

## Geniş-Band Ultraviyole B Psoriazisli Hastalarda Etkili ve Güvenilir Bir Tedavi midir?

M. İsmet Aktaş\*, Necmettin Kırtak\*, H. Serhat İnalöz\*, Metin Karakök\*\*, Orhan Özgöztaşı\*, Gülçin Ergüven\*, Savaş Öztürk\*

\* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

\*\* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

### Özet

Psoriasis tüm dünyada sık görülen ve nökslerle seyreden ömür boyu süren bir hastalıktır. Çalışmamızın amacı, Ultraviyole B (UVB) tedavisinin psoriasisde etkinliğini klinik ve immünohistokimyasal belirleyicilerden Ki-67 ve çoğalan hücre nükleer antijenini (PCNA) kullanarak doku düzeyinde incelemektir. Ayrıca p53 belirleyicisini kullanarak, kısa süreli UVB tedavisinin muhtemel karsinojenik etkisini incelemeyi hedefledik.

Bu çalışmada kronik plak tip psoriazisli toplam 22 hasta (erkek(n:11, %50), kadın (n:11, %50)) alındı. Hastalara toplam 11.56 J/cm<sup>2</sup> dozunda geniş band UVB tedavisi haftada üç gün 8 hafta süreyle verildi (toplam 24 seans). Aynı lezyondan tedavi öncesi ve sonrası "punch" biyopsileri alındı. Dokular p53, Ki-67 ve PCNA immünohistokimyasal yöntemiyle boyandı. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak nonparametrik Wilcoxon testi kullanılarak değerlendirildi.

Hastaların tedavi öncesi ortalama psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞI) değerleri (10,8 ± 7,4) tedavi sonrası (1,9±4,1) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü (p<0,05). Proliferasyon belirleyicileri Ki-67 (tedavi öncesi %3.46, tedavi sonrası %2,40) ve PCNA (tedavi öncesi %15.46, tedavi sonrası %4.21)'nin tedavi öncesi değerlerinin tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). Tedavi öncesi ve sonrası p53 ile diffüz olarak nükleer boyanma gerçekleşmedi.

Çalışmamızda; sekiz haftalık geniş band UVB tedavisi, psoriazisli hastalarda immünohistokimyasal belirleyicileri kullanarak klinik ve histopatolojik olarak başarılı bulundu. Herhangi bir karsinojenik veya başka bir yan etki gözlenmedi. Geniş band UVB tedavisinin psoriasisde kısa sürede etkili ve kullanışlı tedavi olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Psoriasis, ultraviyole B, Ki 67, PCNA, p 53

Aktaş Mİ, Kırtak N, İnalöz HS, Karakök M, Özgöztaşı O, Ergüven G, Öztürk S. Geniş-band ultraviyole B psoriazisli hastalarda etkili ve güvenilir bir tedavi midir? TÜRKDERM 2003; 37: 181-186

### Summary

**Background:** Psoriasis is a common disease in the world and it is usually a life-long disease with recurrences.

**Objective:** In this study, our purpose was to investigate the effectiveness of ultraviolet B (UVB) treatment in psoriasis clinically and immunohistochemically in tissue levels using Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) markers. Furthermore, we aimed to investigate the possible carcinogenic effect of UVB treatment in short duration using p53 marker.

**Materials and methods:** In this study, 22 patients [men(n:11, 50%), women (n:11, 50%)] with chronic plaque type psoriasis were gathered. Broad band UVB was given to the patients three times a week in a dosage of 11.56 J/cm<sup>2</sup> for 8 weeks (total 24 seance). A punch biopsy was obtained from the same lesion before and after treatment. The tissues were stained immunohistochemically with p53, Ki-67 and PCNA. The results were assessed statistically by nonparametric Wilcoxon test.

**Results:** Mean psoriasis area severity index (PASI) scores of the patients before treatment (10,8±7,4) was statistically significantly reduced compared to after treatment (1,9±4,1) (p<0,05). The results of the proliferation markers of Ki-67 (before treatment 3.46%, after treatment 2.40%) and PCNA (before treatment 15.46%, after treatment 4.21%) were statistically significantly reduced after treatment when compared before treatment (p<0.05). Nuclear diffuse staining of P53 was not noted before and after treatment.

**Conclusion:** In our study; broad band UVB treatment of 8 weeks was found succesful in psoriatic patients clinically and histopathologically by using immunohistochemical markers. Carcinogenic or other side-effects were not observed. As a conclusion, that broad band UVB treatment is an effective and useful therapy with good response in short time in psoriasis.

**Key Words:** Psoriasis, ultraviolet B, Ki 67, PCNA, p 53

Aktaş Mİ, Kırtak N, İnalöz HS, Karakök M, Özgöztaşı O, Ergüven G, Öztürk S. Is broad-band ultraviolet B an effective and safe treatment in psoriatic patients? TÜRKDERM 2003; 37: 181-186

**Alındığı Tarih:** 28.04.2003 **Kabul Tarihi:** 11.07.2003

**Yazışma Adresi:** Yrd. Doç. Dr. Necmettin Kırtak, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı. 27070 Gaziantep - Tel: 0 533 363 87 84, Fax: 0 342 360 16 17, e-mail: nkirtak@yahoo.com

Psoriasis tüm dünyada sık görülen, ömür boyu sürebilen ve nökslerle seyreden bir hastalıktır. İnsidansı ortalama %1-3 arasındadır. Psoriasis tedavisi genellikle ömür boyu sürer. Psoriasisli hastalarda seçilecek tedavi yöntemi hastalığın klinik tipine uygun, kolay uygulanabilir ve güvenilir olmalıdır. Psoriasis ömür boyu sürebildiğinden dolayı topikal tedavi şansı iyi değerlendirilmeli, bu tedaviye cevap vermeyen ya da hastalığın geniş vücut alanlarını kapsadığı olgularda fototerapi ikinci seçenek olarak denenmeli ve yine cevap alınmadığı takdirde sistemik tedaviye geçilmelidir<sup>1,2</sup>.

Geniş band ultraviyole B (UVB) fototerapisi psoriasis tedavisinde halen yaygın olarak kullanılan etkili bir yöntemdir<sup>1-4</sup>.

Günümüzde hücre çoğalmasını incelemek için en sık kullanılan antijenlerden biri Ki-67'dir. Prolifere olan bütün canlı hücrelerde bulunmaktadır<sup>5-8</sup>.

PCNA hücrenin çoğalma durumu ile ilişkili olarak görülen nükleer proteindir. PCNA temel olarak S fazında sentezlenen DNA-polimeraz deltanın yardımcı proteini- dir. DNA hasarında ve oluşan hasarın tamirinde ekspresyonu artmaktadır<sup>6,8,9</sup>.

Bir tümör supressor gen olan p53 geni 17. kromozomun kısa kolunda (17p) lokalizedir. Deri tümörlerinde artmış oranlarda p53 immün reaktivitesi saptanır. Bu artışın ultraviyoleye bağlı olarak DNA'da meydana gelen hasara karşı tamir mekanizmasının devreye girmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Burada düzeyi artmış olan p53 proteini, hücreleri ultraviyoleye bağlı gelişen hasara karşı korumaya yöneliktir<sup>10</sup>.

Çalışmamızda UVB'nin psoriasisli hastaların tedavisindeki etkinliğini hem klinik olarak hem de Ki-67 ve PCNA belirleyicilerini kullanarak immünohistokimyasal metodlarla doku düzeyinde göstermeyi amaçladık. Ayrıca p53 belirleyicisiyle geniş band UVB tedavisi ile oluşabilecek muhtemel karsinogenik etkiyi incelemeyi hedefledik.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, polikliniğimizde kronik plak tip psoriasis tanısı konulan hastalar arasında yapıldı. Ek bir sistemik hastalığı bulunanlar ve üç aydan kısa bir süre öncesine kadar psoriasis için sistemik, topikal ve ultraviyole tedavisi kullananlar ayrıca güneşle hastalığının şiddetlenme öyküsü olanlar, ailesinde ve/veya kendisinde deri kanseri öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Hastalarda standardizasyon sağlamak ve eşit dozda fototerapi do-

zu verebilmek için deri tipi 2 olanlar tercih edildi. Böylece, 11'i erkek (%50), 11'i kadın (%50) toplam 22 hasta çalışma için seçildi.

Hastalarda lezyonların yaygınlığı ve şiddeti, tedavi öncesi ve sonrası psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) skorumu sistemi uygulanarak hesaplandı.

Biri tedavi öncesi ve diğeri tedavi sonrası olmak üzere her hastadan toplam iki adet "punch" biyopsi alındı. Biyopsi yeri olarak güneş ışınlarına maruz kalmamış olduğu düşünülerek, gluteal ve sakral bölgeler seçildi. Hastalar kabine tamamen soyunarak alındı.

Geniş band UVB kaynağı olarak, onbeş lambalı Dr.Hönle Dermalight 6000 kabini kullanıldı. İlk UVB dozu deri tipine göre cihazın otomatik olarak belirlediği 0.05 J/cm<sup>2</sup> seçildi ve doz derece derece cihazın belirlediği oranda arttırıldı. Hastalar haftada üç gün (pazartesi, çarşamba ve cuma) olmak üzere sekiz hafta süreyle (24 seans) tedaviye alındılar. Her hasta tedavi sonucunda 11.56 J/cm<sup>2</sup> UVB dozu aldılar.

Klinik olarak psoriasis tanısı konan hastalardan alınan "punch" biyopsileri hematoksilin&eoziin boyama ile histopatolojik inceleme sonucu psoriasis tanısı kesinleştirildi ve biyopsi örneklerinde Ki-67, PCNA ve p53 ekspresyonları avidin-biotin kompleks immünperoksidaz yöntemi ile boyandı. Kullanılan primer antikorlar (DAKO Corporation, USA): p53 için bir monoklonal fare antikorunu olan DO7, Ki-67 için monoklonal tavşan antikorunu ve PCNA için monoklonal PC10 fare antikorunu idi.

Ki-67 için tonsiller ve PCNA için de kolon adenokarsinomu pozitif kontrol olarak kullanıldı. P53 boyaması için pozitif kontrol olarak daha önce pozitif olduğu gösterilmiş akciğer karsinoması kesitleri kullanıldı. Negatif kontrol ise antikor uygulamadan boyanan kesitlerden elde edildi.

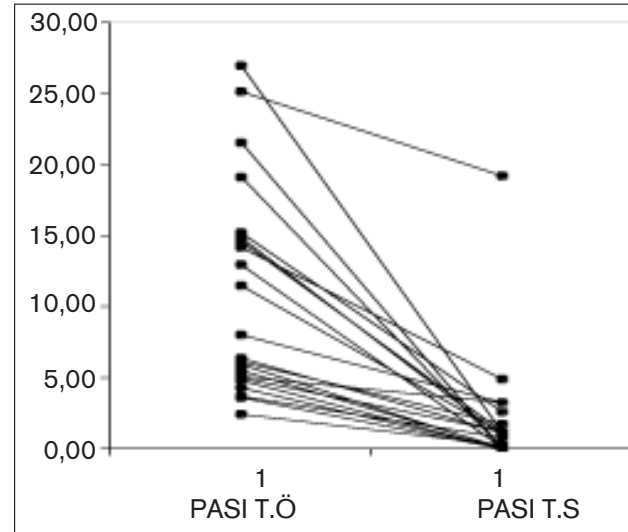
Ki-67, PCNA ve p53 immunohistokimyasal boyamaları için x400 büyütmede güçlü nükleer boyanma gösteren üç epidermal alanda 800 keratinosit sayılarak bunların içerisinde pozitif nükleer boyanma gösteren hücrelerin yüzde oranlarının ortalaması alındı. Sadece sitoplazmik ve nükleer granüler boyanan hücreler dikkate alınmadı.

Hastaların UVB ile tedavi öncesi PAŞİ skoru, Ki-67, PCNA değerleri tedavi sonrası değerleriyle, istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmalarda nonparametrik Wilcoxon testi kullanıldı.

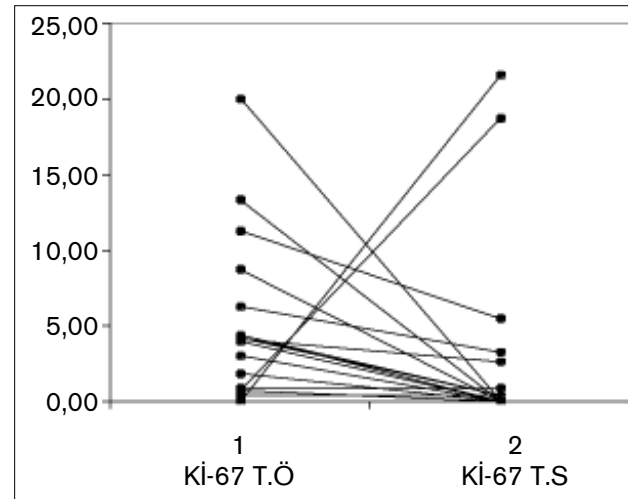
### Bulgular

Çalışmaya alınan 22 hastanın 11'i (%50) erkek, 11'i (%50) kadındı. Bu hastaların yaşları 18 ile 54 yıl arasında olup, ortalama  $33,3 \pm 11,8$  idi. Hastalık süreleri 1 yıl ile 40 yıl arasında olup, ortalama 11,8 idi. Geniş band UVB tedavisi alan 22 çalışma hastasının tedavi almadan önceki PAŞI skorları ortalaması  $10,8 \pm 7,4$ ; tedavi sonrası PAŞI skorları ortalaması  $1,9 \pm 4,1$  olarak hesaplandı ve tedavi sonrası PAŞI skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). Hastaların tedavi öncesi ve sonrası PAŞI ortalama değerleri Şekil 1'de görülmektedir.

Tedavi öncesi ve sonrası lezyon yerinden alınan "punch" biyopsilerinin Ki-67, PCNA ve p53'ün immuno-



Şekil 1: Tedavi öncesi ve sonrası PASI değerleri

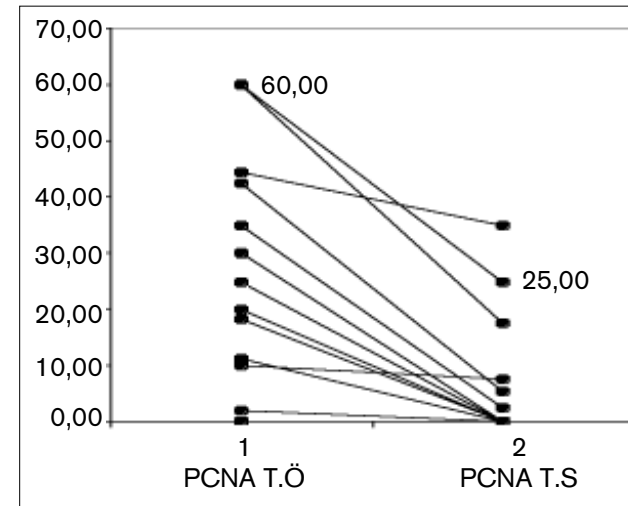


Şekil 2: Tedavi öncesi ve sonrası Ki-67 ve PCNA değerleri

histokimyasal boyama ile incelenmesinde, pozitif nükleer boyanma gösteren hücreler daha çok epidermin bazal ve suprabazal tabakalarında gözlemlendi. Ortalama pozitif nükleer boyanma gösteren hücre sayısı tedavi öncesinde; Ki-67 proteini için %3,46 ve PCNA proteini için %15,46; tedavi sonrasında ise Ki-67 proteini için %2,40 ve PCNA proteini için %4,21 idi. P53'ün immunohistokimyasal boyamasında diffüz nükleer boyanma gerçekleşmedi. Nadir de olsa bazal tabakada nükleer granüler boyanmalar gözlenmekle birlikte değerlendirilmeye alınmadı. Belirleyicilerin boyanma yüzdeleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Geniş band UVB tedavi öncesi ve sonrasında, Ki-67 proteininin immunohistokimyasal boyamasında 7 (%31,8) hastada boyanma olmadı. 11 (%50) hastada tedavi sonrasında tedavi öncesine göre boyanan pozitif keratinosit sayısında azalma gerçekleşti. İki (%9) hastanın tedavi değerleri aynı kalırken, 2 (%9) hastanın değerleri tedavi sonrasında tedavi öncesine göre arttı. Ki-67 proteini için tedavi öncesi ortalama pozitif nükleer boyanma gösteren hücre sayısı %3,46 ve tedavi sonrası ise %2,40 olarak hesaplandı. Tedavi sonrası Ki-67 ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). Ki 67 ile ilgili çalışma sonuçları Şekil 2'de açıklanmaktadır.

PCNA proteininin immunohistokimyasal boyamasında ise 11/22 hastada tedavi öncesi ve sonrasında boyanma gerçekleşmedi. 11/22 hastada ise tedavi sonrasında tedavi öncesine göre pozitif nükleer boyanan keratinosit sayısında azalma oldu. PCNA proteini için tedavi öncesi ortalama pozitif nükleer boyanma gösteren hücre sayısı %15,46 ve tedavi sonrasında ise %4,21 ola-



rak hesaplandı. Tedavi sonrasında PCNA ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). PCNA ile ilgili çalışma sonuçları Şekil 2'de açıklanmaktadır.

### Tartışma

Psoriasis; etyolojisi tam olarak bilinmeyen, keskin sınırlı, eritemli plak ve papüller üzerine yerleşmiş, parlak, sedefi beyaz skuamlarla karakterize, kronik seyirli, inflamatuvar ve hiperproliferatif bir deri hastalığıdır<sup>1,2</sup>.

Psoriasisin tedavisinde günümüzde uygulanan yöntemler hastalığı tamamen ortadan kaldıramamaktadır. Psoriasis tedavisinde genel yaklaşım etkin, güvenilir ve hasta için en uygun tedavinin seçilmesidir.

Olguların büyük bir kısmı kendilerine rahatsızlık vermediği sürece lokalize birkaç plak ile tedavisiz yaşamlarını sürdürebilmekte, yine tedavi için başvuruların %70-80 gibi büyük bir kısmında topikal tedavi rejimleri ile olumlu sonuçlar elde edilebilmektedir. Psoriasis olgularının ancak %20-30'unda yoğun bir tedavi gerektirecek şiddette hastalık vardır. Topikal tedavilere ve fototerapiye dirençli olgularda sistemik tedaviler kullanılmaktadır. Ancak psoriasis tedavisinde kullanılan sistemik tedavi ajanlarının bir takım potansiyel yan etkileri mevcuttur. Psoriasis gibi selim seyirli ama yaşam boyu remisyon ve ataklarla seyreden hastalıklarda tedavinin zaman zaman yeniden yapılacağı unutulmamalıdır. Bu nedenle psoriasis hastalarında topikal tedavi ve alternatif olarak fototerapi şansı iyi değerlendirilmeli ancak son seçenek olarak sistemik tedavi düşünülmelidir<sup>11</sup>.

Psoriasis tedavisinde ultraviolenin kullanımı çoğu hasta tarafından da dile getirilen güneşin iyileştirici etkileri olduğu deneyimine dayanmaktadır. 1925 yılında Goeckerman bu deneyimden yola çıkarak ultravioleyi ilk kez kullanmıştır. Günümüzde PUVA, psoriasis tedavisinde halen en etkili tedavi yöntemlerinden birisi olma özelliğini korumaktadır. Ancak psoralen kaynaklı bulantı, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, ilaç alındığı gün güneşin etkilerinden korunma ve ultraviyole filtreli göz-

lük kullanma zorunluluğu hastanın tedaviye uyumunu güçleştirmektedir. Ayrıca gebelerde ve 12 yaş altı çocuklarda kullanılmaması yöntemi sınırlayan faktörlerdir. PUVA tedavisi uygulanan hastaların uzun dönem takiplerinde seans sayısı ve kümülatif doz arttıkça deri kanseri riskinin belirgin derecede arttığı gösterilmiştir. PUVA'ya ait bu olumsuzluklar dikkate alındığında geniş band UVB fototerapisi kullanımı oldukça pratik, alternatif bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>12-15</sup>.

Dalga boyu 290-320 nm arasında olan ultraviyole ışınları UVB olarak sınıflandırılır. UVB enerjisi yüksek, dalga boyu kısa olduğu için derinin yüzeysel tabakalarına özellikle keratinositlere ve Langerhans hücrelerine etkilidir. Ultraviyole ışınları dokular tarafından absorbe edildiğinde deride kromofor olarak adlandırılan yapılarla etkileşir (DNA, keratin, ürokanik asit ve kollagen kromoforlara örnektir). Ultraviyole ışınları ile uyarılan kromoforlar DNA'da primidin dimerleri ve çapraz bağlar, serbest radikaller, okside lipidler gibi fotoürünlerin oluşmasına neden olurlar. Bu fotoürünler tarafından bazı biyokimyasal süreçler başlatılır. Proteinlerin fosforilasyonu, gen ürünlerinin indüksiyonu ve enzimatik onarımı içeren bu süreçler sonucunda antiinflamasyon, immünsüpresyon ve apoptozis gibi etkiler meydana gelir. UVB'nin fotoimmünolojik etkileri dışında diğer etkileri hücre inaktivasyonu, mutasyon ve karsinogenezistir.

Hannuksela-Svahn ve arkadaşları<sup>16</sup> psoriasisli hastalarda yaptıkları bir çalışmada; Ki-67 monoklonal antikor kullanarak psoriatik epidermiste çoğalan hücreleri %16.6 oranında ve daha çok bazal ve suprabazal tabakalarda tespit etmişlerdir. Caldwell ve arkadaşları<sup>7</sup> bu oranı %21.5, Ando ve arkadaşları<sup>17</sup> %54, Soini ve arkadaşları<sup>18</sup> ise bu oranın %7-15 arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Ülkemizde Bülbül Başkan ve arkadaşlarının<sup>8</sup> lezyonlu derideki çalışmalarında %38.19 oranında Ki-67 pozitif boyanan hücre gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda ise epidermisin daha çok bazal ve suprabazal tabakalarında olmak üzere Ki-67 pozitif boyanma tespit edilen hücre oranı ortalama %3.46 olarak bulundu. Bu oran literatürdeki benzer çalışma sonuçlarının altında

**Tablo I: Psoriatik lezyonlarda tedavi önce ve sonrası 800 keratinosit içinde pozitif nükleer boyanma gösteren ortalama hücre yüzdesi.**

NÜKLEER BELİRLEYİCİLER	POZİTİF NÜKLEER BOYANMA GÖSTEREN HÜCRE (%)		
	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	
Ki-67	% 3.46	%2.40	P<0.05
PCNA	%15.46	%4.21	P<0.05
P53	Boyanma gerçekleşmedi		

bir değerdi ama normal deride bulunan değerlerin (Tablo II) biraz üzerindeydi. Bu oran bize psoriazisteki artmış olan hücre kinetiğini yansıtmaktadır. Literatürdeki bu çok çeşitli sonuçların ve bizim bulduğumuz sonucun arasındaki farklılıkların kullanılan boyama tekniklerine bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Psoriatik lezyonda Hannuksela-Svahn ve arkadaşları<sup>16</sup> yaptıkları çalışmada aynı zamanda PCNA protein ekspresyonunu da incelemişler ve pozitif boyanan hücre oranını %48 olarak saptamışlar. Kawahira ve arkadaşları<sup>9</sup> ise bu oranı %24 olarak bulmuşlardır. Ülkemizde Bülbül Başkan ve arkadaşları<sup>8</sup> lezyonlu deride yaptıkları çalışmada PCNA pozitif boyanan hücre oranını %49,58 olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda PCNA pozitif boyanan hücre oranı Kawahira ve arkadaşlarının bildirdiği orana yakın olarak %15.46 bulunmuştur. Hannuksela-Svahn ve Bülbül Başkan'ın yaptıkları çalışmalarda olduğu gibi, bizim çalışmamızda da hücre siklusunda daha uzun süre eksprese edildiğinden dolayı PCNA pozitif boyanan hücre oranı Ki-67 pozitif boyanan hücrelerden daha yüksek saptanmıştır. Tablo III'de literatürde tespit edebildiğimiz psoriazisli hastalarda yapılan Ki-67 ve PCNA protein ekspresyonları oranları toplu halde görülmektedir.

Çalışmamızda psoriatik deriden geniş band UVB tedavisinden sonraki Ki-67 pozitif boyanma %2.40 oranında tespit edilmiştir. Literatürde geniş band UVB tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırılmalı yapılan benzer bir çalışmaya rastlayamadık. Bizim tedavi sonrası elde ettiğimiz oran normal deride yapılan çalışmalarla uyumluydu. Tedavi öncesi oran (%3.46) ve tedavi sonrası (%2.40) oran arasındaki düşüş farkı istatistiksel olarak anlamlıydı.

Bu da bize psoriatik lezyonlarda artmış hücre kinetiğinin geniş band UVB tedavisi ile baskılandığını ve normal derideki hücre kinetiğine döndüğünü göstermektedir.

Yaptığımız çalışmada psoriatik deride geniş band UVB tedavi sonrası PCNA pozitif boyanan hücre oranı tedavi öncesine göre düşük olarak bulundu (%15.46 ve %4.21). Elde ettiğimiz bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Tedavi sonrası elde edilen PCNA oranı normal deriden elde edilen sonuçlarla (Tablo II) uyumlu idi. Bu da bize UVB ile hücre çoğalmasının belirgin derecede baskılandığını göstermektedir. Literatürde benzer şekilde UVB ile tedavi öncesi ve sonrası yapılan bir çalışmaya rastlayamadık.

UVB'nin deri kanseri oluşumuna etkisi uzun dönem yan etkileri arasında en çok tartışılan konulardan birisidir. UVB ve PUVA'nın karsinojenik yan etkileri uzun dönemde ve kümülatif dozlarla ortaya çıkmaktadır. Biz çalışmamıza son 3 ay içerisinde UVB ve/veya UVA tedavisi almamış hastaları seçtik. Ancak hastaların bir kısmı (4 hasta, % 18) 3 ay öncesinde değişik zamanlarda UVB tedavisi almış, bir kısmı (13 hasta, % 59) ise güneş banyosu tedavisi almıştı. p53 belirleyicisi ile, her ne kadar her hastaya verilen toplam 11.56 J/cm<sup>2</sup> UVB dozunun sekiz hafta içerisinde verilmesiyle oluşabilecek karsinojenik yan etkiler araştırıldıysa da, hastaların daha önce tam dozunu belirleyemediğimiz kümülatif bir UV dozunu almış olabileceklerini de göz önünde bulundurduk. Literatürde hayvan deneylerinde UVB'nin kanser yapıcı etkisi gösterilmesine rağmen aynı sonuçlara insan çalışmalarında ulaşamamıştır<sup>19</sup>. Larkö ve Swanbeck<sup>20</sup>, UVB tedavisi almış 80 psoriazisli hastayı sağlıklı bir kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve iki grup arasında deri kanseri gelişme riski açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirmiş-

**Tablo II: Normal deride p53, Ki-67 ve PCNA ekspresyonu<sup>5,16,17</sup>.**

	LOKALİZASYON	GÖRÜLME SIKLIĞI
Ki-67	bazal ve suprabazal tabaka	%1-3
PCNA	bazal ve suprabazal tabaka	%10'a kadar
P53	bazal	Nadir

**Tablo III: Psoriaziste Ki-67 ve PCNA protein ekspresyonları**

	Ki-67	PCNA
Ando ve ark. 1990	%54	
Soini ve ark. 1994	% 7-15	
Caldwell ve ark. 1997	%21.5	
Hannuksela-Svahn ve ark.1999	%16.6	%48
Kawahira ve ark. 1999		%24.2
Bülbül Başkan ve ark. 2000	%38.19	%49.58
Çalışmamız 2002	% 3.46	%15.46

lerdir. Stern ve arkadaşları<sup>13</sup> 1380 psoriazisli hastada yaptıkları 13 yıllık bir çalışmada UVB uygulanan hastalarda skuamöz ve bazal hücreli kanser gelişme riskinde anlamlı bir artış olmadığını bildirmişlerdir.

Tadini ve arkadaşları<sup>21</sup> psoriazis lezyonlarında p53 protein ekspresyonunu araştırdıkları çalışmalarında, epidermiste özellikle bazal ve suprabazal tabakalarda p53 pozitif boyanma gösteren hücre oranını %20 olarak gözlemlemişlerdir. Bu oranı, Hannuksela-Svahn ve arkadaş-

ları<sup>16</sup> %1.4, Bülbül Başkan ve arkadaşları<sup>8</sup> ise %11.51 olarak tespit etmişlerdir. Psoriasis lezyonlarında geniş band UVB tedavisi öncesi p53 protein ekspresyonunu tespit için yaptığımız immünohistokimyasal boyamada değerlendirmeye alınacak ölçüde boyanma gerçekleşmedi. Ancak keratinositlerde nadir de olsa beklenen difüz boyanma yerine granüler tarzda nükleer boyanmalar gerçekleşti. Biz bu çalışma ile p53 belirleyicisiyle kısa süreli UVB tedavisinin muhtemel karsinojenik etkisini göstermeyi planlamıştık. Ancak tedavi sonrasında da anlamlı bir boyanmanın gerçekleşmemesi geniş band UVB tedavisinin (toplam doz: 11.56 j/cm<sup>2</sup>) sekiz hafta gibi kısa bir süre verilmesiyle herhangi bir karsinojenik etkinin ortaya çıkmadığı sonucuna vardık. Daha önce değişik nedenlerle PUVA tedavisi alan 16 hastada PUVA tedavisinin p53 ekspresyonunda artışa neden olmadığı tespit edilmiştir<sup>22</sup>. Literatürde fototerapinin p53 ekspresyonuna etkisini araştıran başka çalışmaya rastlamadık.

Sonuç olarak; sekiz haftalık geniş band UVB tedavisi ile psöriazisli hastalarda belirgin iyileşme elde edilmiştir ve bu iyileşme klinik olarak gözlenebildiği gibi, Ki-67, ve PCNA boyaları kullanılarak immünohistokimyasal metodlarla doku düzeyinde de saptanabilmiştir. Hem klinik olarak hem de p53 belirleyicisiyle herhangi bir karsinojenik etkiye rastlanılmamıştır. Geniş band UVB tedavisinin yan etkilerinin az olması ve kısa sürede tedaviye yanıt alınabilmesinden dolayı etkili ve uygun bir tedavi yöntemi olduğu kanaatine varılmıştır.

#### Kaynaklar

- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: *Dermatology* (2nd ed). Berlin, Springer-Verlag, 2000:585-613.
- Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis: İn: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K (eds). *Dermatology in General Medicine* (5th ed). Vol. 1. New York, McGraw Hill, 1999:495-521.
- Champ RDR: Psoriasis in: Rook A (eds). *Textbook of Dermatology* (7th ed). Vol.2. Oxford, Blackwell, 1998:1589-1649.
- Aydemir EH. Psoriasis ve Benzeri Dermatozlar: Ed: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. *Dematoloji* 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 1994:315-332.
- Sawhney N, Hall PA. Ki-67-structure, function, and new antibodies. *J Pathol* 1992; 168:161-162.
- Barrett TL, Smith KJ, Hodge JJ, Butler R, Hall FW, Skelton HG: Immunohistochemical nuclear staining for p53, PCNA, and Ki-67 in different histologic variants of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:430-437.
- Caldwell CJ, Hobbs C, Mckee PH: The relationship of Ki67 and involucrin expression in proliferative, pre-neoplastic and neoplastic skin. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22:11-16.
- Bülbül Başkan E, Tunalı Ş, Filiz G, Aydoğan K, Sarıcaoğlu H: Psoriasis lezyonlarında Ki-67, PCNA, Bcl ve p53 protein ekspresyonlarının immünohistokimyasal yöntemle değerlendirilmesi. *T Klin Dermatol* 2001; 11:68-72.
- Kawahira K: Immunohistochemical staining of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in malignant and non-malignant skin diseases. *Arch Dermatol Res* 1999; 291:413-418.
- Öztürk M: P53, UV light and carcinogenesis. *Eur J Dermatol* 1994; 4:503-505.
- Kundakçı N: Psoriasisde kombine tedavi yöntemleri.Ed: Gürgey E. Prof XIII.Prof.Dr. A.Lütfü Tat Simpozyumu. Ankara, Nurol Matbaacılık, 1997:1-11.
- Stern RS, Lunder EJ: Risk of squamous cell carcinoma and methoxalen (psoralen) and UV-A (PUVA). *Arch Dermatol* 1998; 134:1582-1585.
- Stern RS, Laird N: The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Cancer* 1994; 73:2759-2764.
- Stern RS, Laird N, Melski J, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL: Cutaneous squamous-cell carcinoma in patients treated with PUVA. *E Eng J Med* 1984; 310:1156-1161.
- Stern RS, Khanh TN, Vakeva LH: Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with psoralen and UV-A. *N Eng J Med* 1997; 336:1041-1045.
- Hannuksela-Svahn A, Paakko P, Autio P, Reunala T, Karvonen J, Vahakangas K: Expression of p53 protein before and after PUVA Treatment in psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1999; 79:195-199.
- Ando M, Kawashima T, Kobayashi H, Ohkawara A: Immunohistological detection of proliferating cells in normal and psoriatic epidermis using Ki-67 monoclonal antibody. *J Dermatol Sci* 1990; 1:441-446.
- Soini Y, Kamel D, Lehto PV, Oikarinen A, Vahakangas K: Aberrant accumulation of p53 associates with Ki67 and mitotic count in benign skin lesion. *Br J Dermatol* 1994; 131:214-520.
- Krutmann J: Therapeutic photomedicine: Phototherapy. İn: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K (eds). *Dermatology in General Medicine* (5th ed). Vol.II. New York, McGraw Hill, 1999:2870-2879.
- Larkö O, Swanbeck G: Is UVB treatment of psoriasis safe? A study of extensively UVB-treated psoriasis patients compared with a matched control group. *Arch Derm Venereol* 1982; 62:507-512.
- Tadini G, Cerri A, Crosti L, Cattoretti G, Berti E: P53 and oncogenes expression in psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989; 146:33-35.
- Bükülmez G, Ayhan A, Atakan N, Özkaya Ö: PUVA tedavisi alan hastalarda p53 ve P21 ekspresyonlarının değerlendirilmesi. *T Klin Dermatoloji* 2000; 10:188-191.