136	0,21
Yaş	0,080	0,467	-0,748	<b>0,000</b>
VKİ	-0,155	0,153	-0,285	<b>0,008</b>
PAŞİ	-0,035	0,822	-0,107	0,496
Deri fototipi	-0,074	0,498	0,178	0,1
CRP	-0,055	0,614	-0,131	0,229
PTH	-0,180	0,098	0,016	0,881
Hastalık süresi	-0,087	0,58	-0,064	0,685

## 5.TARTIŞMA

Psoriasis doğal ve kazanılmış immün sistemin rol oynadığı kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Psoriasis patogeneğinde kabul edilen, bilinmeyen bir uyarının kutanöz antijen sunan dendritik hücreleri aktive ettiği ve bu antijen sunan hücrelerin yardımcı T hücreleri ile inflamatuvar sitokin yollarının aktivasyonudur. İnflamatuvar yanıtta en önemli yol, yardımcı TH1 hücrelerinin sitokin yollarıdır. Psoriatik plaklarda TH1 sitokinleri (IFN  $\gamma$ , IL-2, IL-12 ve TNF  $\alpha$ ) hakimdir. Bu kaskatların aktivasyonu sonucu endotel hücreleri ve nötrofiller aktive olur, kemokin ve büyüme faktörleri salınır ve sonuç keratinosit proliferasyonudur (44-46).

Vitamin D'nin, doğal immün sistem fonksiyonlarını artırıp kazanılmış immün yanıtı düzenleyerek immünmodülatuar etkisi olduğuna dair kanıtlar vardır. Keratinositlerden katalisidin üretimini indükleyerek inflamatuvar TH1 yanıtını baskımlarken, anti-inflamatuvar TH2 yolağını indükler. B hücre apoptozisini artırarak B hücre matürasyonunu inhibe eder ve dendritik hücre uyarısıyla T regülatuar hücrelerin üretimini artırır (140, 144).

Çalışmamızda psoriasis hastalarının serum 25-hidroksi vitamin D düzeyleri ile hastalık şiddetinin ilişkisinin gözden geçirilmesi planlanmıştır.

### 5.1. Demografik Veriler ve Klinik Değerlendirme

Psoriasis, her iki cinsiyeti eşit sıklıkta etkiler ve doğumdan itibaren her yaşta görülebilir. Genellikle genç erişkin dönemde başlar, alevlenme ve remisyonlarla kronik bir seyir izler (12,13).

Aykol ve ark.'nın (183) 640 psoriazisli hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların 321'i kadın (%51.1), 319'u erkek (%49.8), hastaların yaş ortalaması  $35.2 \pm 16.5$  yıl olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 22 (%51,2) kadın hasta, 21 (%48,8) erkek hasta vardı. Çalışmamızda hastaların ortalama yaşı  $39,47 \pm 12,42$  yıl olarak saptandı. Çalışmamıza dahil edilen sağlıklı kontrol grubunda 22 kadın (%51,2), 21 erkek (%48.8) olmak üzere, 43 kontrol vardı. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $42,56 \pm 15,93$  yıl idi. Hasta ve kontrol grubunda yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubundaki eşit cinsiyet dağılımı ve benzer yaş ortalaması literatürlerden yola çıkarak dağılımın homojen olması ve grupların karşılaştırılabilir olması için gözettiğimiz bir durumdur.

Hastalığın en sık üçüncü dekatta başladığı bilinmektedir (22). Psoriasis erken yaşlarda başlayanlarda, geç başlangıçlılara göre daha şiddetli seyredebilmektedir. Hastalık her iki cinsi de eşit sıklıkla tutar ancak kadınlarda daha erken yaşlarda başlayabilmektedir (23). Bizim çalışmamızda hastalığın medyan başlangıç yaşı 29 (24-38) yılıdır. Türk popülasyonunda kadınlarda erkeklere oranla hastalığın 1,5 kat daha sık görüldüğü, daha erken başlangıçlı olduğu ve kadınlarda aile öyküsünün %25, erkeklerde ise %37 olduğu bildirilmiştir (21). Kadın hastalarda hastalığın başlangıç yaşı  $24,2 \pm 12,7$  yılken erkek hastalarda  $33,7 \pm 16,4$  yılıdır. Gruplar karşılaştırıldığında kadınlarda hastalık anlamlı olarak daha erken başlamıştı ( $p=0,04$ ). 43 hastanın 34'ünde (%79) hastalığın başlangıcı 40 yaşından önceydi.

Aile anamnezi, çeşitli çalışmalarda %10-33 arasında saptanmıştır (16,32). Çok sayıda popülasyon ve aile tabanlı çalışmada ve ikizlerdeki çalışmalarda psoriasis gelişiminde genetik faktörlerin önemli rolü olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Aile öyküsü varlığında hastalık daha erken başlayabilmekte ve daha şiddetli seyredebilmektedir (24-26). Aykol ve ark.larının yaptığı çalışmada (183) hastaların %25,6'sının birinci ya da ikinci derece akrabalarından en az birinde psoriasis öyküsü mevcut bulunmuştur. Bizim çalışmamızda literatürlerle uyumlu olarak hastaların 13'ünde (%30,2) aile öyküsü vardı. Bu hastalarda hastalık başlangıç yaşı aile öyküsü olmayan hastalardan anlamlı olarak daha erken yaşta başlamıştı ( $p=0,027$ ). Ailede psoriasis öyküsü olan hastalar, olmayanlarla karşılaştırıldığında iki grubun PAŞİ skorları açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,093$ ).

Son yıllarda psoriasis ile obezite arasındaki ilişki, her iki hastalığın da büyük ölçüde kardiyovasküler hastalık riski ve metabolik sendrom elementleri açısından, bireyin sağlığı üzerinde önemli etkisi bulunan kronik inflamatuvar süreçlerin olduğuna dair artan kanıtlarla gösterildi. Psoriasis ile bu ilişki hakkında hala önemli tartışmalar olmasına rağmen, kanıtlar iki yönlü bir ilişkiye işaret etmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışma, obezitenin yüksek psoriasis hastalığı riski ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü ve bu ortamda uzun süreli kötü bir prognoz olduğu hipotezini destekleyen kanıtlar sağlamıştır. Bununla birlikte, diğer çalışmaların bulguları, obezitenin psoriasis için bir risk faktörü değil, hastalığın bir sonucu olabileceğini göstermektedir (sosyal izolasyon, alkol kullanımı vb. nedenlerle) (184-186). Obezite ve psoriasis hastalığı arasındaki ilişki artan ilgi konusudur. Bu ilişkinin ilk referansı, 10 yıllık bir süre boyunca takip edilen yaklaşık 159.200 kişiden oluşan bir İsveç çalışmasıdır (187). Psoriasisli 560 hastayı kapsayan bir İtalyan olgu-kontrol çalışmasının yazarları ise, fazla kilolu (VKİ: 26-29) veya obez (VKİ  $\geq 30$ ) popülasyonunda psoriasis



riskinin obez olmayan kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bulmuştur (odds oranı [OR ], sırasıyla 1,6 ve 1,9) (188).

Proinflamatuvar bir durum olan obezitede yağ dokuda TNF- $\alpha$ , IL-6 ve mRNA artışı gösterilmiştir ve obez hastaların psoriasis neden yatkın oldukları, adipoz dokunun hem endokrin hem de immün bir organ olmasıyla açıklanmaktadır (42,189).

Toplum bazlı çalışmalarda da psoriasis hastalarında, normal popülasyonla karşılaştırıldığında, obezitenin daha yaygın olduğu ve VKİ arttıkça PAŞİ skorunun artabileceği gösterilmiştir (190,191).

Bizim çalışmamızda hastaların ortalama VKİ değeri  $28,11 \pm 5,52 \text{ kg/m}^2$ , kontrol grubunun ortalama VKİ değeri ise  $27,70 \pm 6,34 \text{ kg/m}^2$  idi, gruplar karşılaştırıldığında VKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). VKİ ile PAŞİ skoru arasındaki ilişkiye bakıldığında ise anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ). Literatürden farklı olarak bu durumun nedeni, bizim çalışmamızdaki olgu sayısının az olması olabilir.

Keratinositler, hücreye kalsiyum akışını sağlayan ve hücrel farklılaşmayı arttıran nikotinik reseptörlere sahiptir. Sigaranın, hücrelerdeki oksidatif stresi artırdığı tesbit edilmiştir. Ayrıca psoriasis hastalarının antioksidan besinleri (meyveler vb.) az tüketmesi sebebiyle hücredeki antioksidasyon işlemleri azalmaktadır (40). Sigara içimi, mitojen ile aktive olan kinaz (MAP kinaz), nükleer faktör  $\kappa\text{B}$  (NF $\kappa\text{B}$ ) ve Janus kinaz-Stat (JAK-Stat) yolları gibi psoriasisde yer alan birçok yolu aktive edebilen serbest radikaller üretir. Nikotin, dendritik hücreler tarafından IL-12 üretimini artırabilir ve T hücrelerinin aktivasyonu için eş uyarıcı faktörler gerektiren CD-40 ve CD-86 ekspresyonunu artırabilir. Ayrıca, tütünün yanmasıyla üretilen dioksin, Th-22 ve Th-17 hücreleri tarafından ifade edilen aril hidrokarbon reseptörüne bağlanır. Bu reseptör, IL-17 ve IL-22 için bir transkripsiyon faktörü olarak hareket edebilir (192).

Sigara ile deri hastalığı arasındaki en çarpıcı bağlantı, palmoplantar püstüloziste kurulmuştur. Palmoplantar püstülozis ile birliktelik kadar güçlü olmasa da, birçok çalışma sigara içimi ile psoriasis arasında bir bağlantıya işaret etmiştir (193). Olgu kontrollü bir çalışma, sigara ve psoriasis (hem hastalık aktifken sigara içimi hem de hastalığın başlangıcından önce sigara içilmesi) arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (194). Mills ve ark.'larının yaptığı bu çalışmada 108 psoriasis hastası (palmoplantar tutulum dahil) kontrol grubuyla (%23,6'sı sigara içiyor) karşılaştırıldığında psoriasis hastalarının (%46,2'si sigara içiyor,) daha fazla sigara içtiği ve sigara içenlerde PAŞİ skorunun daha yüksek olduğu

gözlenmiştir ( $p<0,01$ ). 420 hasta ve 424 kontrolün alındığı başka bir çalışmada hasta grubunda 136 kişinin (%32,4), kontrol grubunda ise 110 kişi (%25,9) içtiği gözlenmiştir. Her iki grup karşılaştırıldığında hasta grubunda sigara içenler anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (195). Bununla birlikte başka bir çalışmada (196) sigara içmeyen, geçmişte içmiş ancak bırakmış ve hali hazırda içmekte olanlar karşılaştırılmış ve bu üç grup arasında psoriasis şiddeti açısından fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda hastaların 26'sının (%60,5), kontrol grubunun 15'inin (%34,9) sigara içtiği ve iki grup karşılaştırıldığında, literatürlerle uyumlu olarak hastaların sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha fazla sigara içtiği gözlenmiştir ( $p=0,031$ ). Sigara içenlerle içmeyen hastalar PAŞİ skorları açısından karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık saptanamamıştır ( $p=0,99$ ).

Alkolün bağışıklık sistemini farklı şekillerde etkilediği bilinmektedir: Akut alkol tüketimi immünsüpresif iken, kronik alkol tüketimi inflamatuvar hücre yanıtını uyarmaktadır. Alkol ve metabolitlerinin, TNF- $\alpha$  dönüştürücü enzim (TACE) ve çözünebilir TNF-reseptör tip 1 gibi aktif psoriasisde sistemik immünregülasyonda yer alan önemli belirteçleri arttırdığı *in vivo* olarak gösterilmiştir (42).

Psoriatik keratinositlerin kullanıldığı bir *in vitro* modelde %0.05 konsantrasyonda etanolün psoriasis patogenezinde anahtar rol oynayan T lenfositleri ve keratinosit hiperproliferasyonunu uyardığı gözlenmiştir. Bu modelde proinflamatuvar sitokinler olan TGF- $\alpha$ , IL-6 seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. Farklı *in vitro* çalışmalarda keratinositlerde tümoral olmayan insan keratinositlerinde proliferasyonu uyaran mRNA düzeylerinin etanolla arttığı gözlenmiştir. Tüm bu mekanizmalarla alkol, psoriasis başlatan tetikleyici olabilmektedir (42). Ayrıca alkol alımı, miyokard enfarktüsü veya inme gibi kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak görünmektedir.

Kronik alkol alımının artmış sistemik inflamatuvar hücre yanıtına yol açtığına dair kanıtlar vardır. Sistemik inflamasyon, kardiyovasküler hastalık ve psoriasisin ortak özelliğidir. Ayrıca, yüksek alkol tüketimi depresyon ve anksiyete bozuklukları ile ilişkilidir. Öte yandan, alkol tüketimi merkezi sinir sistemi üzerinde de öznel etkiler üretir. Alkol, bir anksiyolitik olarak davranır ve içicinin stresli yaşam olaylarına ve sosyal durumlara karşı duyulan isteksizliğin üstesinden gelmesine yardımcı olabilir. Bununla birlikte, kronik aşırı alkol kullanımı depresyon ve anksiyete ile ilişkilidir.

Psoriasis hastaları sıklıkla toplumda damgalanma ve benlik algısında bozulma yaşarlar ve sosyal etkileşimden kaçınırlar. Çalışmalar, diğer kronik tıbbi rahatsızlıkları olan hastalarla

karşılaştırıldığında psoriasisli hastalarda anksiyete, depresyon ve stres prevalansının daha yüksek olduğunu göstermiştir (42). Ayrıca, psoriasisli hastaların alkol tüketimi, hastalığın şiddeti ile de ilişkili bulunmuştur (197).

Alkol tüketim alışkanlığının sıklığı psoriasisli hastalarda %17-30 arasında değişmektedir. Türkiye’de Kundakçı ve ark. (22) psoriasis hastalarında alkol kullanım oranını %12, Tekin ve ark. (198) ise %19.6 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda hastaların 8’inde (%18,6), kontrol grubunun 5’inde (%11,6) alkol kullanma alışkanlığı vardı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Psoriasisli hastalarda PAŞİ ile alkol kullanımının ilişkisine bakıldığında ise anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Plak psoriasisste süreç kronik olup ömür boyu alevlenme ve iyileşme dönemleriyle seyreder. Bu süreç tedavinin başlanması ve kesilmesiyle değişebilmekte ve hastalık nadiren kendiliğinden gerileyebilmektedir (16,17). Çalışmamızdaki hastaların hastalık süreleri 2 ay ile 37 yıl arasında değişmekteydi ve medyan hastalık süresi 8 (2-15) yıldır. PAŞİ, 1970’lerin sonlarındaki gelişiminden bu yana psoriasis tedavisinin birçok klinik çalışmasında kullanılan bir skorlama sistemidir. Dört anatomik alanın (baş, kol, gövde ve bacak) her biri için, eritem şiddeti, infiltrasyon ve skuam kalınlığı ve yüzey alanı tutulum yüzdesi değerlendirilir. Kafa derisi ve boynu “baş” altında değerlendirilir, kalçalar “alt ekstremiteler” altında değerlendirilir ve aksiller ve genital organlar, gövde ve bacakları ayıran inguinal kanal ile “gövde” altında değerlendirilir. Avuç içleri üst ekstremitelerin, ayak tabanları ise alt ekstremitelerin bir parçası olarak değerlendirilir. Tırnaklar PAŞİ skorunda dikkate alınmaz. PAŞİ skoru, teorik olarak minimum 0 ile maksimum 72,0’a kadar olan (40 puanı aşan hasta nadir olmakla birlikte) bir aralığa sahiptir (199).

Psoriasis seyrinde ortaya çıkan seronegatif inflamatuvar artrit psoriasisli hastalarda %5-30 oranında geliştiği kabul edilmektedir (59). Artrit, %10 olguda ilk belirtidir, %15 olguda deri tutulumu ile birlikte başlar, %75 olguda deri tutulumundan sonra görülür (47). Artrit, psoriasisten ortalama 1-2 dekad sonra ortaya çıkar ve prevalansında 3. dekadından 6. dekada doğru bir artış gözlenir (47,58,59). Tırnak tutulumu, psoriasisli hastalarda %10-55 arasında değişen oranlarda bulunmaktadır (1,16). Artropatik psoriasisli olgularda tırnak tutulumu %80’in üzerinde bulunabilmektedir (55). Tırnak tutulumu ile psoriasis şiddeti arasında ilişki bulunmazken psoriasis süresi uzadıkça tırnak tutulum insidansı artmaktadır (200,201).

Aykol ve ark.'nın çalışmasında (183) artropati 22 kadın, 14 erkek olmak üzere 36 (%5.6) hastada bulunmaktaydı. Artropatik psoriasisli hastaların ise %58,3'ünde (n:21) tırnak bulgusu mevcuttu. Hastaların %37,6'sında (n=241) tırnak bulgusu mevcuttu. Kundakçı ve ark. (22) yaptıkları çalışmada psoriasis hastalarında tırnak tutulumunu %16 olarak bildirmişlerdir. Tekin ve ark. (198) yaptıkları çalışmada tırnak tutulumunu %62.2 hastada bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda hastaların %34,9'unda (n:15) eklem tutulumu vardı.

Artropatik psoriasisli hastalarda tırnak tutulum sıklığının %80'lerin üzerinde olduğu bildirilmektedir (201). Ancak bizim çalışmamızda artropatik psoriasisli hastaların %33,3'ünde (n:5) tırnak tutulumu saptandı. Bütün hastaların %25,6'sında tırnak tutulumu vardı (n:11).

Psoriasisste patojenik fenomenlerde rol oynayan sitokinlerin bazıları, akut faz yanıtının tetikleyicisi olarak bilinir. En iyi bilinen akut faz reaktanları arasında yer alan C-reaktif protein (CRP), deride inflamasyonun gelişiminde rol oynayan sitokinlerle olan ilişkilerinden dolayı psoriasisste özel ilgi konusu olmuştur. CRP, travma ve kanserler dahil olmak üzere çeşitli durumlarda inflamasyonun duyarlı fakat spesifik olmayan bir göstergesidir (202). CRP'nin en önemli işlevlerinden biri de, değişen biyolojik materyalin periferik kanda blokajı, detoksifikasyonu ve eliminasyonunun kolaylaştırılmasını içeren bağlanma özelliğidir. Bu proteinin periferik kanda ve diğer vücut sıvılarında yüksek konsantrasyonu her zaman proinflamatuvar sitokinler [özellikle IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-1], bunların reseptörleri ve inhibitör faktörleri arasındaki etkileşimin bir sonucudur. Bu nedenle, hastalık aktivitesinin çeşitli aşamalarında gözlemlenen kandaki CRP konsantrasyonlarındaki değişiklikler, bu sitokinlerin patojenik sürece katılımının dolaylı göstergesidir (202).

Beygi ve ark. (203) 32 olgu-kontrol çalışmasını incelediği bir derlemede genel olarak, çok sayıda literatürün, özellikle herhangi bir sistemik tedavinin etkisi altında olmadığında ve eklem tutulumu belirtisi göstermediğinde, psoriasis şiddetinin laboratuvar göstergesi olarak CRP'nin rolü olduğunu desteklediği; ancak kanıtların gücünün sistemik anti psoriatik ajanlar başladıktan sonra ve beraberinde psoriatik artrit varlığında böyle bir rolün doğrulanması için yeterli olmayabileceği sonucuna varmışlardır. Chodorowska ve ark. (202) 175 psoriasis hastası ve 30 sağlıklı kontrol üzerinde yaptıkları araştırmada orta ve şiddetli hastalığı olanlarda hastalığın aktif fazında hasta grubunda ortalama CRP değerini  $7,07 \pm 6,11$  mg/L, kontrol grubunda ise  $0,29 \pm 0,30$  olarak bulmuşlardır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır ( $p < 0,001$ ). Hastalık şiddetiyle (PAŞİ) arasındaki ilişkiye bu çalışmada bakılmamıştır. Coimbra ve ark. (204) 73 hasta ve 38 kontrol üzerinde yaptıkları

çalışmada hastaların medyan PAŞİ değerini 18 (10,8-29,1) saptamışlardır. Hastaların medyan CRP değeri 4,18 (1,59-9,12), kontrol grubunun ise 1,51 (0,60-2,75) mg/L olarak ölçülmüştür, iki grup karşılaştırıldığında hasta grubunda CRP değeri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). PAŞİ ile CRP arasındaki ilişkiye bakıldığında ise negatif korelasyon saptanmıştır ( $r=0,310$ ,  $p=0,008$ ). Bizim çalışmamızda hasta grubunda medyan CRP değeri 2,3 (2-5,3) mg/L iken kontrol grubunda 2 (2-3,6) mg/L idi ve iki grup karşılaştırıldığında hasta grubunda CRP değerleri anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,018$ ). Hastalık şiddeti ile CRP değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında ise korelasyon saptanmamıştı ( $p>0,05$ ). Hafif şiddetli hastalıkta CRP değerlerinin hastalık şiddetiyle korele olmayabileceğini belirten araştırmalar mevcuttur (203). Bizim çalışmamızda hastaların %83,7'si hafif şiddetli hastalığa, dolayısıyla düşük dereceli denebilecek bir inflamatuvar duruma sahipti. Bu durum çalışmamızdaki PAŞİ ile CRP ilişkisinin anlamlı olmamasını açıklayabilir.

Hücre içi kalsiyum, keratinositlerin farklılaşması ve proliferasyonunda önemli bir rol oynar. Psoriasisde, kalsiyum seviyelerindeki azalma ile, lezyonların kalınlaşma ve genişleme görülür. Hafif hipokalsemi ile birlikte jeneralize püstüler psoriasis ve eritrodermi ile psoriasis şiddetli formlarının ortaya çıkışı hakkında birçok rapor vardır (205).

Çalışmamızda hasta grubunun medyan serum kalsiyum (Ca) değeri 9,4 (9-9,6), kontrol grubunda 9,5 (9,1-9,9) mg/dL olarak bulundu. İki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Psoriasis olgularının hiçbirinde anormal serum kalsiyum düzeyi bulunmadığından, hastalığın şiddeti ile serum kalsiyum düzeyi arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştı ( $p>0,05$ ). Benzer şekilde, Gisondi ve ark. (206) psoriasisli hastaların serum kalsiyum düzeylerinde ve kontrollerde [ $9.5 \pm 0.4$  mg / dl ve  $9.3 \pm 0.3$  mg / dl] ( $P = 0.2$ ) anlamlı fark bulmadı. Buna karşın Solak ve ark. (207) ortalama serum kalsiyum düzeyini psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptadı [ $9.4 \pm 0.4$  mg / dl ve  $9.7 \pm 0.2$  mg / dl] ( $P = 0.006$ ).

## **5.2. Psoriasis ve D Vitamini**

D vitamini uzun zamandan beri kemik gelişimi, büyüme, mineralizasyon ve iskelet bütünlüğünün korunması için gerekli görülmüştür. D vitamini seviyesinin çeşitli alanlarda giderek daha önemli olduğu düşünülmektedir (208).

Güneş maruziyeti ve Fitzpatrick deri tipi D vitamini durumunu etkileyen iki önemli faktördür. Yaz mevsimi, düşük enlemde bulunma ve yüksek miktarda güneş ışığı ve güneş maruziyeti ile birlikte, D vitamini eksikliği riskinin düşük olması ile ilişkilendirilirken, dışarıda geçirilen zamanın D vitamini seviyeleriyle doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Günlük yaşamda güneş maruziyetinin artmasıyla D vitamini seviyelerinin düzeldiği gözlenmiştir. Yaz aylarında az miktarda güneş ışığı maruziyeti, açık tenli insanlarda D vitamini sentezini, en az DNA hasarı ile birlikte sağlarken, aynı miktarda maruziyet koyu tenli insanlarda D vitamini sentezini yeterince sağlamaz (209,210). Daha yüksek enlemlerde, daha büyük güneş açıları, D vitamini üretimi için daha az elverişli koşullara neden olur ve kış mevsiminde, bu yüksek enlemlerde D vitamini sentezi önemli ölçüde azalır (211).

D vitamini durumunun diğer potansiyel belirleyicileri arasında cinsiyet, VKİ, fiziksel aktivite, alkol alımı, kültürel giyim tarzı ve genetik polimorfizmler yer alır. Kadınlarda D vitamini eksikliği riski daha yüksektir (212,213). Yaşlılık, yeterli güneş maruziyeti olan ülkelerde bile, D vitamini durumu ile negatif ilişkilidir (214). Yüksek bir VKİ ve düşük seviyede fiziksel aktivite de düşük 25-hidroksivitamin D seviyeleri ile ilişkilidir. Artan fiziksel aktivite tek başına bile daha iyi bir D vitamini durumuyla ilişkilidir (215).

D vitamini kaynakları gıda takviyeleri ve UVB aracılı D vitamini kutanöz sentezini içerir. D vitamini üretimi, cilt kanserinin iyi bilinen bir çevresel nedeni olan ultraviyole maruziyetini gerektirir. Amerikan Dermatoloji Akademisi ve Dünya Sağlık Örgütü'nün bir kolu olan Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından yapılan mevcut talimatlar, bir D vitamini kaynağı olarak kasıtlı korumasız güneş ışığını önermemektedir. Bununla birlikte, kasıtlı olarak güneşe maruz kalma başka otörler tarafından tavsiye edilmiştir. Bununla birlikte, yoğun güneş korumasıyla bile güneş maruziyeti genellikle tamamen ortadan kaldırılamaz (211).

Aydın, 37°Kuzey enlemde bulunan, Ege Bölgesi'nde yer alan, bu çalışmanın yapıldığı dönemde (Aralık-Nisan ayları arasında) günde ortalama güneş ışığı alma süresi  $5,6 \pm 1,5$  saat olan bir ildir (216). Çalışmamızın bölgesel değişimlerden etkilenmemesi için bütün katılımcılar Aydın ilinde yaşayan kişilerden seçilmiştir. Katılımcılar mevsimsel değişimden etkilenmemek adına kış ve erken ilkbahar döneminde çalışmaya alınmışlardır.

Plazma 25-hidroksivitamin D konsantrasyonu birçok çalışmada kadınlar, daha yaşlılar, obez ya da düşük kilolular, daha yüksek enlemlerde yaşayanlar, erken ilkbaharda, fiziksel olarak daha az aktif olan ve güneş maruziyetinin az olduğu insanlarda daha düşük

bulunmuştur. DBP kodlayan GC geninin rs4588 ve rs7041 tek nükleotid polimorfizmleri sırasıyla düşük ve yüksek 25-hidroksivitamin D konsantrasyonları ile ilişkili bulunmuştur (212,217). Diyet alımı D vitamini seviyesinin önemli bir belirleyicisi değildir (212). Serum 25-hidroksivitamin D seviyeleri, DBP konsantrasyonuna ve spesifik D vitamini metabolitleri için vitamin D bağlanma afinitesindeki değişikliklere bağlıdır. Farklı gen polimorfizmleri D vitamini metabolitleri için afinite bakımından biraz farklı bir D vitamini bağlayıcı protein üretirler.

Yaş ve D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı yazarlar, doğrudan veya dolaylı olarak D vitamini ile yaş arasında korelasyon gösterirken diğerleri de (208,218) korelasyon bulmamıştır. Bizim çalışmamızda yaş ile D vitamini düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır ( $r=-0,748$ ,  $p=0,000$ ).

Beyaz cilt, D vitaminini koyu tenlere göre daha verimli üretir. Kuzey Avrupa iklimi, buzul çağının ardından kıtayı ilk kez kolonileştiren modern insanlar için evrimsel bir gelişmeye neden olmuştur. Avrupa'da tropik Afrika'ya kıyasla güneş ışığının azlığı, kısa süreli güneşli dönemler için güneş ışığının verimli kullanımını sağlamıştır. Üstelik beyaz ten, yaz mevsiminin başında ve sonunda ve bulutlu günlerde daha az güneş ışığı ile bile D vitamini sentezleyebilir. (217). Afrika kökenli Amerikalı hastalarda, genetik polimorfizmlerdeki ırksal farklılıklarla birlikte, beyaz ırk ile karşılaştırıldığında 25-hidroksivitamin D'nin daha düşük fakat kemik mineral yoğunluğunun daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu farklılıklar, biyolojik ve çevresel değişkenler ile birlikte Avrupalı Amerikalı ve Afrikalı Amerikalı yetişkinlerde bulunan genetik varyasyonlarla ilişkili olabilir (219).

Fitzpatrick deri fototipi ve D vitamini üretimi ile ilgili güncel bir sistematik derlemede, Xiang ve ark. (220) farklı dozlarda UV radyasyonunun farklı fototipler için D vitamini üretiminin etkinliğine ilişkin kanıtların yanı sıra yeterli D vitamini sentezi için en uygun güneş maruziyetine ilişkin bilgi eksikliği olduğu sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda farklı fototiplerde D vitamini ve DBP açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Güneş maruziyetinden yoğun olarak kaçınmanın, vitamin D eksikliğine yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda güneş koruyucusuna ek olarak, şapka takmak, UV emilimi bloke eden kıyafetler giymek, günün belirli saatlerinde dışarı çıkmamak gibi UV maruziyetini önleme çabalarının tamamı araştırılmıştır. Çalışmaların sonucunda, tek başına güneş koruyucusunun veya tek başına UV'den kaçınmanın, vitamin D düzeylerinin

düşüklüğünün tek sebebi olmadığı; sıkı güneşten kaçınma stratejilerinin toplu şekilde, vitamin D sentezini engelleyerek, vitamin D eksikliğine sebep oldukları gösterilmiştir (140,151-153). Bizim çalışmamızda katılımcılarda güneş koruyucu kullananlarla kullanmayanlar arasında D vitamini düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

İslam ülkelerinde, özellikle giyim tarzı ve mevsimsel değişikliklere bağlı olarak, farklı yaşlarda kadınlarda D vitamini eksikliğinin yaygın olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Diğer ülkelerdeki Müslüman kadınlarda da D vitamini eksikliği saptanmıştır. Örneğin, Diamond ve ark. (221) tarafından yapılan bir çalışma, Sydney'de yaşayan Müslüman kadınların% 68'inin D vitamini eksikliği olduğunu ortaya koymuştur. Kapalı giyim özelliğine sahip kadınlar arasında D vitamini eksikliği belli bölgelerle sınırlı değildir ve dünya çapında yaygındır (222). Bizim çalışmamızda kadınlar giyim özelliklerine göre gruplandırıldığında açık ve kapalı giyim özelliği olanlar arasında D vitamini seviyelerinde anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

D vitamini eksikliği ve obezite arasındaki ilişki halen yetersizdir, ancak D vitamininin yağ dokuda biriktiğine dair güçlü kanıtlar vardır. Bu kanıtlar, lipofilik olan D vitamininin adipositler tarafından tutulduğunu veya depo edildiğini ve yalnızca triaçil-gliserol damlacıklarında, yağ asitlerinin net mobilizasyonu olduğunda salınabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, daha büyük hacimde yağ dokusu bulunan obez bireylerde, daha az D vitamininin karaciğerde 25-hidroksivitamin D'ye dönüşebileceği düşünülmüştür (212,223). Çalışmamızda VKİ ile D vitamini arasında negatif ilişki saptanmıştır ( $r=-0,285$ ,  $p=0,008$ ).

PTH vücuttaki kalsiyum dengesinin anahtar düzenleyicisidir ve literatüre göre serum PTH konsantrasyonunun, 25-(OH)D3 değeri 15-25 ng / mL'nin altına düştüğünde yükselmesi beklenir. Artan serum PTH, kemik döngüsünde artışa neden olur (224). PTH'un optimal D vitamini durumu için bir referans olduğu ileri sürülmüştür (225). D vitamini alımı düşükse bağırsak kalsiyum emilimi azalır ve 25-(OH)D3 konsantrasyonu yeterince düşükse, PTH'nin artması beklenir. Çalışmamızda, 25-(OH)D3 ve PTH arasında ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Azalmış iyonize kalsiyum seviyeleri D vitamini eksikliğine eşlik eder. Bu, 1,25-dihidroksivitamin D üretimini artırarak kalsiyum metabolizmasının korunmasına yardımcı olan PTH salgısının artmasına neden olur (209). Çalışmamızda hasta grubunun PTH değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,046$ ). Ancak her iki grupta da PTH değerleri referans aralıklarda olduğu için, hasta grubundaki bu yükseklik klinik olarak önemli kabul edilmemiştir.



Epidermal farklılaşma; komplike ve sıkı kontrol altındadır. Vitamin D, bazal tabakadan stratum korneuma kadar epidermin tüm katlarında gelişmede rol alır. 1,25(OH)2D3 ve VDR, epidermal gelişimin ve keratinosit farklılaşmasının neredeyse tüm adımlarına katılırlar. Vitamin D, stratum bazalede hücre proliferasyonunu düzenler ve stratum spinosumda K1 ve K10 keratinlerinin, involucrinin ve transglutaminazların sentezini kontrol eder (58,167-170). Ek olarak vitamin D, stratum granulosumda lorikrin ve filagrin sentezi ile stratum korneumda bariyer geçirgenliğinde rol alan lipit sentezi regülasyonunda rol alır. Bu mekanizmalar vitamin D'nin, hücre içi kalsiyum düzeylerini artırması, kalsiyumun keratinosit farklılaşmasını uyarabilmesi için gerekli fosfolipazlar ve kalsiyum reseptörlerini indüksiyonu ile kısmen açıklanabilir. 1,25(OH)2D3 eksikliğinin veya VDR işlev kaybının, epidermin farklılaşmasını bozduğu ve bazal katmanın aşırı çoğalmasına sebep olduğu bildirilmiştir (167,168).

Psoriatik derideki bozulmuş farklılaşma, normalde görülen keratin K1 ve K10'nun ekspresyonunun gecikmesi, reaktif ve iyileşen deride görülen K6 ve K16'nın aşırı ekspresyonu ile gösterilmiştir. Fizyolojik konsantrasyonlarda vitamin D, keratinositlerin büyüme ve farklılaşmasını teşvik eder ve onları erken apoptozdan korur; ancak, fizyolojik olmayan çok yüksek konsantrasyonlarda, keratinosit çoğalmasını inhibe ederek selektif proapoptotik etki gösterir (169-171).

Vitamin D; dendritik hücrelerin matürasyonunu ve migrasyonunu da düzenler, T hücre proliferasyonunu baskılar, regülatuar T hücrelerini (Treg) indükleyerek, sitokin üretimi ve aktivasyonunu düzenler. Kutanöz immün sistemde vitamin D'nin rolünü araştıran çalışmalara göre vitamin D, proinflatuar T yardımcı hücreler Th-1 ve Th-17 farklılaşması için gerekli sitokinlerin sentezini baskılar, T hücrelerinde IL-10 gibi antiinflatuar Th-2 sitokinlerinin sentezini uyarır. Dolayısıyla dendritik hücrelerde MHC-II moleküllerinin yoğunluğunu azaltır, IL-2, IL-8, INF- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe eder (96,174-178).

Vitamin D analoglarının, psoriasiste inflamasyonu artıran iki antimikrobiyal kemoatraktan peptid olan 'psoriasin' ile 'koebnerisin' sentezini inhibe ettikleri de bildirilmiştir (179). Vitamin D'nin keratinositlerde, makrofajların aktivasyonunu baskılayan ve yara iyileşmesinde artan antimikrobiyal peptidler olan, defensin ve katelisidini (LL-37) indüklediği belirtilmiştir (176,180). Ayrıca topikal vitamin D analoglarının, psoriasis

patogenezinde önemli rol oynayan proinflamatuvar sitokin IL-12/23 ve TNF- $\alpha$  sentezini süprese eden timik stromal lenfopoyetin ile katelidini artırdıkları gösterilmiştir (176).

Ayrıca vitamin D eksikliğinin, psoriasis ile ilişkili komorbiditelerin gelişmesine yol açan sistemik inflamasyon ve oksidatif strese katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (226). Çalışmamızda komorbiditeler sorgulanmamıştır.

Gisondi ve ark. (206) %57,8 psoriasis hastasında, buna karşın kontrol grubunun %29,7'sinde 25-hidroksivitamin D eksikliği (<20 ng/mL) saptamışlardır. Benzer olarak Orgaz-Molina ve ark. (208) da psoriasis hastalarının %79,1'inde, buna karşın kontrol grubunun %58,1'inde eksiklik (<20 ng/mL) saptamıştır. Öte yandan, 25-hidroksivitamin D vitamini düzeyleri ile psoriasis arasında ilişki olmadığını gösteren başka çalışmalar da vardır (227,228). Wilson (227) 5841 katılımcının olduğu araştırmada, 148 psoriasisli hasta ile kontrol grubunun 25-hidroksivitamin D düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptamamıştır. Zuchi ve ark. (228) 20 psoriasis hastası ve 20 kontrolde yaptıkları çalışmada 2 grup arasında D vitamini açısından anlamlı fark saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda D vitamini eksikliği saptanmadı. Bunda çalışmanın yılın çoğu gününde güneşli olan Aydın'da yapılmasının bir etkisi olabilir. Çalışmamızda hasta grubunda medyan 25-OH D vitamini değeri 30 (28-32) ng/mL, kontrol grubunda ise 29 (25-33) ng/mL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Solak ve ark. (207) tüm katılımcıların 50 yaşın altında olduğu, artriti olmayan 43 hasta ve sağlıklı 41 kontrolle yaptıkları çalışmada çalışmamıza benzer olarak demografik bilgiler ve VKİ hesaplamasının yanında katılımcıların güneş maruziyetini, sigara kullanımını sorgulayarak periferik kanda 25-(OH)D3, Ca-P, CRP, PTH, ALP değerlerini ölçmüşlerdir. Çalışmamızdan farklı olarak kemik mineral dansitesi de çalışılmıştır. Hasta grubunda ortalama D vitamini değeri  $21,2 \pm 8,7$  ng/mL ölçülüp,  $25,2 \pm 14,1$  olan kontrol grubundan anlamlı olarak fark bulunmamıştır ( $p=0,12$ ). Buna karşın Ca değerleri hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $9,4 \pm 0,4$  vs  $9,7 \pm 0,2$ ,  $p=0,006$ ). P değerlerine bakıldığında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $3,3 \pm 0,5$  vs  $3,4 \pm 0,6$ ,  $p=0,38$ ). Hasta grubunda ortalama PTH değeri  $84,2 \pm 39$  pg/mL iken kontrol grubunda  $51,4 \pm 24,2$  pg/mL ölçülmüş ve hasta grubunda, çalışmamızdaki bulguya paralel şekilde; anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). ALP değerleri referans aralıklarda ve iki grup arasında benzer bulunmuştur ( $p=0,178$ ). Kemik mineral dansitesi ölçümlerine bakıldığında ise osteopenik ya da osteoporotik sonuç hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,022$ ). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda

medyan Ca değeri 9,4 (9-9,6) mg/dL, kontrol grubunda ise 9,5 (9,1-9,9) mg/dL idi. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Bizim çalışmamızda da P değerleri açısından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı [3,2 (2,9-3,5) vs 3,1 (2,8-3,5),  $p>0,05$ ]. Çalışmamızda hasta grubunun PTH değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti [58 (47,9-80,9) vs 47,6 (37,6-77,7),  $p=0,046$ ]. ALP değerleri ise Solak ve ark.nın (207) çalışmasındakine benzer olarak referans aralıklarda ve iki grup arasında benzer değerlerde ölçüldü ( $p>0,05$ ). Çalışmamızda kemik mineral dansitesi ölçümleri çalışılmadı.

Solak ve ark.nın (207) çalışmasında hasta grubundaki kadınlarla aynı gruptaki erkekler karşılaştırıldığında D vitamini değerleri kadınlarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $18 \pm 7,3$  vs  $26,6 \pm 8,7$ ,  $p=0,001$ ). Bizim çalışmamızda ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

### **5.3. D Vitamini ve DBP**

Vitamin D bağlayıcı protein polimorfik, tek zincirli, albumin ve alfa-fetoprotein ailesinde yer alan bir serum glikoproteinidir. Dolaşımında D vitamininin yaklaşık %90'ı DBP'ye, %10'u albumine bağlı bulunmaktadır, %1'den azı da serbest formdadır (156). Serbest hormon hipotezine göre biyolojik olarak aktif olan form, serbest durumdaki D vitamindir. DBP, D vitamini için rezerv görevi görür ve yarı ömrünü uzatır. DBP ve albumin düzeylerinin serum D vitamini düzeyini etkilediği ilk olarak Bikle ve ark. tarafından gösterilmiştir (157).

DBP, karaciğerde östrojen bağımlı olarak sentezlenir. İdrar, serum, serebrospinal sıvı, tükürük, semen, süt ve lenfosit, monosit ve nötrofillerin yüzeyinde varlığı gösterilmiştir (158). Vitamin D eksikliğinin düzeltilmesiyle düzeyi değişmez, yaşa bağlı değişiklik gösterilmemiştir. Yapılan çalışmalarda kandaki düzeyinin sabah saatlerinde düşüş ve gün içinde hızlı bir yükselme ile karakterize diurnal ritm gösterdiği gözlenmiştir (159).

Böbrekte proksimal tübüldeki epitelyal hücrelerde megalin ve kübülün taşıyıcı proteinleriyle hücre içine alınan 25-(OH) D/DBP kompleksi ayrılır ve 25-(OH) D vitamini hidrosillenerek aktif forma dönüştürülür (229).

DBP'nin 120'den fazla polimorfizmi tanımlanmıştır. DBP polimorfizminin, DBP'nin vitamin D'ye bağlanma afinitesini etkilediği görünmektedir. Etnik farklılık bundan kaynaklanmaktadır (163). DBP düzeylerinin uzun süre sigara içenlerde ( $>10$  paket/yıl) azaldığı gözlenmiştir (165).

DBP'nin, D vitamini taşımının yanında immünolojik sistemde görevleri vardır. Nötrofil kemotaksisini direkt olarak kontrol eder ve artırır, bunun yanında endojen kemotaksi inhibitörlerini de nötralize ederek ikili rol oynar. Osteoklastik aktiviteyi uyararak kemik döngüsünde de rol oynar. Septik şok, hepatik nekroz, respiratuvar distress sendromu gibi durumlarda nekrotik hücrelerden G-aktin ve F-aktin salınımı olur ve bu durum dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve çoklu organ yetmezliği ile ilişkilidir. DBP, bu prokoagülan faktörlerin damar içinde temizlenmesinde diğer serum proteinleriyle rol almaktadır. DBP ayrıca, T hücre aktivasyonunun artışına neden olur (166). Tüm bunların yanında yağ asitlerinin taşınması, kompleman C5a'nın parçalanmasının engellenmesi, makrofaj aktivasyonu yer alır (230).

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında; siyahi Amerika'lılarda D vitamini düzeylerinin daha düşük fakat kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin normal olması ve daha düşük fraktür riskine sahip olmaları sebebiyle yapılan çalışmalarda DBP düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır ve total 25-(OH)D3 vitamini seviyelerinin düşük saptanmasının buna bağlı olabileceği, hesaplanan biyoaktif D vitamini düzeylerinin beyaz ırktaki bireylerle aynı seviyede olduğu saptanmıştır. Bu veriler düşük 25-(OH)D3 vitamini seviyelerinin her zaman vitamin D eksikliğini göstermeyebileceğini düşündürmektedir (164).

Oral kontraseptif kullanımının 25-(OH)D3 vitamin ile birlikte DBP seviyesini artırdığı gözlenmiştir (161). Vücut kitle indeksi ve lipid parametrelerinin yüksekliğinin tek başına DBP düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. DBP, D vitamini için rezervuar görevi görmekte ve yarı ömrünü uzatmaktadır (162,163). Sigara içenlerde DBP ve 25-(OH)D3 vitamin düzeyi düşük bulunmuştur (231).

DBP seviyelerinin, östrojen tarafından da düzenlendiği gözlenmiştir; düşük östrojen seviyeleri, düşük DBP seviyelerine yol açar. Pop ve ark. (232) östradiol, 25-(OH)D3 vitamini, DBP, PTH ve albümin değerlerini 26-75 yaş arası 165 kadında çalışmışlardır. Çalışmada menopoz öncesi kadınlarda postmenopozal kadınlardan daha yüksek serum DBP ve 25(OH)D3 vitamini düzeyleri bulunmuştur. Gebelik süresince de DBP ve 25-(OH) D vitamini seviyeleri yüksek bulunmuştur. İn vitro çalışmalarda da 25-(OH)D3/DBP kompleksinin dişi hayvanlarda karaciğere östrojen bağımlı alındığı gösterilmiştir (231). Çalışmamızda kadınlar menapoz öncesi ve sonrası olarak gruplandırılmamıştır ancak tüm katılımcılarda kadınlarda erkeklerden anlamlı olarak daha yüksek serum DBP seviyeleri saptanmıştır ( $155,1 \pm 33,4$  ng/mL vs.  $140,8 \pm 33,2$  ng/mL,  $p=0,049$ ).

Bir çalışmada (233) DBP düzeylerinin kadınlarda erkeklere göre % 10 daha yüksek olduğu, ancak DBP ile yaş arasında ilişki olmadığı saptanmıştır. Hem erkek hem de kadınlarda DBP ile toplam 25-(OH)D3 düzeyleri arasında da pozitif korelasyon bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise D vitamini düzeyleri ile DBP arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Walsh ve ark. (234) 25-75 yaş arasında 225 sağlıklı katılımcıyla yaptıkları çalışmada VKİ ile 25-(OH)D3 vitamin arasında negatif korelasyon saptamış ancak; VKİ gruplarında DBP genotipleri ve düzeylerinde anlamlı farklılık saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda da 25-(OH)D3 ile VKİ arasında negatif korelasyon saptanmış ( $p=0,008$ ), ancak DBP ile anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

D vitamini eksikliği, multipl skleroza (MS) neden olan çevresel bir faktör olarak gösterilmiştir. Bir çalışmada (235), MS'li 28 hasta ve 24 sağlıklı bireyin serumunda DBP ve albümin düzeylerine bakılmış ve DBP seviyelerinin, MS'li bireylerde sağlıklı kontrollerden daha yüksek, 25-(OH)D3 vitamininin ise daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, başka bir çalışmada (236), DBP düzeylerine sağlıklı kontroller ve MS'li hastalarda bakılmış, hastalarda daha düşük hesaplanmıştır. Buna karşın 25-(OH)D3 vitamin seviyesinde bir farklılık bulunmadığı gösterilmiştir. MS'li hastalarda DBP düzeylerini tanımlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde psoriasis hastalarında DBP seviyelerine bakılan çalışma henüz yoktur. Bizim çalışmamızda psoriasis hastalarında ortalama DBP değeri  $142,08 \pm 34,82$  ng/mL, kontrol grubunda ise  $154,14 \pm 32,17$  ng/mL idi. Gruplar arasında DBP değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Çalışmamıza katılan hasta grubunda ise kadınlarda DBP değerleri erkeklerden anlamlı olarak daha yüksekti ( $155,5 \pm 29,9$  vs.  $128 \pm 34,6$ ,  $p=0,008$ ). Kontrol grubunda saptanmayan bu farklılığın nedeni hasta grubundaki kadınların kontrol grubundan daha genç, hormon replasman tedavisi alıyor olmaları olabilir. Çalışmamızda bunları sorgulamadık.

DBP ile 25-(OH)D3 vitamin arasında karmaşık bir ilişki vardır. DBP üzerinde birçok endokrin hormon, hastalık ve bunların farklı etkileri vardır. Tüm bunlar toplam plazma 25-(OH)D3 vitamin seviyelerini etkilemektedir. Bu karmaşık ilişkiyi daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Düşük 25-(OH)D3 vitamini seviyesi olan hastaları değerlendirirken toplam plazma 25-(OH)D3 vitamin düzeyinin yorumlanmasını etkileyebilecek DBP'yi etkileyen faktörler olduğunu göz önünde bulundurmalıyız.

Çalışmanın en önemli kısıtlayıcıları katılımcıların az sayıda olması, seçilmiş hastaların çalışmaya alınması, kadın katılımcılarda menapoz durumu ve hormon tedavisinin sorgulanmaması, katılımcılarda D vitamini düzeyini etkileyecek fiziksel aktivite, beslenme alışkanlığı ve komorbiditelerin sorgulanmaması, kemik döngü parametrelerinin çalışılıp kemik mineral dansitelerinin çalışılmaması olarak sayılabilir.

Bu çalışmada, psoriasis hastalığının patogenezinde D vitamini düzeylerinin rolü olup olmadığı araştırılmıştır. Psoriasis ile D vitamini ve DBP düzeyleri arasında çarpıcı bir ilişki gözlenmemekle birlikte çalışmamızın negatif sonuçları bu konunun daha çok katılımcının olduğu daha ileriki çalışmalarda araştırılması gerektiğini desteklemektedir.



## 6. SONUÇ

Çalışmamızda serum D vitamini ve DBP düzeyi ile psoriasis arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiş olup hasta grubundaki kadın olgularda erkek olgulara göre DBP düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı. Hastalarda psoriasis şiddeti ile D vitamini ve DBP düzeyi arasında da anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak psoriasis patogeneğinde D vitamini ve DBP'nin psoriasis ile ilişkilerinin detaylı araştırılmasında çalışma dizaynının çok yönlü yapılmasının gerekli olduğu düşünülmüştür. Psoriasis hastalığında D vitamin ile yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili olup, bilindiği kadarı ile psoriasis ve DBP arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma olmadığından ileride bu ilişkiyi gösterecek çalışmaların yapılması ve elde edilecek sonuçlar psoriasis etyolojisini aydınlatmaya yardımcı olacaktır.

## 7. ÖZET

### **Psoriasisli hastalarda serum 25-hidroksivitamin D ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki**

**Giriş ve Amaç:** Psoriasis doğal ve kazanılmış immün sistemin rol oynadığı kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Psoriasis patogeneğinde kabul edilen, bilinmeyen bir uyarının kutanöz antijen sunan dendritik hücreleri aktive ettiği ve antijen sunan bu hücreler aracılığıyla, yardımcı T hücreleri ile inflamatuvar sitokin yollarının aktivasyonudur. Bu kaskatların aktivasyonu sonucu endotel hücreleri ve nötrofiller aktive olur, kemokin ve büyüme faktörleri salınır ve sonuç keratinosit proliferasyonu ve prematür keratinizasyondur. Vitamin D'nin, doğal immün sistem fonksiyonlarını artırıp kazanılmış immün yanıtı düzenleyerek immünmodülatör etkisi olduğuna dair kanıtlar vardır. Keratinositlerden katelisin üretimini indükleyerek inflamatuvar TH1 yanıtını baskımlarken, anti-inflamatuvar TH2 yolağını indükler. B hücre apoptozisini artırarak B hücre matürasyonunu inhibe eder ve dendritik hücre uyarısıyla T regülatuar (Treg) hücrelerin üretimini artırır. D vitamini IL-2 ve IL-6 üretimini inhibe eder, IFN- $\gamma$  ve GM-CSF transkripsiyonunu bloke eder ve sitotoksik T hücre ile NK hücre aktivasyonunu engeller. Vitamin D eksikliğinin, psoriasisin de içinde bulunduğu otoimmün hastalıklarda önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Psoriasis patogeneğinde D vitamini eksikliğı anti-proliferatif, anti-inflamatuvar ve anti-anjiogenik aktivitenin kaybı ile birçok yolk üzerinden etkilidir. Birçok çalışma sağlıklı bireylerle psoriasisli hastaların periferik kanlarında 25(OH)D3 çalışılmış ve psoriasis hastalarında daha düşük olduğu gösterilmesine rağmen hastalık şiddeti ile ilişkisini gösteren çalışmalar az sayıda olup, sonuçları tartışmalıdır. Çalışmamızda psoriasisli hastalarda serum 25(OH)D3 vitamini düzeyi ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Aralık 2017 ile Nisan 2018 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniğı'nde psoriasis vulgaris tanısı alan 43 olgu (22 kadın / 21 erkek) ve 43 sağlıklı kontrol (22 kadın / 21 erkek) dahil edildi. Araştırmaya klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı alan 18 yaşından büyük, son 3 ay içinde kalsiyum ve D vitamini preparatı ile topikal/sistemik D vitamini içeren ilaçlar, fototerapi almayan ve kalsiyum metabolizmasını bozabilecek bir hastalığı, yaygın ve/veya kronik inflamatuvar deri hastalığı ya da sistemik hastalığı olmayan hastalar ile kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi uyumlu



herhangi bir deri yada sistemik hastalığı bulunmayan sağlıklı bireyler alındı. Demografik ve klinik özellikler takip formuna kaydedildi. Tüm katılımcılardan kan örnekleri toplandı. 25-(OH)D3 vitamini, PTH ve CRP kemilüminesans yöntemi ile, Ca ve ALP ise spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. Vitamin D bağlayıcı protein sandviç ELISA prensibine göre çalışıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 43 (22 kadın/21 erkek) psoriasisli olgu ve 43 (22 kadın/21 erkek) sağlıklı kontrol alındı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu. Hasta grubunun 25(OH)D3 vitamini düzeyi medyan değeri 30 (28-32) ng/ml, kontrol grubunun 29 (25-33) ng/ml idi. Gruplar arasında 25(OH)D3 vitamini düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,356). Çalışmamızda hasta grubunun ortalama DBP düzeyi  $142,08 \pm 34,82$  ng/ml iken kontrol grubunun  $154,14 \pm 32,17$  ng/ml olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,099). Tüm katılımcılarda kadınlarda DBP değerleri erkeklerden anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,049), hasta grubunda bu farklılık daha belirgindi (p=0,008). Çalışmaya alınan tüm olgularda 25(OH)D3 ile yaş ve VKİ arasında negatif korelasyon saptandı (p=0,000, p=0,008). Hasta grubunda CRP ve PTH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,018, p=0,046). Ca, P, ve ALP değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,091, p=0,812, p=0,604). Psoriasis hastalık şiddetiyle (PAŞİ) 25(OH)D3 ve DBP ilişkisine bakıldığında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,496, p=0,822).

**Sonuç:** Psoriasisli hastalarda serum 25(OH)D3 düzeyi ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki araştırılan bu çalışmada psoriasis hastalığı ile serum 25(OH)D3 düzeyleri arasında belirgin bir ilişki gözlenmemiştir. Psoriasisli hastalarda kadınlarda serum DBP düzeyi erkeklerden daha düşük bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Psoriasis, D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein

## 8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

### **Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and disease severity in patients with psoriasis**

**Aim and Scope:** Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease in which the innate and acquired immune system plays a role. It is the activation of inflammatory cytokine pathways with T helper cells through an antigen presenting cells that activates cutaneous antigen presenting dendritic cells that are recognized in the pathogenesis of psoriasis. As a result of activation of these cascades, endothelial cells and neutrophils are activated, chemokine and growth factors are released and the result is keratinocyte proliferation and premature keratinization. There is evidence that vitamin D has an immunomodulatory effect by increasing the innate immune system functions and regulating the acquired immune response. It induces an anti-inflammatory TH2 pathway while suppressing inflammatory TH1 response by inducing cathelicidine production from keratinocytes. It inhibits B cell maturation by increasing B cell apoptosis and increases the production of T regulatory (Treg) cells with dendritic cell stimulation. Vitamin D inhibits the production of IL-2 and IL-6, blocks IFN- $\gamma$  and GM-CSF transcription and inhibits NK cell activation by cytotoxic T cells. Vitamin D deficiency is thought to play an important role in autoimmune diseases including psoriasis. Although many studies have shown 25 (OH) D3 in peripheral blood of psoriatic patients with healthy individuals and have been shown to be lower in patients with psoriasis, the number of studies showing the relationship with disease severity is inadequate and the results are controversial. The aim of this study was to evaluate the relationship between serum 25 (OH) vitamin D3 levels and disease severity in patients with psoriasis.

**Material and Method:** Between December 2017 and April 2018, 43 psoriasis patients (22 women / 21 men) and 43 healthy controls (22 women / 21 men) were admitted to the study at Adnan Menderes University, Department of Dermatology. The study included clinical or histopathologically diagnosed as psoriasis over the age of 18 years. Patients with psoriasis excluded who were treated in the last 3 months with calcium and vitamin D preparations containing topical / systemic vitamin D drugs, phototherapy and disease that may disrupt a calcium metabolism. Healthy individuals without any skin or systemic disease were included as age, sex, body mass index as control group. Demographic and clinical features were

recorded in the follow-up form. Blood samples were collected from all participants. 25(OH) vitamin D3, PTH and CRP were studied by chemiluminescence method and Ca and ALP by spectrophotometric method. Vitamin D binding protein was studied by the sandwich ELISA principle.

**Results:** 43 (22 female/21 male) psoriasis cases and 43 (22 female/21 male) healthy controls were included in the study. There was no significant difference between psoriasis and control groups with regards to age and gender distribution. The median value of 25(OH)D3 levels of the patient group was 30 (28-32) ng/ml and the control group was 29 (25-33) ng/ml. There was no significant difference between the groups in terms of 25(OH)D3 levels ( $p=0.356$ ). In our study, the mean DBP level of the patient group was  $142,08 \pm 34,82$  ng/ml and the control group was found to be  $154,14 \pm 32,17$  ng/ml and there was no statistically significant difference between the two groups ( $p=0,099$ ). In all participants, DBP values were significantly higher in females than in males ( $p=0.049$ ), and this difference was more significant in the patient group ( $p=0.008$ ). There was a negative correlation between 25 (OH) D3 and age and BMI ( $p=0,000$ ,  $p=0,008$ ). CRP and PTH levels were significantly higher in the patient group than in the control group ( $p=0.018$ ,  $p=0.046$ ). No significant difference was found between the groups in terms of Ca, P, and ALP values ( $p=0,091$ ,  $p=0,812$ ,  $p=0,604$ ). There was no significant relationship between the severity of psoriasis (PASI) and 25(OH)D3 and DBP ( $p=0,496$ ,  $p=0,822$ ).

**Conclusion:** In this study, the relationship between serum 25(OH)D3 levels and disease severity was investigated in patients with psoriasis. No significant relationship was observed between psoriasis and serum 25(OH)D3 levels. Serum DBP levels in women with psoriasis were lower than men.

**Keywords:** Psoriasis, vitamin D, vitamin D binding protein

## 9. KAYNAKLAR

1. Bilen N. Non-püstüler psoriasis. *T Klin Dermatol* 2005;13:22-6.
2. Fu Wenyang L, Vender R. Sistemik role for vitamin D in the treatment of psoriasis and metabolic syndrome. *Dermatology Research and Practice* 2011; 1-4.
3. LoPiccolo MC, Lim HW. Vitamin D in health and disease. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010; 26: 224-9.
4. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 96-108.
5. Rosen CJ. Clinical practice: vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011; 364: 248-54.
6. Devaraj S, Jialal G, Cook T et al. Low vitamin D levels in Northern American adults with the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2011; 43: 72-4.
7. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1340-9.
8. Tang L, Yu Y, Chen J et al. The inhibitory effect of Vitamin D3 on proliferation of keratinocyte cell line HACAT is mediated by down-regulation of CXCR2 expression. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 416-19.
9. Ashcroft DM, Po ALW, Williams HC, Griffiths CEM. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis a critical appraisal of their quality. *Br J Dermatol* 1999; 141: 185-91.
10. Soleymani T, Hung T, Soung J. The role of vitamin D in psoriasis a review. *Int J Dermatol* 2015; 54: 383-92.
11. Aydemir EH. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Ed.Tuzun Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O. *Dermatoloji'de*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 315-32.
12. Pişkin S, Görgülü A, Akgün N, Öztürk A, Şen Ö, Gürkök F. Edirne'de deri hastalıklarının durumu. *Trakya Üniv Tıp Fak Derg* 1991-1993 (Bileşik sayı); 10: 81-4.
13. Türsen Ü. Psoriasis etyolojisi. *Dermatose* 2007; 6: 195-214.

14. Guneş AT, Altiner D. Psoriasisın tarihcesi ve epidemiyolojisi. T Klin Dermatol 2005; 13: 1-4.
15. Gürer A, Adışen S. Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji. Türkderm 2008; 42(Özel Say 2):1 5-7.
16. Gulekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Tuzun Y, Gurer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 745-764.
17. Baykal C. İnflamatuvar Dermatozlar. Dermatoloji Atlası. 2. baskı, İstanbul: Argos İletişim, 2004: 132-183.
18. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the World. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001; 15: 16-17.
19. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol. 2013;133(2):377-85.
20. Şanlı B. Psoriyazis epidemiyolojisi ve genetiği. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2012;5(3):1-7.
21. Kundakcı N, Tursen U, Babiker MO, Gurgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. Int J Dermatol 2002; 41: 220-224.
22. Barker JNWN: Genetic aspects of psoriasis. Clin Exp Dermatol 2001; 26: 321-5.
23. Görgülü A. Psoriasis başlama yaşı. Lepr Mec 1997: 80-3.
24. Buwcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: The potential impacts on new therapies. J Am Acad Dermatol. 2003; 49: 51-56.
25. Campalani E, Barker J. The Clinical Genetics of Psoriasis. Curr Genomics 2005; 6: 51-60.
26. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64: 37-39.
27. Ergun T. Psoriasisın etyopatogenezi. Türkderm 2008; 42(2): 8-22.
28. Jullien D, Barker JN. Genetics of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venerol 2006;20:42-51.
29. Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts speculations. Immunol Today 1999; 20: 40-6.

30. Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 51-6.
31. Erkek E: Psoriasis etyopatogenezi. *T Klin Dermatol Özel Sayı* 2008; 1(3): 1-14.
32. Torti DC, Feldman SR. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 1059-68.
33. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1098-107.
34. Piskin S, Gurkok F, Ekuklu G, Senol M. Serum lipid levels in psoriasis. *Yonsei Med J* 2003; 44(1): 24-6.
35. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *Br J Dermatol* 2004; 151: 3-15.
36. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol* 2005; 153: 706-714.
37. Camp RDR. Psoriasis. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathach SM Editors. *Textbook of dermatology*. 4th ed. United Kingdom: Blackwell Scientific Publication; 1998. 1589-649.
38. Weiss G, Shemer A, Trau H. The koebner phenomenon: review of the literature. *J Acad Dermatol Venerol* 2002; 16: 241-8.
39. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology* 2000; 25: 107-110.
40. Cassano N, Vestita M, Apruzzi D, Vena GA. Alcohol, psoriasis, liver disease, and anti psoriasis drugs. *Int J Dermatol* 2011; 11: 1323-31.
41. Adamzik K, McAleer MA, Kirby B. Alcohol and psoriasis: sobering thoughts. *Clin Exp Dermatol* 2013; 8: 819-22.
42. Bremner S, Voorhees A, Hsu S, Korman N, Lebwohl M, Young M et al.. Obesity and psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(6): 1058-69.
43. Yazıcı AC, Karabulut AA. Psoriasisin genetik özellikleri ve patogenezi. *Dermatose* 2003; 2: 95-102.

44. Paukkonen K, Naukkarinen A, Horsmanheimo M: The development of manifest psoriatic lesions is linked with the invasion of CD8+ T cells and CD11c+ macrophages into the epidermis; 284:375-379, 1992.
45. Ertuğrul E, Turgay M. Psoriasis immünopatogenezi. T Klin Dermatol 2005; 13: 13-5.
46. Arıcan Ö, Aral M, Şasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. Mediators Inflamm 2005; 5: 273-9.
47. Tüzün Y. Derinin Yapısı ve Gelişmesi. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji, 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 21-2.
48. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H: Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. Clin Exp Immunol. 2004; 135: 1-8.
49. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. Ed: Wollf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. NewYork: Mc Graw Hill Co 2008: 169-93.
50. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. Ed: Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2009: 506-27.
51. Akaraphanth R. Seborrheic Dermatitis, Psoriasis, Recalcitrant Palmoplantar Eruption, Pustular Dermatitis, and Erythroderma. Ed: James WD, Berger TG, Elston DM. Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology. 10th ed. Canada: Elsevier Inc; 2006:191-205.
52. Anadolu Brasie RF. Psoriasisite dermatopatolojik özellikler. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1(13): 16-21.
53. Akkaya VB, Ceyhan AM. Psoriyaziste tanı ve ayırıcı tanı. Türkiye Klinikleri J İnt Med Sci 2005; 1(13): 62-7.
54. Onsun N. Psoriasis tedavi yöntemleri ve algoritmik yaklaşım. Turkderm 2008; 42: 31-41.
55. Şentürk N. Saçlı deri psoriazisi. T Klin Dermatol Özel Sayı 2008; 1(3): 24-30.
56. Rich P, Scher R. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003; 49(2): 206-12.
57. van de Kerkhof PC, Nestlé FO. Psoriasis & Hönigsmann H, Schwarznew T. Ultraviolet Therapy. Ed: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2012; 135-56 & 2219-35.

58. Özdemir M. Psoriasis kliniği. T Klin Dermatol 2005; 15: 35-42.
59. Gür G. Psoriasisste klinik spektrum. T Klin Dermatol 2012; 3: 21-6.
60. Aktaş A. Püstüler psoriyazis ve tedavisi. T Klin Dermatol 2005;1(13):27-31.
61. Christophers E, Mrowietz U. Epidermis: Disorders of persistent inflammation, cell kinetics and differentiation. Ed: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI et al. *Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: Mc Graw Hill 1999: 495-521.
62. Lebwohl M. Psoriasis. Lancet 2003; 361: 1197-204.
63. Tüzün B, Tüzün Y. Psoriasis Dipnotlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1998: 26-196.
64. Griffiths C.E.M, Barker J.N.W.N. Psoriasis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. Oxford: Blackwell Science 2004: 20.1-20.60.
65. Plavina T, Hincapie M, Wakshull E, Subramanyam M, Hancock WS. Increased plasma concentrations of cytoskeletal and Ca<sup>2+</sup>-binding proteins and their peptides in psoriasis patients. Clin Chem. 2008; 54(11): 1805-14.
66. Braun GS, Witt M, Mayer V, Schmid H. Hypercalcemia caused by vitamin D3 analogs in psoriasis treatment. Int J Dermatol 2007; 46(12): 1315-7.
67. Menter A, Griffiths CE, Tebbey PW, Horn EJ, Sterry W. Exploring the association between cardiovascular and other disease-related risk factors in the psoriasis population: the need for increased understanding across the medical community. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010; 24(12): 1371-7.
68. Arias-Santiago S, Orgaz-Molina J, Castellote-Caballero L, Arrabal-Polo MÁ, García-Rodríguez S, Perandrés-López R, Ruiz JC, Naranjo-Sintes R, Zubiaur M, Sancho J, Buendía-Eisman A. Atheroma plaque, metabolic syndrome and inflammation in patients with psoriasis. Eur J Dermatol. 2012; 22(3): 337-44.
69. Tüzün Y, Engin B. Psoriasisste genetik. Dermatose 2002; 2: 16-9.
70. Tüzün Y, Kotoğyan A. Tırnak psoriasis. Deri Hast ve Frengi Arş 1981; 15: 31-9.
71. Tüzün Y. Tırnak hastalıkları. Ed: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O. *Dermatoloji'de*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 528-36.



72. 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: 33-39.
73. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 5-21.
74. Tollefson MM, Van Houten HK, et al. Association of psoriasis with comorbidity development in children with psoriasis. *JAMA Dermatol* 2018; 154(3): 286-292.
75. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D, Goulis DG: Serum leptin, resistin, and adiponectin concentrations in psoriasis: a meta-analysis of observational studies. *Dermatology* 2017; 233(5): 378-89.
76. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D, Goulis DG: Effects of treatments of psoriasis on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2018; 1-9.
77. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML et al: Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005; 111:932–9.
78. Park HS, Koh SJ, Park GY, et al: Psoriasis concurrent with inflammatory bowel disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(11): 1436-41.
79. Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW: Shifting the focus – the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 13: 1-9.
80. Bahadır S, Yaylı S: Psoriasisle eşlik eden sistemik bozukluklar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 56-61.
81. van Geel N, Speeckaert M, Brochez L, et al: Clinical profile of generalized vitiligo patients with associated autoimmune/ autoinflammatory diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 741–746.
82. Arunachalam M, Dragoni F, Colucci R, et al: Non-segmental vitiligo and psoriasis comorbidity - a case-control study in Italian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 433–437.
83. Yazdanpanah MJ, Banihashemi M, Pezeshkpoor F, et al: Evaluation between association of psoriasis and vitiligo. *J Cutan Med Surg* 2015; 19: 140–143.
84. Kaçar N, Ergin Ş, Erdoğan BŞ: Psoriasisli hastalarda yaşam kalitesi. *Türkderm* 2007; 41(4): 117-20.

85. İnanır I, Aydemir Ö, Gündüz K, Danacı AE, Ermertcan AT: Psoriasisli hastalarda yaşam kalite ölçeği geliştirilmesi. *Türkderm* 2003; 37: 189-95.
86. Duman D: Psoriasisde yerel tedaviler. *T Klin Dermatol Özel Sayı* 2008; 1(3): 55-62.
87. Lebwohl M, Suad A: Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487-498.
88. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 416-430.
89. Finlay AY: Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005; 152: 861-7.
90. Ozturkcan S, Bilac C: Psoriasisde yaşam kalitesi. *Turkiye Klinikleri Dermatoloji Psoriasis Özel Sayısı* 2008; 1: 82-90.
91. Akyol M, Alper S, Atakan N, Baskan E, Gürer MA, Koç E, Onsun N, Özarmağan G, Şentürk N, Yaylı S: Türkiye psoriasis tedavi kılavuzu 2016. *Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50 (Suppl 1): 1-56.
92. Başkan EB: Psoriasisde biyolojik tedavi. *Psoriasis Güncel Yaklaşımlar*. Ed. Özdemir M, Koç E. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; 176-201.
93. Mason J, Mason AR, Cork MJ: Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002; 146: 351-64.
94. Lebwohl M, Ali S: Treatment of Psoriasis: part 1. Topical Therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487-98.
95. Onsun N: Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. *Türkderm* 2008; 42: 31-41.
96. Bayramgürler D, Demirsoy O E. Psoriasisde Topikal Tedavi. *Turkiye Klinikleri Psoriasis Özel Sayısı* 2012; 35; 3-5.
97. Kutlubay Z, Karakuş Ö, Engin B, Serdaroğlu S: Psoriasis: klinik tiplere göre tedavi yaklaşımı. *Dermatoz* 2012; 1: 33-38.
98. Kaya Tİ: Psoriasisin topikal tedavisi. *T Klin Dermatol* 2005; 13: 68-73.
99. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CE. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 1-10.
100. Menter A, Korman NJ: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and

- psoriaticarthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 137-74.
101. Van de Kerkhof PC, Vissers WH: The topical treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003; 16: 69-83.
102. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR: Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 416-430.
103. Özcelik S, Akyol M: Psoriasisste balneoterapi ve alternatif tedaviler. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Psoriasis Özel Sayısı* 2005; 1: 89-94.
104. Coven TR, Walters IB, Cardinale I, Krueger JG: PUVA-induced lymphocyte apoptosis: mechanism of action in psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15: 22-7.
105. Özdemir E, et al: Darbant UVB ve UVA 1 fototerapileri. *T Klin J Dermatol* 2002; 12: 44-51.
106. Zanolli M: Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 78-86.
107. Oğuz O, Özdemir M: Fototerapi ve Fotokemoterapi. *Dermatoloji*. Ed: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Varol L, Aksungur VL. 3.baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2008; 2251-58.
108. Hönigsmann H, Schwarz T: Ultraviolet Therapy. *Dermatology*. Ed: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Third edition. Saunders Publishing, 2012; 2226-34.
109. Krutmann J, Morita A: Therapeutic Photomedicine Phototherapy. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. Seventh edition. McGraw-Hill Companies, 2008; 2243-62.
110. Seçkin D: Psoriasisste Fototerapi. *Psoriasis Güncel Yaklaşımlar*. Ed: Özdemir M, Koç E. 1.baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2012; 119-139.
111. Wan J, Abuabara K, et al. Dermatologist preferences for first-line therapy of moderate to severe psoriasis in healthy adult patients. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 376-86.
112. Daye M, Ada S, Şanlı H, Genç Y: Psoriasis, Vitiligo ve Kutanöz T Hücreli Lenfomalarda Fototerapi. *Fotodermatoloji*. Ed: Elçin G, Karadağ AS, Yılmaz E. 1.baskı. İstanbul, Galenos Yayınevi, 2015; 334-80.

113. Man I, Crombie IK, et al. The photocarcinogenic risk of narrow-band UVB (TL 01) phototherapy: early follow-up data. *Br J Dermatol* 2005; 152: 755-7.
114. Stern RS. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 553-62.
115. Aytekin S. Psoriasis tedavisinde sistemik ilaclar ve tedavi rejimleri. *Turkiye Klinikleri Dermatoloji Psoriasis Ozel Sayısı* 2005; 1: 74-9.
116. Durmaz EO. Psoriasis tedavisinde biyolojik ajanlar. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012; 3: 65-76.
117. Lebwohl M, Ali S. Treatment of Psoriasis Part 2 Systemic Therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 649-61.
118. Olsen EA, Weed WW, Meyer CJ, Cobo LM. A double-blind, placebo-controlled trial of acitretin for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 681-6.
119. Bournierias I, Chosidow O. Methotrexate and psoriasis: pharmacology and therapeutic management. *Ann Dermatol Venereol* 1994; 121: 69-74.
120. Başkan EB. Psoriasisde sistemik konvansiyonel tedaviler. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012; 3: 51-64.
121. Papp KA, Barber K, Bissonnette R, et al: A Randomized, blinded assessor study to evaluate the efficacy and safety of etanercept 50 mg once weekly plus as needed topical agent vs. etanercept 50 mg twice weekly in patients with moderate to severe plaque psoriasis (REFINE). *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2015; 29: 361-6.
122. Griffiths CE, Luger TA, Brault Y, Germain JM, Mallbris L: Retreatment in patients with psoriasis achieving response with etanercept after relapse due to treatment interruption: results from the CRYSTEL study. *Eur Acad Dermatol Venerol* 2015; 29: 468-73.
123. van Lümig PP, Driessen RJ, Berends MA, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM: Safety of treatment with biologics for psoriasis in daily practice: 5-year data. *Eur Acad Dermatol Venerol* 2012; 26: 283-91.
124. Jourabchi N, Adelzadeh L, Wu JJ: The risk of deep fungal infections during biologic therapy for psoriasis. *Eur Acad Dermatol Venerol* 2014; 28: 1277-85.

125. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al: Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT) *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 702-9.
126. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, et al: Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* 2007; 34: 1040- 50.
127. Humira (Adalimumab) Sağlık Bakanlığı onaylı kısa ürün bilgisi 2014.
128. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, et al: British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol* 2017; 177: 628-36.
129. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: metaanalysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2014; 170: 274-303.
130. Langley RG, Saurat JH, Reich K; Nail Psoriasis Delphi Expert Panel. Recommendations for the treatment of nail psoriasis in patients with moderate to severe psoriasis: a dermatology expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 26: 373-81.
131. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version-- EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2277-94.
132. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 117-8.
133. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L: Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2015; 172: 244-52.
134. Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI, et al: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 168-77.
135. Whitlock SM, Enos CW, Armstrong AW, et al: Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 383-94.

136. Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *The Journal of Nutrition* 2004; 134(6): 1299-302.
137. Mellanby E: An experimental investigation on rickets. *Nutrition* 1989; 5(2): 81-6.
138. Aktaş A, Ozyiğit H. Vitamin D: Deri dokusu ve dermatolojik hastalıklar. *Turkiye Klinikleri J Pediatri Sci* 2012; 8(2): 138-42.
139. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1689-96.
140. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266-81.
141. Pramyothin P, Holick MF. Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28(2): 139-50.
142. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian Journal of Medical Research* 2008; 127(3): 256.
143. Kira M, Kobayashi T, Yoshikawa AK. Vitamin D and the skin. *The Journal of dermatology* 2003; 429-437.
144. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-87.
145. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1): 26.34
146. Penna G, Adorini L. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000; 164: 2405-11.
147. Bikle D, Oda Y, Xie Z. Calcium and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>: interacting drivers of epidermal differentiation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89: 355-60.
148. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation and Clinical Application. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 73-78.
149. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-Hydroxyvitamin D, IGF-1, and Metabolic Syndrome at 45 Years of Age A Cross-Sectional Study in the 1958 British Birth Cohort *Diabetes* 2008; 57(2): 298-305.
150. Holick, MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *American journal of clinical nutrition* 2004; 79: 362-71.

151. Reichrath J, Nurnberg B. Cutaneous vitamin D synthesis versus skin cancer development. *Dermatoendocrinol* 2009; 1(5): 253-61.
152. Wulf HC. The relation between skin disorders and vitamin D. *Br J Dermatol* 2012; 166(3): 471-2.
153. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(3): 353–73.
154. [http://www.turkendokrin.org/icerik\\_hastalar.php?id=10](http://www.turkendokrin.org/icerik_hastalar.php?id=10)
155. Öngen B, Kabaroglu C, Parıldar Z. Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008; 6(1): 23-31.
156. Chun RF. New perspectives on the vitamin D binding protein. *Cell Biochemistry and Function* 2012; 30: 445–456.
157. Bikle DD, Gee E. Free, and not total, 1,25-dihydroxyvitamin D regulates 25-hydroxyvitamin D metabolism by keratinocytes. *Endocrinology* 1989; 124: 649–54.
158. Kawakami M, Blum CB, Ramakrishnan R, et al. Turnover of the plasma binding protein for vitamin D and its metabolites in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 1110-16.
159. Rejnmark L, Lauridsen AL, Vestergaard P, et al. Diurnal rhythm of plasma 1,25-dihydroxyvitamin D and vitamin D-binding protein in postmenopausal women: relationship to plasma parathyroid hormone and calcium and phosphate metabolism *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 635-42.
160. Bouillon R, van Assche FA, van Baelen H, Heyns W, de Moor P. Influence of the vitamin D-binding protein on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Significance of the free 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> concentration. *J Clin Invest.* 1981; 67(3): 589–596.
161. Wilson RT, Bortner JD Jr, Roff A, et al. Genetic and environmental influences on plasma vitamin D-binding protein concentrations. *Transl Res* 2015; 165(6): 667-76.
162. Speeckaert MM, Taes YE, De Buyzere ML, et al. Investigation of the potential association of vitamin D binding protein with lipoproteins. *Ann Clin Biochem* 2010; 47: 143-50.
163. Powe CE, Evans MK, Wenger J, et al. Vitamin D Binding Protein and Vitamin D Status of Black Americans and White Americans. *New England Journal of Med* 2013; 369: 1991-2000.

164. Arnaud J, Constans J. Affinity differences for vitamin D metabolites associated with the genetic isoforms of the human serum carrier protein (DBP). *Hum Genet* 1993; 92: 183-88.
165. Bortner Jr JD, Richie Jr JP, Das A, et al. Proteomic profiling of human plasma by iTRAQ reveals down-regulation of ITIH3 and VDBP by cigarette smoking. *J Proteome Res* 2011; 10: 1151-9.
166. Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. Behind the scenes of vitamin D binding protein: more than vitamin D binding. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29(5): 773-86.
167. Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347(1-2): 80-9.
168. Bikle DD. Vitamin D regulated keratinocyte differentiation. *J Cell Biochem* 2004; 92(3): 436-44.
169. Lehmann B, Querings K, Reichrath J. Vitamin D and skin: new aspects for dermatology. *Exp Dermatol* 2004; 13(Suppl 4): 11-5.
170. Reichrath J. Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. *Exp Dermatol* 2007; 16(7): 618-25.
171. Tremezaygues L, Reichrath J. Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: where are we standing and wherewill we be going? *Dermatoendocrinol* 2011; 3(3): 180-6.
172. Savoia P, Novelli M, De Matteis A, et al. Effects of topical calcipotriol on the expression of adhesion molecules in psoriasis. *J Cutan Pathol* 1998; 25(2): 89-94.
173. Reichrath J, Muller SM, Kerber A, Baum HP, Bahmer FA. Biologic effects of topical calcipotriol (MC 903) treatment in psoriatic skin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36(1): 19-28.
174. Gurlek A, Pittelkow MR, Kumar R. Modulation of growth factor/cytokine synthesis and signaling by 1-alpha,25-dihydroxyvitamin D3: implications in cell growth and differentiation. *Endocr Rev* 2002; 23(6): 763-86.
175. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc* 2012; 71: 50-61.
176. Sato-Deguchi E, Imafuku S, Chou B, Ishii K, Hiromatsu K, Nakayama J. Topical vitamin D3 analogues induce thymic stromal lymphopoietin and cathelicidin in psoriatic skin lesions. *Br J Dermatol* 2012; 167(1): 77-84.



177. Christophers E. The immunopathology of psoriasis. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 110(3): 199-206.
178. Kang S, Yi S, Griffiths CE, Fancher L, et al. Calcipotriene-induced improvement in psoriasis is associated with reduced interleukin-8 and increased interleukin-10 levels within lesions. *Br J Dermatol* 1998; 138(1): 77-83.
179. Hegyi Z, Zwicker S, Bureik D, et al. Vitamin D analog calcipotriol suppresses the Th17 cytokine-induced proinflammatory S100 alarmins psoriasin (S100A7) and koebnerisin (S100A15) in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2012; 132(5): 1416-24.
180. Heilborn JD, Weber G, Greenberg A, Dieterich C, Stahle M. Topical treatment with the vitamin D analogue calcipotriol enhances the upregulation of the antimicrobial protein hCAP18/LL-37 during wounding in human skin in vivo. *Exp Dermatol* 2010; 19(4): 332-8.
181. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization; 1995 [Accessed March 2012]. Available from: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO TRS 854.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_854.pdf).
182. Lehmann P. Photodermatoses. Ed: Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2009: 506-27.
183. Aykol C, Mevlitoğlu G, Özdemir M, Ünal M. Konya yöresindeki psoriasis hastalarının klinik ve sosyodemografik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Turk J Dermatol* 2011; 5: 71-74.
184. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 982-6.
185. Heron M, Hinckley M, Hoffman M, Papenfuss J, Hansen C, Callis C, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1527-34.
186. Kim GE, Seidler E, Kimball AB. The relative impact of psoriasis and obesity on socioeconomic and medical outcomes in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 216-21.
187. Lindegaard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986; 172: 298-304.

188. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*. 2005; 125: 61-7.
189. Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, et al. Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 31-44.
190. Carrascosa JM, Vilavella M, Garcia-Doval I, Carretero G, et al. Body mass index in patients with moderate-to-severe psoriasis in Spain and its impact as an independent risk factor for therapy withdrawal: results of the Biobadaderm Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 907-14.
191. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 829-35.
192. Richer V, Roubille C, Fleming P, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, et al. Psoriasis and smoking: a systematic literature review and meta-analysis with qualitative analysis of effect of smoking on psoriasis severity. *J Cutan Med Surg* 2016; 20: 221–7.
193. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology* 2001; 25: 107–110.
194. Mills CM, Srivastava ED, Harvey IM, et al. Smoking habits in psoriasis: a case controlled study. *Br J Dermatology* 1992; 127: 18-21.
195. Luo Q, Zeng J, Li W, et al. Interaction of MTHFR gene with smoking and alcohol use and haplotype combination susceptibility to psoriasis in Chinese population. *Immunol Res* 2018; 66: 543-7.
196. Fortes C, Mastroeni S, Leffondre K, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 14: 1580-4.
197. Kirby B, Richards HL, Mason DL, Fortune DG, Main CJ, Griffiths CE. Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 158: 138-40.

198. Tekin NS, Koca R, Altınyazar HC, et al. Zonguldak Bölgesindeki psoriasis hastalarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2005; 15: 141-6.
199. Okun MM. Psoriasis Area and Severity Index: nuts and bolts of measuring disease severity in psoriasis. *Clin Dermatol* 2008; 26: 653-6.
200. Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: A prospective clinical study. *J Cutan Med Surg* 2003; 7: 317-21.
201. Şanlı H. Tırnak Psoriyazisi ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 39-45.
202. Chodorowska G, Wojnowska D, Juskiewicz-Borowiec M. C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 180-3.
203. Beygi S, Lajevardi V, Abedini R. C-reactive protein in psoriasis: A review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28: 700–11.
204. Coimbra S, Oliveira H, Reis F et al. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 789–96.
205. Lee Y, Nam YH, Lee JH, Park JK, Seo YJ. Hypocalcaemia-induced pustular psoriasis-like skin eruption. *Br J Dermatol* 2005; 152: 591–3.
206. Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, Idolazzi L, et al. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2012; 166: 505–10.
207. Solak B, Dikicier BS, Celik HD, Erdem T. Bone mineral density, 25-OH Vitamin D and inflammation in patients with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2016; 32: 153–60.
208. Orgaz-Molina J, Buendia-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case–control study. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 931–8.
209. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the skin: an update for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19: 223-35.
210. Felton SJ, Cooke MS, Kift R, Berry JL, Webb AR, Lam PMW, et al. Concurrent beneficial (vitamin D production) and hazardous (cutaneous DNA damage) impact of repeated low-level summer sunlight exposures. *Br J Dermatol* 2016; 175: 1320–8.

211. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 929 e1–9.
212. Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, Sutton A, Charnaux N, Kesse-Guyot E, et al. Determinants of vitamin D status in Caucasian adults: influence of sun exposure, dietary intake, sociodemographic, lifestyle, anthropometric, and genetic factors. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 378–88.
213. Buyukuslu N, Esin K, Hizli H, Sunal N, Yiğit P, Garipagaoglu M. Clothing preference affects vitamin D status of young women. *Nutrition Research* 2014; 34: 688-93.
214. Carrillo-Vega MF, Garcia-Pena C, Gutierrez-Robledo LM, Perez-Zepeda MU. Vitamin D deficiency in older adults and its associated factors: a cross-sectional analysis of the Mexican Health and Aging Study. *Arch Osteoporos* 2017; 12: 8-15.
215. Thuesen B, Husemoen L, Fenger M, Jakobsen J, Schwarz P, Toft U, et al. Determinants of vitamin D status in a general population of Danish adults. *Bone* 2012; 50: 605–10.
216. <https://mgm.gov.tr/veridegerlendirme/il-ve-ilceler-istatistik.aspx?m=AYDIN>
217. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the skin: an update for Dermatologists. *American Journal of Clinical Dermatology* 2017; 19: 223–35.
218. Kudlacek S, Schneider B, Peterlik M, Leb G, Klaushofer K, Weber K, et al. Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 323-31.
219. Batai K, Murphy AB, Shah E, Ruden M, Newsome J, Agate S, et al. Common vitamin D pathway gene variants reveal contrasting effects on serum vitamin D levels in African Americans and European Americans. *Hum Genet* 2014; 133: 1395–405.
220. Xiang F, Lucas R, de Gruijl F, Norval M. A systematic review of the influence of skin pigmentation on changes in the concentrations of vitamin D and 25-hydroxyvitamin D in plasma/ serum following experimental UV irradiation. *Photochem Photobiol Sci.* 2015; 14: 2138–46.

221. Diamond TH, Levy S, Smith A, Day P. High bone turnover in Muslim women with vitamin D deficiency. *Med J Aust* 2002; 177: 139–41.
222. Van der Meer IM, Middelkoop BJ, Boeke AJ, Lips P. Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish, Moroccan, Indian and sub-Sahara African populations in Europe and their countries of origin: an overview. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1009–21.
223. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity* 2012; 20: 1444-8.
224. Berger C, Greene-Finestone LS, et al. Temporal trends and determinants of longitudinal change in 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels. *Journal of Bone and Mineral Research* 2012; 27: 1381-9.
225. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 436-46.
226. Chandrashekar L, Kumarit GR, Rajappa M, Revathy G, Munisamy M, Thappa DM. 25-hydroxy vitamin D and ischaemia-modified albumin levels in psoriasis and their association with disease severity. *Br J Biomed Sci* 2015; 72: 56–60.
227. Wilson PB. Serum 25-hydroxyvitamin D status in individuals with psoriasis in the general population. *Endocrine* 2013; 44: 537–9.
228. Zuchi MF, Azevedo Pde O, Tanaka AA, Schmitt JV, Martins LE. Serum levels of 25-hydroxy vitamin D in psoriatic patients. *An Bras Dermatol* 2015; 90: 430–2.
229. Rowling MJ, Kemmis CM, Taffany DA, Welsh J. Megalin-mediated endocytosis of vitamin D binding protein correlates with 25-hydroxycholecalciferol actions in human mammary cells. *J Nutr* 2006; 136: 2754-9.
230. Jassil NK, Sharma A, Bikle D, Wang X. Vitamin D binding protein and 25-hydroxyvitamin D levels: emerging clinical applications. *Endocr Pract* 2017; 23: 605-13.
231. Bortner JD, Jr., Richie JP, Jr., Das A, et al. Proteomic profiling of human plasma by iTRAQ reveals down-regulation of ITI-HC3 and VDBP by cigarette smoking. *J Proteome Res.* 2011; 10: 1151-9.
232. Pop CL, Shapses SA, Chang B, Sun W, Wang X. Vitamin D binding protein in healthy pre- and postmenopausal women: relationship with estradiol concentrations. *Endocr Pract* 2015; 21: 936-42.

233. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Horne AM, Mason BH, Wattie DJ, Reid IR. Age-, gender-, and weight-related effects on levels of 25-hydroxyvitamin D are not mediated by vitamin D binding protein. *Clinical Endocrinology* 2007; 67: 259–64.
234. Walsh JS, Evans AL, Bowles S, et al. Free 25-hydroxyvitamin D is low in obesity, but there are no adverse associations with bone health. *Am J Clin Nutr.* 2016; 103: 1465-71.
235. Rinaldi AO, Sanseverino I, Purificato C, et al. Increased circulating levels of vitamin D binding protein in MS patients. *Toxins* 2015; 7: 129-37.
236. Behrens JR, Rasche L, Giess RM, et al. Low 25-hydroxyvitamin D, but not the bioavailable fraction of 25-hydroxyvitamin D, is a risk factor for multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2016; 23: 62-7.

## 10. EKLER

### 10.1. Ek-1: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

#### **BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 4)**

##### **LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!**

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

#### **ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?**

Psoriasis(**sedef hastalığı**) tanılı hastalarda serum 25 (OH) vitamin D düzeyi ile hastalık şiddeti arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesidir.

#### **KATILMA KOŞULLARI NEDİR?**

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için 18 yaşından büyük olmanız, son 3 ay içinde kalsiyum ve D vitamini ile **krem, merhem, ağzdan ya da iğne** içinde D vitamini içeren ilaçlar (Kalsipotriol, Kalsipotriol+betametazon, Kalsiyum preparatı, D vitamini vb) ile fototerapi (**ışık tedavisi**) almamış olmanız ve kalsiyum metabolizmasını bozabilecek bir hastalığınız (kronik böbrek yetmezliği, paratiroid bezi hastalıkları, Rickets tip 1 ve tip 2 vb) ile, yaygın ve/veya kronik inflamatuvar (**uzun süren, kırmızılıkla seyreden**) deri hastalığı ya da sistemik hastalığınızın (kronik ürtiker(**kurdeşen**), **allerjik** ekzema vb deri hastalıkları, organ yetmezliği, romatizmal hastalıklar vb sistemik hastalıklar) olmaması gerekir.

#### **NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?**

Araştırma sırasında fizik muayene ile hastalığınızın yaygınlığına bakılacak ve sabah açlık kanlarınız alınacaktır.

#### **SORUMLULUKLARIM NEDİR?**

Araştırma ile ilgili olarak kullandığımız ilaçlar ve hastalıklar ile ilgili doğru bilgi vermek sizin sorumluluklarıdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

#### **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

Araştırmada yer alacak **sedef hastaları ve sağlıklı** gönüllülerin sayısı **toplam 86'** dir.

#### **ÇALIŞMANIN SÜRESİ NE KADAR ?**

Bu araştırma için öngörülen süre 12 aydır.

#### **GÖNÜLLÜNÜN BU ARAŞTIRMADAKİ TOPLAM KATILIM SÜRESİ NE KADAR ?**

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen zamanınız 15 dk'dır.

#### **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Bu araştırmada D vitamini düzeyinin hastalıkla ilişkisi belirlendiği takdirde tedaviniz bu doğrultuda planlanabilecektir, ayrıca bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir.

### **ÇALIşMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Size bu araştırmada dermatolojik muayene yapılacak ve sabah açlık kanı alınacaktır. Bu uygulamaların herhangi bir yan etkisi yoktur.

Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

### **KAN ÖRNEKLERİNİN SAKLANMASI**

Sizden alınan örneklerin kullanımı bu olur formunda tanımlanan araştırma ile sınırlı olacaktır. Eğer bu örnekleri bu olur formunda tanımlanmayan başka test/amaçlar için kullanmak istersek, önce Etik Kurul'a onay verilmesi için başvurulacaktır. Eğer yeni çalışma onaylanacak olursa sizden başka bir bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız istenecektir.

Bu bilimsel araştırma sırasında alınan kan örneklerinin tamamı kullanılmayıp bir bölümü benzeri araştırmalarda kullanılmak üzere saklanabilir. Lütfen aşağıdaki 2 cümleyi okuyarak uygun olanını işaretleyiniz:

( ) Kan ve DNA rneklerinin sadece bu çalışmayla ilgili olarak kullanılmasını istiyorum. Çalışma bitiminde kalan örneklerin uygun şekilde yok edilmesini istiyorum.

( ) Kan ve DNA rnekleri bu çalışmada kullanıldığı gibi gelecekteki hastalığımla ilgili diğer bilimsel çalışmalarda kullanılabilir. Ancak kalan örneklerimin hastalığım dışındaki başka bir araştırmada kullanılmasını uygun bulmuyorum.

### **ARAşTIRMA SREİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINICALI OLDUğU BİLİNEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?**

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaçlar kalsiyum ve D vitamini preparatı ile **krem, merhem, ağızdan ya da iğne** içinde D vitamini içeren ilaçlar (Kalsipotriol, Kalsipotriol+betametazon, Kalsiyum preparatı, D vitamini vb) ve fototerapi(**ışık tedavisi**)'dir.

### **HANGİ KOşULLARDA ARAşTIRMA DIşI BIRAKILABİLİRİM?**

Kullandığınız ilaçlar, hastalık geçmişiniz ile ilgili yanlış ve eksik bilgi vermeniz durumunda doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

### **DIğER TEDAVİLER NELERDİR?**

Bu alışma tedavi amaçlı değildir.

### **HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?**



Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu değildir.

### **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 5052510215 no.lu telefondan Dr. Özlem Özcanoğlu'na başvurabilirsiniz.

### **ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

### **ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?**

Çalışmayı destekleyen kurum ADÜ Bilimsel Araştırma Fonudur.

### **ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size bir ödeme yapılmayacaktır.

### **ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılmayacaktır.

### **KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?**

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz .

### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer

edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

<b>GÖNÜLLÜNÜN</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		
<b>ADRESİ</b>		
<b>TEL. &amp; FAKS</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASININ</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		
<b>ADRESİ</b>		
<b>TEL. &amp; FAKS</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		
<b>TARİH</b>		

## 10.2. Ek-2: Veri takip formu

Bu araştırmaya katılım gönüllük esasına dayanmaktadır. Sorulara verdiğiniz yanıtlar **tamamen gizli tutulacak**, kişi ya da kurumlarla paylaşılmayacaktır. Bu çalışmaya isteyerek katılmanız, bu alanda yapılan bilimsel çalışmaların geliştirilebilmesi için önemli bir etkiye sahiptir.

Adı- Soyadı:

Tarih:

Yaş-Cinsiyet:

Tel:

Eğitim durumu: İlköğretim  Ortaokul  Lise  Üniversite

Meslek:

Boy:

Kilo:

BMI:

Hastalık süresi (yıl):

Ailede psoriasis varlığı: Var  Yok

1.derece akraba (anne, baba, kardeş)

2.derece akraba (hala-teyze, dayı-amca, nine-dede)

Güneşte kalma süresi (saat/gün):

Güneş koruyucu kullanımı: Hiç  yaz aylarında  her zaman

Alkol kullanımı (kadeh/hafta):

Sigara (paket/yıl):

Daha önce kullandığı tedaviler: En son ne zaman:

Topikal:

Sistemik:

Deri fototipi: I  II  III  IV  V

Giyim özelliği: Açık  kapalı

Eklem tutulumu: var  yok

Tırnak tutulumu: var  yok

PASİ: Baş 0,1 x (...+...+...) x alan:

Üst ekstremiteler 0,2 x (...+...+...) x alan:

Gövde 0,3 x (...+...+...) x alan:

Alt ekstremiteler 0,4 x (...+...+...) x alan:

CRP:

25 (OH) D3:

PTH:

Ca, P:

ALP:

D vit. binding prt: