

Vitamin D ve Deri

Vitamin D and Skin

İbrahim Özmen, Osman Köse

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Vitamin D, aslında kalsiyum ve kemik metabolizmasını düzenleyen bir faktör olarak bulunmuştur. Yeni gelişmelerle, vitamin D'nin aynı zamanda çeşitli dokuların hücre büyümesi ve farklılaşmasında da düzenleyici etkileri olduğu gösterilmiştir. Kanıtlar, aktif vitamin D ve analoglarının keratinositlerde büyümeyi baskıladığı ve terminal diferansiyasyonu tetiklediği lehinedir. Ayrıca vitamin D, melanosit sentezini ve interlökin salınımını da uyarmaktadır. Diğer taraftan vitamin D psoriasis, vitiligo ve morfea tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır. Bu derlemede, vitamin D'nin temel özellikleri, psoriasis ve diğer dermatolojik hastalıklarda, klinik kullanımı özetlenmiştir. (*Türk Dermatoloji Dergisi 2008; 2: 77-83*)

Anahtar kelimeler: Vitamin D, deri, tanı, tedavi

Abstract

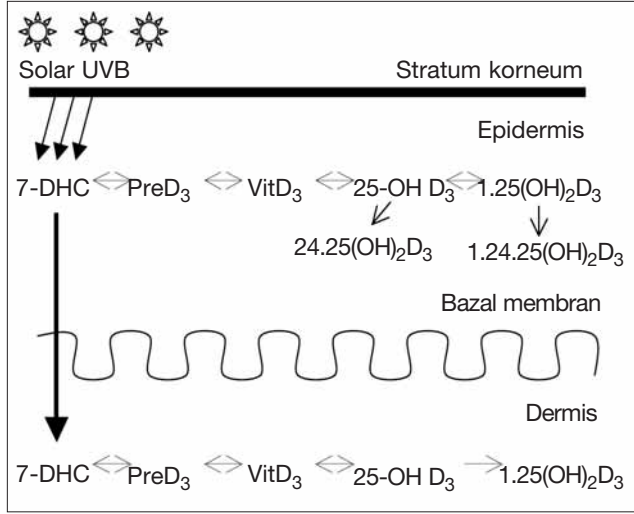
Vitamin D was originally discovered as a factor that regulates calcium and bone metabolism. Recent advances in investigation have shown that vitamin D also functions as a regulator of cellular growth and differentiation in various tissues. Evidence has accumulated showing that the active form of vitamin D and its analogs suppress growth and stimulate the terminal differentiation of keratinocytes. Also, vitamin D stimulates the synthesis of melanin and release of interleukins. On the other hand, vitamin D has been used in the treatment of psoriasis, vitiligo and morfea for a long time. In this review, we summarize the fundamental features of vitamin D and the clinical application for psoriasis and other dermatological disorders. (*Turkish Journal of Dermatology 2008; 2: 77-83*)

Key words: Vitamin D, skin, diagnosis, treatment

Deri, Vitamin D (VitD)'nin sentez, aktivasyon ve aksiyon bölgesidir. VitD, Vitamin C'den sonra 1922 yılında bulunmuştur ve D₂'den D₇'ye kadar toplam altı adet VitD üyesi vardır. VitD₂, bitki orijinlidir ve ergosterolden oluşur. VitD₃ ise hayvan kaynaklıdır ve 7-dehidrokolesterolün, deride UVB ile irradyasyonu ile oluşur. Balık eti ve kurutulmuş mantarlar, zengin besinsel kaynaklardır. VitD ısıya dayanıklıdır ve pişirmekle parçalanmaz (1,2).

VitD serum seviyelerinin kontrolünde güneş ışığının etkileri vardır. Yaz aylarında serum 25-OH VitD₃ düzeyi yüksek, kışın ise düşüktür. VitD₃'ün prekürsörü olan 7-dehidrokolesterol (proVitD₃), insan cildinde 10⁻⁶ g/cm² oranında bulunur ve UV irradyasyonu ile preVitD₃'e döner. Pre-VitD₃'ten, VitD₃'e dönüşüm 30-40°C arasında termokimyasal olaylarla devam eder (2,3).

Vitamin D₃, deride prekürsörü olan 7-dehidrokolesterolden oluşur ve karaciğere taşınarak 25-OH Vitamin D₃'e döner. Buradan böbreğe geçer ve aktif form olan 1α25(OH)₂ VitD₃'e döner (Şekil-1). Ayrıca insan keratinositlerinin de, 25-OH VitD₃ ve 1α25(OH)₂ VitD₃ üretebilme yeteneği olduğu bildirilmiştir (1). VitD₃'ün tüm biyolojik etkileri bu aktif form tarafından oluşturulur. VitD'nin vücuttaki bu oluşum ve aktivasyonu, vitaminden daha çok hormon olarak düşünülmesi gerektiğinin bir işareti olarak kabul edilmektedir. Aktif VitD₃, VitD bağlayıcı proteine bağlanarak hedef dokuya taşınır (1-3). Hedef hücrelerin nükleer VitD reseptör proteini (VDR) mevcuttur. Reseptörün 2 çinko bağı olan, hormon bağlayan ve DNA bağlayan iki alanı mevcuttur. Bu alanlar steroid hormonlar, tiroid hormonu ve vi-

Şekil 1. Aktif VitD₃'ün sentezi

tamin A için homologtur. Bu reseptör, retinoid x reseptör ile heterodimer oluşturur ve özgül biyolojik etkilerini ortaya çıkarmak üzere hedef DNA'nın VitD hassas elementlerine bağlanır. Bir çok ko-aktivatör ve ko-represör moleküller reseptör kompleksine bağlanır ve transkripsiyonu regüle eder (2).

Tanıda D Vitamini

1) Keratinositler Üzerindeki Etkisi

VitD, keratinositlerin diferansiyasyon ve proliferasyonu üzerinde etkilidir (3). Yapılan bir çalışmada, VitD'nin büyüme inhibitörü ve diferansiyasyon stimülatörü olarak etki ettiği, farenin lösemik hücrelerini matür beyaz kürelere diferansiye ettiği gösterilerek kanıtlanmıştır (4). VitD, sadece kalsiyum metabolizmasında regülatör olmayıp keratinositlerin büyümesi ve diferansiyasyonunda da regülatör rol oynar. VitD₃, 10⁻⁸ M konsantrasyonda fare keratinositlerinde büyümeyi süprese eder ve terminal diferansiyasyonu stimüle eder. In vitro ortamda dermal fibroblastlar ve melanositler de VitD₃'e duyarlıdır (5).

Normal epidermis, psoriatik ve non-psoriatik epidermisten alınan keratinositlerin in vitro ortamda kültüre edilmesi ile yapılan bir çalışmada, VitD₃ 10⁻⁸ M üzerindeki konsantrasyonlarda keratinositlerin gelişimini inhibe etmiştir. Bu süpresyon in vivo ve in vitro insan keratinositlerinde gösterildiği gibi, hücre siklusunun G1/S fazının blokajına bağlıdır. VitD₃ aynı zamanda, diferansiyasyonu da stimüle eder (6,7). VitD 10⁻⁶-10⁻⁹ M arasında keratinosit gelişim ve diferansiyasyon modülatörü olarak etki gösterir ve keratinosit gelişiminin arttığı psoriatik lezyona uygun konsantrasyonda topikal olarak uygulandığında bu lezyonlar düzeltilir (2µg/g=10⁻⁵ M). VitD₃'ün serum seviyesi ve in vitro efektif düzeyi arasında bin kat fark mevcuttur (8). VitD₃'ün prekürsörü olan 25-OH VitD₃'ün serum seviyesi, VitD₃'ten bin kat daha fazladır ve epidermal keratinositler VitD'yi aktive edebilecek enzim sistemine sahiptir. Ayrıca 25-OH VitD₃ de keratinositlerde büyümeyi inhibe eder ve bu hücre 25-OH D₃'ü VitD₃'e çevirebilir. Bu nedenle VitD ve keratinositler arasındaki ilişki çok önemlidir (8,9).

Aktif VitD₃'ün biyolojik etkileri, nükleer reseptöre bağlanma ile başlar. Bu bağlanma sonrası transkripsiyonel faktörler aktive olarak çeşitli genleri eksprese eder. VitD₃, keratinositlerde hücre proliferasyonunu süprese ederek involucrin ve transglutaminaz-1 gibi diferansiyasyon moleküllerini indükler ve kornifiye hücre zarfı oluşumunu artırır. Psoriatik epidermisteki keratinositlerde, diferansiyasyon belirteçleri olan involucrin ve transglutaminaz-1 yüksek düzeyde eksprese edilir. Keratin 1 ve Keratin 10 gibi diğer belirteçler ise düşüktür (9). Yapılan bir çalışmada aktif VitD₃'ün kültüre edilmiş normal insan keratinositlerine olan etkileri araştırılmış ve diğer VitD₃ analogları ile etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Involucrin, transglutaminaz-1, keratin-1 ve keratin-5 ekspresyonu ve kornifiye hücre zarfı formasyonu kantitatif olarak saptanmıştır. Tüm VitD₃ analogları arasında antiproliferatif etki yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışma sonunda tüm VitD₃ analoglarının, hücre proliferasyonunu süprese etmede ve diferansiyasyonu indüklemeye benzer potense sahip oldukları görülmüştür (10).

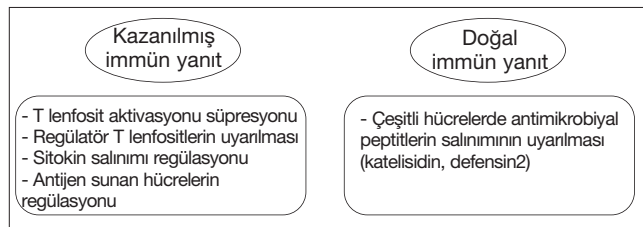
2) Psoriasis

Psoriatik lezyonlardaki karakteristik görünümünden biri hiperproliferasyon ve epidermal keratinositlerin bozulmuş keratinizasyonudur. Osteoporozlu ve uzun süredir psoriazisi olan 83 yaşında erkek bir Japon hastaya osteoporozu tedavi etmek amacıyla 1µg/gün 1αOH VitD₃ verilmiş, tedavi devam ederken psoriasis için herhangi bir tedavi almayan hastanın deri lezyonlarında beklenmedik bir gerileme olmuştur (11). Böylece psoriasis tedavisinde VitD kullanımı, tesadüfen bulunmuş ve klinik uygulamaya girmiştir.

Ayrıca psoriasis fizyopatolojisinin bir diğer önemli fazı da immüno-inflamatuar reaksiyonlardır. Örneğin VitD₃, T lenfosit çoğalmasını ve IFN-γ, IL-2, IL-4 ve IL-5 oluşumunu inhibe eder. Aktif VitD₃ uygulaması ile psoriatik lezyonda pro-inflamatuar IL-8 düzeyi azalır ve antiinflamatuar IL-10 artar. İlginç olarak, VitD₃ ile keratinositlerdeki IL-10 reseptör gen ekspresyonu da 10 kat artar (12,13). VitD₃'ün immünregülatör etkileri Şekil-2'de özetlenmiştir.

3) İnterlökin İlişkisi

VitD₃, MHC class II molekülü ekspresyonunu süprese ederek IL-10 üretimini artırır. Bu da VitD ve atopik dermatit patogenezi arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Epidermiyolojik çalışmalar, atopik dermatitli hastaların VitD alımlarının düşük olduğunu göstermektedir. Ayrıca VitD analogları, in vitro ortamda IgE üretimini ve IgE bağımlı kutanöz reaksiyonları süprese etmektedir. VitD'nin bu immünomodülatör etkisi, atopik dermatit, alerjik kontakt dermatit gibi inflamatuar deri hastalıklarının tedavisinde ve bu hastalıklardan korunmada etkili olabileceğini akla getirmektedir (14).

Şekil 2. Aktif VitD₃'ün immünregülatör aktivitelere

4) Melanizasyon

Epidermiste VitD₃ üretimi için UVB irradyasyonu gerektiğinden aynı oranda VitD₃ üretimi için koyu tenli bireyler, açık tenli bireylerden 10 kat fazla UV ihtiyacı duyarlar. Aynı zamanda UVB melanositleri stimüle eder ve deride pigmentasyona neden olur. VitD₃'ün melanositleri ve melanin sentezini stimüle ettiği ve bunun da VitD₃ sentezinin feed-back regülasyonunun bir parçası olabileceği düşünülmektedir (15). Güneş ışığı VitD₃ üretir ve aktivasyondan sonra melanositleri melanin üretimi için stimüle eder. Artan melanin, aşırı VitD₃ üretimini kontrol etmek için UVB'yi absorbe eder. Kuzeyde yaşayanlar daha çok VitD₃ üretmek için UVB'yi daha çok absorbe ederken, tropikal bölgede yaşayanlarda ise güneş hasarından korunmak için daha az UVB absorbe edilir.

5) Deri Yaşlanması

VitD₃, fotoprotektif etki gösterir. VitD₃, keratinositlerde iyi bilinen bir antioksidan olan metallothionein proteininin sentezini artırır. Bu mekanizma, UVB'nin indüklediği zararlı O₂ radikallerinin üretimine karşı savunma olabilir (16).

Aynı zamanda, yapılan hayvan çalışmalarıyla VitD'nin topikal uygulanması deri karsinogenezinde antitümör etki gösterir (16). Yaşlanmış derinin VitD'yi daha az ürettiği göz önünde bulundurulduğunda, tüm bu veriler VitD'nin derinin sağlıklı yapısının sürdürülmesinde, normal immün reaktivitede, güneş hasarının önlenmesinde ve tümör gelişiminde ne kadar etkili olduğunu göstermektedir (17). Ancak diğer yandan, farelerin saçsız derisine aktif VitD₃'ün topikal uygulanmasının kırışıklıklara neden olduğu, epidermin belirgin olarak kalınlaştığı ve derinin viskozite elemanlarının belirgin şekilde arttığı da rapor edilmiştir (18). Bu nedenle VitD ve cilt yaşlanması arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için daha ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır.

6) Kıl Follikülü

VitD reseptörlerinin rol oynadığı diğer bir hastalık da alopesidir. Farelerin VitD reseptörlerinin yıkımı ile yapılan bir çalışmada, kıl follikülünün normal gelişimine devam ettiği ancak depilasyon sonrasında anagen başlangıçta gelişim defekti olduğu belirlenmiştir (19). Bu durum epitelyal-mezenkimal bağlantının olmadığı VDR defektli keratinositlere bağlıdır. VDR'si olmayan fareye, insan VDR geninin verilmesiyle postnatal saç siklusu düzelmiştir fakat kalsiyum metabolizması düzelmemiştir (20). VDR'nin sebep olduğu saç kaybı doğumdan sonra üçüncü ayda hızla başlamış ve sekizinci ayda hemen hemen tüm saç dökülmüştür. Histolojik olarak dilate kıl follikülleri ve kist formasyonunu izlenmiştir. Saç anormalliklerine ek olarak interfolliküler epidermis diferansiyasyonu da etkilenmiştir. Bu hücrelerdeki involucrin, profilaggrin ve lorocin ekspresyonunda azalma ve keratohyalin granüllerinde kayıp gözlenmiştir. Fare derisine yüksek doz aktif VitD ve analoglarının uygulanmasıyla, saç gelişimi dramatik şekilde stimüle olmuştur. Bu da VitD'nin kıl follikülü döngüsü üzerine olan önemli rolünü desteklemektedir (21).

Ancak yapılan başka bir insan çalışmasında, alopesi areata'lı hastalarla, sağlam kontrol grubu arasında VDR FokI gen polimorfizmi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı ve alopesi areata'lı hastaların patogenezinde VDR gen polimorfizminin rol oynamadığı gösterilmiştir (22).

7) Sebase Bez

Yapılan çalışmalarda VitD'nin, sebase bezdeki hücre proliferasyonunu, doza bağımlı olarak baskıladığı gösterilmiştir. Yapılan PCR çalışmaları ile, sebase hücrelerde VitD'nin sentezinde kullanılan enzimlerin ve bağlanarak etkilerini gösterdiği reseptörlerin yoğun şekilde bulunduğu ortaya konmuştur (23).

Aynı zamanda VitD analoglarının, deride antimikrobiyal etki gösteren peptidlerin salınımını kontrol eden genleri aktive ettiği de gösterilmiştir (23). Bu iki etkiyi sağlayan VitD analoglarının, akne tedavisinde de olumlu yönleri olabileceği değerlendirilmektedir.

Tedavide D Vitamini

VitD₃, tedavide de uzun yıllardır kullanılmaktadır. Günümüzde, ticari olarak VitD₃'ün *tacalcitol*, *calcipotriol* ve *maxacalcitol* olmak üzere 3 analogu bulunmaktadır.

1) Psoriasis

VitD içeren topikal krem ve pomadlar psoriasis tedavisinde uzun süredir kullanılmakta ve bir süredir steroid, UVB, PUVA, retinoid ve siklosporin ile kombinasyon tedavileri uygulanmaktadır (24). UVB ve UVA ile kombinasyonlarında VitD'nin degrade olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. UVB irradyasyonundan birkaç saat sonra keratinositlerdeki VDR ve mRNA'sında doz bağımlı down-regülasyon bildirilmiştir (25). Psoriasisli 104 hastayla yapılan çift-kör klinik çalışma, aktif VitD₃ ve UVB kombinasyonunun belirgin şekilde etkili olduğunu göstermiştir (26). VDR, RXR (retinoid X reseptör) ile heterodimer oluşturduğunda, VitD ve retinoidlerin aynı reseptör için yarıştıkları ve antagonist etki gösterdikleri sanılmaktadır (27).

Tablo-1'de topikal Vit D analoglarının psoriasisdeki kullanımları özetlenmiştir. *Calcipotriol* ve Betametazon dipropionat kombinasyonunun, etken maddelerin tek başına kullanımları ile karşılaştırıldığı çalışmada, 1.hafta sonunda kombinasyonun PASI skorunu daha belirgin azalttığı, 1.ay sonunda tedaviye cevap oranlarının daha yüksek olduğu ve yan etkilerin daha az olduğu gösterilmiştir (28).

Tırnak psoriasisinde kullanılan topikal *calcipotriol* solüsyon ile 3 aylık oklüzyonsuz tedavi sonrasında, %68 hastada belirgin ve tam düzelme sağlanmıştır. *Calcipotriol*'ün özellikle subungual hiperkeratoz, onikoliz ve diskolorasyonda etkili olduğu görülmüştür (29).

Yeni bir VitD analogu olan *tisocalcitate*, hafif-orta şiddetteki psoriasis tedavisinde Faz-2 klinik çalışma aşamasındadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, *tisocalcitate*'in diğer VitD analoglarından farklı olarak kalsiyum metabolizmasını etkilemediğini göstermiştir (2). *Calcipotriol*'ün kombine ilaçlarla psoriasisde kullanımını ise Tablo 2'de özetlenmiştir.

2) Vitiligo

VitD'nin, VDR reseptörleri bulunan melanositlerin proliferasyonunu ve melanin sentezini stimüle ettiği gösterilmiş, böylece vitiligoda da kullanım alanı bulmuştur. Yapılan bir çalışmada vitiligoda, *calcipotriol*'ün 6-12 hafta topikal uygulanmasıyla 18 hastanın 10'unda belirgin cevap ortaya çıkmıştır (30).

Tablo 1. Topikal VitD analogları

	Tacalcitol		Calcipotriol	Maxacalcitol
Pozoloji	2µg/g	20µg/g	20µg/g	50µg/g
Uygulama Süresi	Günde 2 kez	Günde 1 kez 10g/gün	Günde 2 kez 90g/hafta	Günde 2 kez 10g/gün
Endikasyonlar	Psoriasis İktiyozis P.P.P K.P.P P.R.P	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis İktiyozis K.P.P
P.P.P: Palmo Plantar Püstülozis K.P.P: Palmo Plantar Keratozis P.R.P: Pitriazis rubra pilaris				

Diğer bir çalışmada, 14 vitiligolu çocuk hasta topikal *calcipotriol* ile tedavi edilmiş ve hastaların 10'u tedaviye cevap vermiştir. Tedaviye cevap veren 10 hastanın 3'ünde tam rezölüsyon, 4'ünde %50-80 ve 3'ünde %30-50 gerileme izlenmiştir (31).

Çocuklarda yapılan bir başka çalışmada ise, vitiligolu 12 hastaya sabah topikal steroid, akşam ise topikal *calcipotriol* kullanılmıştır. Hastaların %83'ü, ortalama %95 oranında repigmentasyonla tedaviye cevap vermişlerdir. Bu hastaların 4'ü, daha önce topikal steroid tedavisi almış fakat fayda görmemiştir. Bu çalışma ile, daha önce topikal steroidlerin başarısız olduğu vitiligoda, topikal steroid ve *calcipotriol* kombinasyonunun repigmentasyon sağlayabileceği gösterilmiştir (32).

VitD analoglarının vitiligodaki etkinliği ile ilgili çelişkili yayınlar mevcuttur. Prospektif, sağ/sol karşılaştırmalı başka bir çalışmada topikal *calcipotriol*'ün vitiligo tedavisinde tek başına etkili olmadığı gösterilmiştir (33).

Tek-kör, sağ-sol karşılaştırmalı bir klinik çalışmada generalize vitiligolu hastalara toplam 96 seans, haftada 2 veya 3 gün derbant UVB tedavisi verilmiş ve hastaların seçilen lezyonlarına günde iki kez topikal *calcipotriol* pomad başlanmıştır. Hastaların %55'inde (11/20) *calcipotriol* kullanılmayan bölgelerde, kozmetik olarak kabul edilebilir repigmentasyon gözlenmiş, derbant UVB'nin vitiligo tedavisinde tek başına etkili olduğunu, ancak tedaviye topikal *calcipotriol* eklenmesiyle klinik sonuçlarda anlamlı değişiklik olmadığı gösterilmiştir (34). *Calcipotriol*'ün vitiligolu erişkin ve çocuklardaki kullanımı Tablo-2'de gösterilmiştir.

3) Morfea

Sistemik skleroz ve morfea, fibroblast proliferasyonu, kollajen sentez artışına bağlı yoğun kollajen depolanması ile karakterizedir. *Calcipotriol*, aktif T hücrelerin fonksiyonunu inhibe ederek ve T hücre infiltrasyonunu sınırlandırarak kollajen sentezini inhibe eder. Oral VitD₃ de skleroderma ve jeneralize morfea tedavisinde başarılı şekilde kullanılmıştır. On iki -38 yaş arası morfea veya lineer sklerodermal 12 hasta günde iki kez *calcipotriol* pomadla tedavi edilmiş ve birinci ayın sonunda eritem, telanjektazi ve dispigmentasyon azalmış, üçüncü ayın sonunda plaklarda %40 yumuşama saptanmıştır (35).

Calcipotriol'ün hücre proliferasyonu inhibisyonu üzerine etkilerini araştırmak üzere 6 morfeali hastadan alınan biyopsilerdeki dermal fibroblastların cevabı üzerine çalışma yapılmıştır. Kontrol grubundaki kültüre edilmiş fibroblastlar, *calcipotriol*'e anlamlı bir yanıt vermezken, *calcipotriol* morfeali hastaların

rın fibroblastlarını her konsantrasyonda inhibe etmiştir (36). Çocuklarda topikal *calcipotriol* kremin tek başına ya da UVA ile kombine tedavilerinde de başarılı sonuçlar alınmıştır (37,38). (Tablo-2)

Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma ile 20 morfeali hasta 9 ay süreyle takip edilmişlerdir. Her hastaya ilk 6 ay 0.75 µg/gün, sonraki 3 ay ise 1,25 µg/gün oral *calcipotriol* verilmiştir. Tedavi etkinliği cilt skoru, kollajen sentez ve yıkımının serum belirteçlerinin ölçümü ile değerlendirilmiştir. 9. ayın sonunda plasebo ve oral *calcipotriol* tedavi gruplarının cilt skorları arasında anlamlı derecede farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada oral *calcipotriol*'ün morfeali hastalarda plasebodan daha etkili olmadığı gösterilmiştir (39).

4) Diğer Klinik Kullanım Alanları

I- Seboreik Keratoz;

Seboreik keratozu olan 116 hastaya, VitD₃'ün topikal analogları 3-12 ay süreyle verilmiş ve hastaların %76'sında belirgin veya tam düzelme olduğu gözlenmiştir.

Farklı konsantrasyonlarda *tacalcitol* uygulanan seboreik keratozdan alınan hücre kültürleriyle yapılan çalışmada, *tacalcitol*'ün apoptozisi indüklediği gösterilmiştir. VitD₃, apoptozisi indükleyerek seboreik keratoz lezyonlarını düzeltmekte ve gereletmektedir (48).

II- Oral Lököplaki;

Histolojik olarak oral lököplaki tanısı konan 40 hastanın 20'sine topikal *calcipotriol*, 20'sine topikal tretinoin tedavisi başlanmıştır. Beş haftalık tedavi sonucunda oral lököplaki tedavisinde topikal *calcipotriol*'ün, topikal tretinoin kadar etkili olduğu gösterilmiştir (49). (Tablo-2).

Çok nadir görülen dermatozlarda Vitamin D kullanımı ise Tablo 3'de gösterilmiştir.

Yan Etkiler

Topikal uygulamalar sırasında değişik yan etkiler oluşabilmektedir. Hafif-orta şiddette irritasyon, VitD derivelerinin iyi bilinen yan etkileridir ve yüz gibi hassas bölgelere uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Çok nadiren, *calcipotriol* alerjik kontakt dermatite sebep olabilir ve iritan-alerjik reaksiyonları ayırt etmek için, değişik konsantrasyonlarda yama testi yapılması gerekebilir. İritan deri reaksiyonları, daha çok yüksek dozlarda ortaya çıkarken, alerjik kontakt dermatit minimal dozlarda görülmektedir. Uygulanan ilaç konsantrasyonu ile ortaya çıkan iritasyon arasında doğru orantı vardır (58). Hiperkalsemi de ola-

Tablo 2. Calcipotriol ile yapılan klinik çalışmalar

HASTALIK ADI	KOMBİNE/TEK	BAŞARI ORANI	Kaynak
Psoriasis	Betametazon ile kombine (n=40)	PASI skorunda %71.3 gerileme	40
	İdame calcipotriol krem	%49	
	İdame calcipotriol pomad	%33	
	Calcipotriol monoterapi (n=117)	%76.9	41
	Betametazon ile kombine	%84.6	
	Calcipotriol monoterapi (n=32)	Kombinasyon daha etkin bulunmuş	42
	Klobetazol ile kombine (n=29)		
	Asitretin monoterapi (n=20)	%40	43
	Calcipotriol + Asitretin (n=20)	%60	
Vitiligo (Erişkin)	Tek başına (n=18)	% 55.5	30
	Darband UVB (n=25)	%41.6	44
	DarbandUVB+Calcipotriol (n=15)	%45.01	
	Darband UVB (n=24)	%39	45
	DarbandUVB+Calcipotriol(n=24)	%51	
	Calcipotriol (n=15)	%6.7	46
	Calcipotriol+ Betametazon(n=15)	%26.7	
	Calcipotriol (n=22)	%18	47
	Klobetazol (n=20)	%65	
	Sağ-sol karşılaştırmalı tek başına (n=24)	Tedavisiz bölge ile anlamlı fark yok	33
	Darband UVB ile kombine (n=20)	Calcipotriol+UVB ve Calcipotriol grubu arasında anlamlı fark yok.	34
Vitiligo (Çocuk)	Tek başına (n=14)	%21 tam düzelme,%28'inde %50-80 düzelme,%21'inde %30-50 düzelme	31
	Topikal steroid ile kombine	%83 hastada %95 repigmentasyon	32
Morfea	Tek başına (n=12)	%40 iyileşme	35
Seboreik keratoz	Tek başına (n=116)	%30,2 hastada %80-100, %46.6 hastada %40-80, %23 hastada %0-40 iyileşme	48
Oral lökoplaki	Calcipotriol (n=20)	%70	49
	Tretinoin (n=20)	%80	

Tablo 3. Nadir görülen olgularda topikal VitD analogu kullanımı

HASTALIK	BAŞARI ORANI	Kaynak
Hiperkeratotik palmoplantar egzama (n=5)	%80	50
Akantozis nigrigans ile ilişkili meme başı hiperkeratozu (n=1)	%100	51
Areolanın nevoid hiperkeratozu (n=2)	%100	52
Dev verrü (n=1)	Parsiyel iyileşme	53
Dissemine süperfisyal aktinik porokeratoz (n=1)	%100	54
Grover hastalığı (n=1)	%100	55
Lokalize epidermodisplazia verrüsiformis (n=1)	Parsiyel iyileşme	56
Nevus komedonikus (n=1)	Parsiyel iyileşme	57
Morfea (n=1)	%100	37
Lineer skleroderma (PUVA ile kombine) (n=2)	Parsiyel iyileşme	38

sı bir yan etkidir ve ilaç yüksek miktarda kullanıldığında serum ve idrar kalsiyum seviyeleri kontrol edilmelidir. Psödoksantoma elastikum'lu hastalar, anormal deride kalsiyum depolanması riski nedeniyle, VitD'ye çok hassas olabilirler (59).

Sonuç olarak bundan yaklaşık 20 yıl önce tedavi etkinliği tesadüfen bulunan VitD, özellikle inflamatuvar dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bugün dermatolojik hastalıkların patogeneplerinde giderek artan rolü ile VitD;

hormon gibi davranarak birçok inflamatuvar deri hastalığının patogenezlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamanın yanı sıra, tedavide monoterapi ve bunun yanında birçok tedavi yöntemiyle birlikte kullanılması ile de dermatolojide yalnızca psoriasis ve vitiligo gibi hastalıklarda değil aynı zamanda birçok dermatozda da ciddi bir tedavi alternatifi olmaktadır. Önümüzdeki yıllar, VitD'nin dermatolojik tanı ve tedavide daha çok kullanılacağı zamanlar olacaktır.

Kaynaklar

- Schuessler M, Astecker N, Herzig G, Vorisek G, Schuster I. Skin is an autonomous organ in synthesis, two-step activation and degradation of vitamin D(3): CYP27 in epidermis completes the set of essential vitamin D(3)-hydroxylases. *Steroids* 2001;66:399-408.
- Kira M, Kobayashi T, Yoshikawa K. VitD and the skin. *J Dermatol* 2003;30:429-37.
- Hosomi J, Hosoi J, Abe E, Suda T, Kuroki T. Regulation of terminal differentiation of cultured mouse epidermal cells by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology* 1983;113:1950-7.
- Abe E, Miyaura C, Sakagami H, et al. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Proc Natl Acad Sci* 1981;78:4990-4.
- Oyama N, Iwatsuki K, Satoh M, Akiba H, Kaneko F. Dermal fibroblasts are one of the therapeutic targets for topical application of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3: the possible involvement of transforming growth factor-beta induction. *Br J Dermatol*. 2000;143:1140-8.
- Kobayashi T, Hashimoto K, Yoshikawa K. Growth inhibition of human keratinocytes by MC903 (calcipotriol) is linked to dephosphorylation of retinoblastoma gene product. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995;5: 132-8.
- Mommers JM, Ter Meulen AC, Van Erp PE, Van de Kerkhof PC. Influence of tacalcitol on cell cycle kinetics of human keratinocytes following standardized injury. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1999;12:174-81.
- Schuessler M, Astecker N, Herzig G, Vorisek G, Schuster I: Skin is an autonomous (3): CYP27 in epidermis completes the set of essential vitamin D (3)-hydroxylases. *Steroids* 2001;66: 399-408.
- Hashimoto K, Matsumoto K, Higashiyama M, Nishida Y, Yoshikawa K. Growth-inhibitory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on normal and psoriatic keratinocytes. *Br J Dermatol* 1990;123:93-8.
- Takahashi H, Ibe M, Kinouchi M, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto Y, Iizuka H. : Similarly potent action of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues, tacalcitol, calcipotriol, and maxacalcitol on normal human keratinocyte proliferation and differentiation. *J Dermatol Sci* 2003;31:21-8.
- Morimoto S, Kumahara Y. A patient with psoriasis cured by 1 alpha-hydroxyvitamin D3. *Med J Osaka Univ* 1985;35:51-4.
- Kang S, Yi S, Griffiths CE, Fancher L, Hamilton TA, Choi JH: Calcipotriene-induced improvement in psoriasis is associated with reduced interleukin-8 and increased interleukin-10 levels within lesions. *Br J Dermatol* 1998;138:77-83.
- Michel G, Gailis A, Jarzebska-Deussen B, Muschen A, Mirmohammadsadeh A, Ruzicka T: 1,25-(OH)2-vitamin D3 and calcipotriol induced IL-10 receptor gene expression in human epidermal cells. *Inflamm Res* 1997;46:32-4.
- Heine G, Anton K, Henz BM, Worm M. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits anti-CD40 plus IL-4-mediated IgE production in vitro. *Eur J Immunol* 2002;32:3395-404.
- Tomita J, Torinuki W, Tagami H: Stimulation of human melanocytes by vitamin D3 possibly mediates skin pigmentation after sun exposure. *J Invest Dermatol*, 1988;90:882-4.
- Chida K, Hashiba H, Fukushima M, Suda T, Kuroki T. Inhibition of tumor promotion in mouse skin by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Cancer Res*. 1985;45:5426-30.
- MacLaughlin J, Holick MF: Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985;76:1536-8.
- Fujimura T, Moriwaki S, Takema Y, Imokawa G: Epidermal change can alter mechanical properties of hairless mouse skin topically treated with 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D (3). *J Dermatol Sci* 2000;24:105-11.
- Sakai Y, Kishimoto J, Demay MB. Metabolic and cellular analysis of alopecia in vitamin D receptor knockout mice. *J Clin Invest* 2001;107:961-6.
- Kong J, Li XJ, Gavin D, Jiang Y, Li YC. Targeted expression of human vitamin d receptor in the skin promotes the initiation of the postnatal hair follicle cycle and rescues the alopecia in vitamin D receptor null mice. *J Invest Dermatol* 2002;118:631-8.
- Vegesna V, O'Kelly J, Uskokovic M, et al: Vitamin D3 analogs stimulate hair growth in nude mice. *Endocrinology* 2002;143: 4389-96.
- Akar A, Orkunoglu FE, Özata M, Şengül A, Gür AR. Lack of association between VitD receptor FokI polymorphism and alopecia areata. *Eur J Dermatol*. 2004;14:156-8.
- Reichrath J. Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. *Exp Dermatol* 2007;16:618-25.
- Van de Kerkhof PC. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:356-61.
- Courtois SJ, Segaeert S, Degreef H, Bouillon R, Garmyn M. Ultraviolet B suppresses vitamin D receptor gene expression in keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;8;246:64-9.
- Ring J, Kowalzik L, Christophers E, et al. Calcitriol 3 microg g-1 ointment in combination with ultraviolet B phototherapy for the treatment of plaque psoriasis: results of a comparative study. *Br J Dermatol*. 2001;144:495-9.
- Gibson DF, Bikle DD, Harris J. All-trans retinoic acid blocks the antiproliferative prodifferentiating actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in normal human keratinocytes. *J Cell Physiol* 1998;174:1-8.
- Fenton C, Plosker GL. Calcipotriol/betamethasone dipropionate: a review of its use in the treatment of psoriasis vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:463-78.
- Zakeri M, Valikhani M, Mortazavi H, Barzegari M. Topical calcipotriol therapy in nail psoriasis: a study of 24 cases. *Dermatol Online J* 2005;1;11:5.
- Parsad D, Saini R, Nagpal R. Calcipotriol in vitiligo: a preliminary study. *Pediatr Dermatol* 1999;16:317-20.
- Gargoom AM, Duweb GA, Elzorghany AH, Benghazil M, Bugrein OO. Calcipotriol in the treatment of childhood vitiligo. *Int J Clin Pharmacol Res* 2004;24:11-4.
- Travis LB, Silverberg NB. : Calcipotriene and corticosteroid combination therapy for vitiligo. *Pediatr Dermatol* 2004;21:495-8.
- Chiaverini C, Passeron T, Ortonne JP.: Treatment of vitiligo by topical calcipotriol. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:137-8.
- Ada S, Şahin S, Boztepe G, Karaduman A, Kölemen F. No additional effect of topical calcipotriol on narrow-band UVB phototherapy in patients with generalized vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21:79-83.

35. Cunningham BB, Landells ID, Langman C, Sailer DE, Paller AS. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:211-5.
36. Bottomley WW, Jutley J, Wood EJ, Goodfield MD. The effect of calcipotriol on lesional fibroblasts from patients with active morphea. *Acta Derm Venereol* 1995;75:364-6.
37. Yong-Kwang Tay. Topical calcipotriol ointment in the treatment of morphea. *J Dermatolog Treat* 2003;14, 219-21.
38. Gambichler T, Kreuter A, Rotterdam S, Altmeyer P, Hoffmann K: Linear scleroderma "en coup de sabre" treated with topical calcipotriol and psoralen plus ultraviolet A. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17, 601-19.
39. Hulshof MM, Bouwes Bavinck JN, Bergman W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1017-23.
40. Cassano N, Miracapillo A, Coviello C, Loconsole F, Bellino M, Vena GA. Treatment of psoriasis vulgaris with the two-compound product calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by different formulations of calcipotriol. *Clin Drug Invest* 2006; 26:227-33.
41. Duweb G, Alhaddar J, Elsherif B, Eljehawi N, Makhlof H. Calcipotriol-betamethasone ointment versus calcipotriol ointment in the treatment of psoriasis vulgaris. *Drugs Exp Clin Res* 2005;31:175-9.
42. Katoh N, Kishimoto S. Combination of calcipotriol and clobetasol propionate as a premixed ointment for the treatment of psoriasis. *Eur J Dermatol* 2003;13:382-4.
43. Rim JH, Park JY, Choe YB, Youn JI. The efficacy of calcipotriol+acitretin combination therapy for psoriasis: comparison with acitretin monotherapy. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:507-10.
44. Arca E, Tastan HB, Erbil AH, Sezer E, Koc E, Kurumlu Z. Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. *J Dermatol* 2006;33:338-43.
45. Goktas EO, Aydın F, Sentürk N, Cantürk MT, Turanlı AY. Combination of narrow band UVB and topical calcipotriol for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:553-7.
46. Kumaran MS, Kaur I, Kumar B. Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:269-73.
47. Köse O, Rıza Gür A, Kurumlu Z, Erol E. Calcipotriol ointment versus clobetasol ointment in localized vitiligo: an open, comparative clinical trial. *Int J Dermatol* 2002;41:616-8.
48. Mitsuhashi Y, Kawaguchi M, Hozumi Y, Kondo S. Topical VitD3 is effective in treating senile warts possibly by inducing apoptosis. *J Dermatol* 2005;32: 420-3.
49. Femiano F, Gombos F, Scully C, Battista C, Belnome G, Esposito V. Oral leukoplakia: open trial of topical therapy with calcipotriol compared with tretinoin. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30: 402-6.
50. Egawa K. Topical VitD3 derivatives in treating hyperkeratotic palmoplantar eczema: a report of five patients. *J Dermatol* 2005;32:381-6.
51. Lee HW, Chang SE, Lee MW, et al. Hyperkeratosis of the nipple associated with acanthosis nigricans: treatment with topical calcipotriol. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:529-30.
52. Bayramgürler D, Bilen N, Apaydin R, Erçin C. Nevroid hyperkeratosis of the nipple and areola: treatment of two patients with topical calcipotriol. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:131-3.
53. Labandeira J, Vazquez-Blanco M, Paredes C, Suarez-Penaranda JM, Toribio J. Efficacy of topical calcipotriol in the treatment of a giant viral wart. *Pediatr Dermatol* 2005;22:375-6.
54. Bohm M, Luger TA, Bonsmann G.: Disseminated superficial actinic porokeratosis: treatment with topical tacalcitol. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:479-80.
55. Hayashi H, Yokota K, Koizumi H, Shimizu H.: Treatment of Grover's disease with tacalcitol. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:160-1.
56. Hayashi J, Matsui C, Mitsuishi T, Kawashima M, Morohashi M. Treatment of localized epidermodysplasia verruciformis with tacalcitol ointment. *Int J Dermatol* 2002;41:817-20.
57. Deliduka SB, Kwong PC. Treatment of nevus comedonicus with topical tazarotene and calcipotriene. *J Drugs Dermatol* 2004;3:674-6.
58. Krayenbuhl BH, Elsner P: Allergic and irritant contact dermatitis to calcipotriol. *Am J Contact Dermatit* 1999;10:78-80.
59. Hamamoto Y, Nagai K, Yasui H, Muto M. Hyperreactivity of pseudoxanthoma elasticum-affected dermis to vitamin D3. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:685-7.