



**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PSORİAZİSLİ HASTALARDA TNF  $\alpha$  GEN EKSPRESYON  
DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI ve KLİNİK İYİLEŞME ve  
ŞİDDET İLE İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**HAZIRLAYAN  
Dr. Nurhan KARAUZ**

**KAYSERİ 2013**



**T.C.  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PSORİAZİSLİ HASTALARDA TNF  $\alpha$  GEN EKSPRESYON  
DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI ve KLİNİK İYİLEŞME ve  
ŞİDDET İLE İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**HAZIRLAYAN  
Dr. Nurhan KARAUZ**

**Danışman  
Prof. Dr. Ekrem AKTAŞ**

**Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi  
tarafından TSU-11-3594 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**KAYSERİ 2013**

## TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladığım günden bu yana çalışmalarım ve tezimin her aşamasında bana her türlü yardım ve imkanı sağlayan başta tez hocam Prof. Dr. Ekrem AKTAŞ olmak üzere tüm hocalarıma, tezimin yapım aşamasında yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Öğretim üyelerinden Prof. Dr. Yusuf Özkul'a ve Yard. Doç. Dr. Serpil Taheri'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak; yaşamımın her evresinde olduğu gibi asistanlık dönemimde de sabırlarını ve sevgilerini benden esirgemeyen sevgili aileme ve sevgili eşim Murat'a sonsuz teşekkürler ederim.

# İÇİNDEKİLER

|                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR .....                                                              | i   |
| İÇİNDEKİLER .....                                                           | ii  |
| KISALTMALAR .....                                                           | iv  |
| TABLO ve GRAFİK LİSTESİ .....                                               | vi  |
| ÖZET .....                                                                  | vii |
| ABSTRACT .....                                                              | ix  |
| 1. GİRİŞ .....                                                              | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                     | 3   |
| 2.1.Psoriasis .....                                                         | 3   |
| 2.1.1.Tanım .....                                                           | 3   |
| 2.1.2.Tarihçe .....                                                         | 3   |
| 2.1.3.Epidemiyoloji .....                                                   | 4   |
| 2.1.4. Etiyoloji ve Tetikleyici Faktörler: .....                            | 4   |
| 2.1.4.1.Fiziksel Travma- Koebner Fenomeni: .....                            | 4   |
| 2.1.4.2. Enfeksiyonlar: .....                                               | 5   |
| 2.1.4.3 İlaçlar: .....                                                      | 5   |
| 2.1.4.4 Endokrin ve metabolik faktörler: .....                              | 5   |
| 2.1.4.5 Alışkanlıklar .....                                                 | 6   |
| 2.1.4.6 Psikolojik Faktörler: .....                                         | 6   |
| 2.1.4.7 Güneş Işığı: .....                                                  | 6   |
| 2.1.5 Genetik faktörler: .....                                              | 6   |
| 2.1.6 Patogenez: .....                                                      | 9   |
| 2.1.6.1 Psoriasis Etyopatogenezinde Etkili Olan Hücreler: .....             | 12  |
| 2.1.6.2. Psoriasisdeki Sinyal Molekülleri (Sitokinler ve Kemokinler): ..... | 15  |
| 2.1.6.3 Doğal İmmünite Mediyatörleri: .....                                 | 16  |
| 2.1.6.4 Büyüme Faktörleri: .....                                            | 16  |
| 2.1.6.5 Proteazlar ve İnhibitörleri: .....                                  | 17  |
| 2.1.6.6.İntegrinler: .....                                                  | 17  |
| 2.1.7. Histopatoloji: .....                                                 | 17  |
| 2.1.8. Klinik: .....                                                        | 17  |
| 2.1.8.1. Klinik paternler: .....                                            | 18  |

|                                                   |    |
|---------------------------------------------------|----|
| 2.1.9. Laboratuvar Bulguları: .....               | 21 |
| 2.1.10. Tedavi: .....                             | 21 |
| 2.1.10.1. Topikal Tedavi: .....                   | 21 |
| 3. HASTALAR( GEREÇ) ve YÖNTEM.....                | 35 |
| 3.1. Hasta ve Kontrol Grupları .....              | 35 |
| 3.2. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri:.....      | 35 |
| 3.3. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri: .....     | 36 |
| 3.4. Tedavi Şekli ve Takip .....                  | 36 |
| 3.5. Gereç .....                                  | 37 |
| 3.5.1. Demirbaş Malzemeler .....                  | 37 |
| 3.6. Kan Örneklerinin Toplanması .....            | 38 |
| 3.7. EXPRESYON ANALİZİ .....                      | 38 |
| 3.7.1.RNA İzolasyonu.....                         | 38 |
| 3.7.3.Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu ..... | 40 |
| 3.7.3.1.Real-Time PZR Reaksiyon Protokolü .....   | 40 |
| 3.8. Etik kurulu izni: .....                      | 41 |
| 3.9. İstatistiksel Analizler:.....                | 41 |
| 4. BULGULAR: .....                                | 42 |
| 5. TARTIŞMA:.....                                 | 46 |
| SONUÇLAR: .....                                   | 51 |
| KAYNAKLAR:.....                                   | 52 |
| ONAY .....                                        | 68 |

## KISALTMALAR

|                     |                                                                                  |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>APC :</b>        | Antigen presenting cell (Antijen sunan hücre)                                    |
| <b>ARE6 :</b>       | Amfiregülin                                                                      |
| <b>CD :</b>         | Cluster of differentiation (Farklılaşma kümesi)                                  |
| <b>CDSN :</b>       | Korneodesmosin                                                                   |
| <b>CLA :</b>        | Cutaneous lymphocyte-associated antigen (Deri lenfosit antijeni)                 |
| <b>CTLA-4 :</b>     | Sitotoksik T lenfosit antijeni-4                                                 |
| <b>DAB389IL-2 :</b> | Denileukin diftitoz                                                              |
| <b>DNA :</b>        | Deoksiribonükleik asit                                                           |
| <b>HLA :</b>        | Human leukocyte antigen (İnsan lökosit antijeni)                                 |
| <b>EGF :</b>        | Epidermal growth factor (Epidermal büyüme faktörü)                               |
| <b>HCR :</b>        | $\alpha$ -helix-coiled-coil-rod homolog                                          |
| <b>ICAM :</b>       | Intercellular adhesion molecule (İntersellüler adhesyon molekülü)                |
| <b>IFN :</b>        | Interferon                                                                       |
| <b>IL :</b>         | İnterlökin                                                                       |
| <b>IL-2R :</b>      | İnterlökin 2 reseptörü                                                           |
| <b>LFA :</b>        | Lymphocyte function associated antigen (Lenfosit fonksiyonuyla ilişkili antijen) |
| <b>LH :</b>         | Langerhans hücresi                                                               |
| <b>MHC :</b>        | Major histocompatibility complex (Major histokompatibilite kompleksi)            |
| <b>mRNA :</b>       | Haberci ribonükleik asit                                                         |
| <b>NAPSI:</b>       | Nail Psoriasis Severity Index                                                    |
| <b>NK :</b>         | Natural Killer (Doğal öldürücü)                                                  |
| <b>PASI :</b>       | Psoriasis area and severity index (Psoriasis alan ve şiddet indeksi)             |

|                 |                                                                         |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>PPD :</b>    | Saflaştırılmış protein derivesi                                         |
| <b>PSORS :</b>  | Psoriazise yatkınlık                                                    |
| <b>PUVA :</b>   | Psoralen+Ultraviyole A                                                  |
| <b>RePUVA :</b> | Retinoik asit+Psoralen UVA                                              |
| <b>SNP :</b>    | Tek nükleotid polimorfizmi                                              |
| <b>Tc :</b>     | T sitotoksik                                                            |
| <b>TGF :</b>    | Transforme edici büyüme faktörü                                         |
| <b>Th :</b>     | T helper (T yardımcı)                                                   |
| <b>TNF :</b>    | Tumor necrosis factor (Tümör nekroz faktör)                             |
| <b>UVB :</b>    | Ultraviyole B                                                           |
| <b>VKİ:</b>     | Vücut kitle indeksi                                                     |
| <b>VCAM :</b>   | Vascular cell adhesion molecule (Vasküler hücre adhezyon molekülü)      |
| <b>VEGF :</b>   | Vascular endothelial growth factor (Vasküler endotelial büyüme faktörü) |

## TABLO ve GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No

|                  |                                                                                                                         |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tablo 1 :</b> | Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve ortalama<br>TNF- $\alpha$ mRNA ekspresyon değerleri.....            |
| <b>Grafik 1:</b> | TNF- $\alpha$ geni ekspresyonu Real Time PCR görüntüsü .....                                                            |
| <b>Grafik 2:</b> | TNF- $\alpha$ geni ekspresyon verimliliği.....                                                                          |
| <b>Grafik 3:</b> | Hasta (TÖ ve TS) ve kontrol grubunun TNF- $\alpha$ mRNA ekspresyon<br>değerleri ortalamalarının karşılaştırılması ..... |
| <b>Grafik 4:</b> | Hasta grubunun TÖ ve TS PASI değerleri ortalamalarının<br>karşılaştırılması.....                                        |
| <b>Grafik 5:</b> | PASI değişimi ve TNF- $\alpha$ mRNA ekspresyon değeri değişimi<br>arasındaki ilişki.....                                |

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada kronik plak psoriazisli hastalarda 12 haftalık 25mg/gün asitretin tedavisi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeylerini araştırmayı ve PASI (Psoriasis Area and Severity Index) değişimi ile TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeyi değişimi arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği' ne 2011-2012 yılları arasında başvuran, 18-55 yaş aralığındaki çalışmamızdan bağımsız bir şekilde asitretin tedavisi planlanmış kronik plak psoriazisli 22 hasta dahil edilmiştir.

Kontrol grubuna yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile uyumlu, ailesinde ve kendisinde psoriazis öyküsü bulunmayan 21 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Hastalardan tedavi öncesi ve 12 haftalık 25 mg/gün tedavi sonrası TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeylerini ölçmek amaçlı 2 kez venöz kan alındı. Tedavi öncesi ve sonrası PASI skorları aynı araştırmacı tarafından hesaplandı. Kontrol grubundan TNF-  $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeylerini ölçmek amaçlı 1 kez venöz kan alındı.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri benzerdi. Bu çalışmada hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla tedavi öncesi:  $8,14 \pm 1,37$ , tedavi sonrası:  $8,50 \pm 1,02$   $p>0.005$ ). Kontrol grubu TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeyleri hem tedavi öncesi, hem de tedavi sonrası hasta grubu değerlerinden anlamlı olarak düşüktü ( $6,57 \pm 0,94$   $p<0.005$ )

Hasta grubunda tedavi sonrası PASI değerleri, tedavi öncesi PASI değerlerinden anlamlı olarak düşüktü (Tedavi Sonrası:  $2,60 \pm 1,70$ , Tedavi Öncesi:  $8,05 \pm 2,62$ ,  $p<0.001$ )

Tedavi öncesi ve sonrası TNF - $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeyi değişimi ile PASI değişimi arasında anlamlı ilişki saptanamadı.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonucunda TNF- $\alpha$ 'nın psoriasis patogeneğinde rol oynadığı ancak psoriasisde hastalık şiddetini yansıtmaması açısından TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeyinin güvenilir bir laboratuvar belirteci olmadığı görülmüştür. Ayrıca asitretin tedavisinin TNF - $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeyini değiştirmedeği görülmüştür. Bu bulgu da asitretinin immünsüpresif etkisi olmadığı görüşünü desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik plak psoriasis, asitretin, PASI, TNF-  $\alpha$  mRNA ekspresyon

## ABSTRACT

**Objects:** The aim of the presented study was to determine the levels of TNF- $\alpha$  mRNA expression before and after 25 mg/gün acitretin therapy in psoriatic patients and to evaluate whether Psoriasis Area Correlated with Severity Index) and levels of TNF- $\alpha$  mRNA expression.

**Materials and methods:** Twentytwo patients with psoriasis who had attended the outpatient clinic of the Department of Dermatology at Erciyes University Hospital between 2011-2012. Our patients age range was 18-55 and they were undergoing 25 mg/gün acitretin therapy independent from our study.

Additionally, 21 healthy individuals whose age and gender did not differ from the patients are formed the control group.

TNF- $\alpha$  mRNA expression levels were measured in all participant and PASI scores of the psoriatic patients (before and after therapy ) were estimated.

**Results:** The mean TNF- $\alpha$  mRNA expression levels were not statistically different in psoriatic patients (Before therapy:  $8,14 \pm 1,37$ , after therapy:  $8,50 \pm 1,02$ ,  $p > 0.005$ ).

TNF- $\alpha$  mRNA expression levels of the patients were significantly higher than those of the controls ( control group TNF- $\alpha$  mRNA expression mean level:  $6,57 \pm 0,94$ ,  $p < 0.005$ ).

After treatment PASI scores were decreased (before treatment:  $8,05 \pm 2,62$ , after treatment:  $2,60 \pm 1,70$ ,  $p < 0.001$ ).

No statistically significant correlation was found between TNF- $\alpha$  mRNA expression levels and PASI scores.

**Conclusions:** The results of our study showed that TNF- $\alpha$  play a significant role in the immunopathogenesis of psoriasis.

These results indicate that TNF- $\alpha$  mRNA expression levels may not be used as a reliable immunological marker for monitoring the severity of psoriasis.

TNF- $\alpha$  mRNA expression levels were not decreased with acitretin therapy. This result showed that acitretin is not an immunosuppressive drug.

**Key Words:** Chronic Plaque Psoriasis, TNF- $\alpha$  mRNA expression, acitretin, PASI

## 1. GİRİŞ

Psoriasis, keskin sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş parlak, sedefi-beyaz skuamlarla karakterize, kronik seyirli, inflamatuvar bir hastalıktır (1). Sıklıkla saçlı deri, diz, dirsek, sakral bölge ve eklemlerin ekstansör yüzünde yerleşen lezyonlarla seyretmektedir. Psoriasis seyri sırasında eklemler de tutulabilir (2).

Patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamış olan psoriaziste lezyonların ortak özelliği deride gelişen hiperproliferasyon ve inflamasyon tablosudur. Hiperproliferasyon, normalde 26–28 gün olan epidermal yenilenme sürecinin yaklaşık sekiz kat kısalmasından kaynaklanmaktadır ve bu kısalmış süreç kendini klinik olarak kalın skuamların oluşumu şeklinde göstermektedir (1).

Psoriazisin özellikle T lenfosit aracılı otoimmün inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde lezyonel deride T lenfosit alt tiplerinin varlığının gösterilmesi ve T lenfositleri hedefleyen siklosporin, DAB389IL–2 (Denileukin diftitox) ve CTLA4Ig (Sitotoksik T lenfosit antijeni–4 immünglobulin) gibi tedavilere karşı olumlu cevap alınması T lenfositlerin psoriasis patogenezindeki önemini gösteren en önemli kanıtlardır (1). TNF  $\alpha$  psoriasis patogenezinde anahtar rol oynayan ve çeşitli antijenik uyarı sonrası Th1 hücre cevabına bağlı olarak salgılanan bir sitokindir (70).

Asitretin psoriasis tedavisinde sıkça kullanılan ancak etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış sistemik bir ilaçtır (165).

Bu alışma plak psoriasisli hastalarda asitretin tedavisinin TNF  $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeyleri üzerine etkisini araştırmak dolayısı ile asitretinin etki mekanizmasına ışık tutmak ve PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ile TNF  $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeyleri arasındaki korelasyonu belirlemek amaçlı yapılmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.PSORİAZİS**

#### **2.1.1.Tanım**

Psoriasis, keskin sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş parlak, sedefi-beyaz skuamalarla karakterize, kronik seyirli, inflamatuvar bir hastalıktır (1). Skuamaların renginden dolayı halk arasında “Sedef hastalığı “ olarak bilinir. Hastalık sıklıkla saçlı deri, diz, dirsek, sakral bölge ve eklemlerin ekstansör yüzünde yerleşen lezyonlarla seyretmektedir (2).

#### **2.1.2.Tarihçe**

Psoriasis bilinen en eski deri hastalıklarından birisidir. Hipokrat (M.Ö. 416-377) ilk olarak psoriazisi tanımlamak amaçlı “psora” ve “lepra” terimlerini kullanmıştır (3). Yunanca’da “psora” terimi kaşıntılı ve skuamlı deri hastalıklarını tanımlamak için kullanılmıştır. Celsus (M.Ö. 25 - M.S. 45), günümüzün psoriazisi olan antiteyi ilk kez betimleyen yazar olmuş ve bu hastalığı impetigonun ikinci bir formu saymıştır. Robert Willan (1757-1812), 1798’de “lepra greacorum” ve “psora leprosa” adlarıyla iki ayrı antite tanımlayarak lepra ile psoriasisi ayırmış ve psoriazisin klasik klinik betimlemesini yaparak ilk kez özel bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur (4).

Ferdinand von Hebra (1816-1880) 1841’de hastalığın tek bir antite olduğunu ayrıntılarıyla ortaya koymuş ve “psoriasis” sözcüğünü bu özel hastalığa veren ilk kişi olmuştur (4, 5).

### **2.1.3.Epidemiyoloji**

Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların %6-8'ni psoriazisli hastalar oluşturmaktadır (5). Psoriazis prevalansı epidemiyolojik çalışmalarda %0.2 ile %4.8 arasında, ortalama %2 oranında bildirilmektedir. En yüksek prevalans Norveç'tedir (6).

Ülkemizde prevalans %1.3'tür (8). Hastalığın prevalansı İngiltere'de %1.5-1.6, Amerika Birleşik Devletleri'nde %0.5-2.5 ve Çin'de %0.2'dir. Hemen hemen her ırkta tanımlanan hastalık zencilerde, Asyalılarda ve sarı ırkta nadirken, eskimolarda neredeyse hiç görülmemektedir (5,8,9,10 ).

Psoriazis her yaşta görülebilir. Psoriazisin ilk belirtileri, hastaların %70'inde 40 yaşından önce ve sıklıkla da üçüncü dekatta başlamaktadır. Bazı çalışmalarda ise hastalığın başlama yaşının 20-30 ve 50-60 yaşlarda artış yaptığı gösterilmiştir. Psoriazis her iki cinsi eşit olarak tutar ancak kadınlarda başlangıç yaşı daha erken olma eğilimindedir (8).

Aile öyküsü çocukluk dönemi psoriazisi için önemli bir ipucu olmaktadır(10). Çocukluk dönemi psoriazisi %10 oranda 10 yaşından önce, %2 oranda da iki yaşından önce başlamaktadır (8).

### **2.1.4. Etiyoloji ve Tetikleyici Faktörler:**

Epidemiyolojik çalışmalar genetik faktörlerin yanı sıra bir takım dış faktörlerin de psoriazis gelişiminde önemli rol oynadığını göstermiştir ve bu dış faktörler çevresel faktörler olarak isimlendirilmiştir. (5,11,12).

#### **2.1.4.1.Fiziksel Travma- Koebner Fenomeni:**

Travma sonrası izomorfik patolojik lezyonların oluşumu ile karakterize olan bu fenomen psoriaziste sık görülmektedir. Psoriazisteki Koebner cevabına yol açan hasar çeşitli şekillerde (mekanik, UV, yanık, cerrahi gibi fiziksel ve kimyasal travmalar, psikolojik stres gibi dış tetikleyiciler) olabilir ancak en sık rastlanana kaşımaya bağlı olanıdır (13). İzomorfik cevap olarak da bilinen Koebner fenomeni hasarın bir bölgesinde oluştuysa tüm bölgelerde oluşacaktır. Burada ya hep ya hiç kuralı geçerli olur. Travma ile deri lezyonunun görülmesi arasındaki süre 2-6 haftadır. Psoriazis hastalarının yaklaşık dörtte biri bu reaksiyonu gösterir (14).

#### 2.1.4.2. Enfeksiyonlar:

**a. Beta hemolitik streptokoklar:** Grup A  $\beta$  hemolitik streptokoka bağı tonsillit veya farenjitten 2-3 hafta sonra guttat psoriazis tetiklenebilmekte veya kronik plak psoriazis alevlenebilmektedir. Guttat psoriazis genellikle kendi kendini sınırlamakta ve streptokok eradikasyonu ile 3-4 ayda iyileşmektedir (15,16).

**b. HIV enfeksiyonu:** Psoriazisi tetikleyen önemli bir faktör olup insidansı oldukça değişkendir. Psoriaziform dermatit HIV enfeksiyonunun ilk belirtisi olabilir. HIV (+) psoriazis hastalarında aktivasyon, en azından kısmen regülatuvar CD4(+) T hücre azalması ve sonradan CD8(+) T hücre aktivitesinde artış ile ilgilidir (15).

**c. Malassesia:** Vakaların çoğunda mayalar saçlı deri tutulumuyla ilişkilidir. Saçlı deri psoriazisinin ketokanazole yanıt vermesi, saçlı deri psoriazisinde *Malassezia ovalis* (*Malassezia restricta*'yla ilişkili) varlığı bunu düşündürmektedir. Gupta ve arkadaşları tüm hastalarda 6 malessezia türü izole ederken, psoriazislerde en sık *Malassezia globoza*'yı bulmuşlardır (13).

#### 2.1.4.3 İlaçlar:

Birçok ilaç özellikle lityum, interferonlar,  $\beta$  bloker ve antimalaryal ilaçlar psoriazise neden olmakla suçlanmıştır. Kortikosteroidlerin hızlı kesilmesi püstüler psoriazise neden olabileceği gibi plak psoriazisi de alevlendirebilir. Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlarla psoriazisin alevlendiğine dair bildirimler de vardır (17).

#### 2.1.4.4 Endokrin ve metabolik faktörler:

Hipokalseminin generalize püstüler psoriazis için tetikleyici bir faktör olduğu bildirilmiştir. Aktif vitamin D3 analoglarıyla psoriazis düzelmekteyse de anormal vitamin D3 seviyelerinin psoriazise neden olduğu gösterilememiştir. Hamilelerde hastalık seyri değişebilmektedir. Hamile psoriazislielerin yaklaşık %50'sinde psoriazisin düzeldiği bildirilmiştir. Ancak hamilelikte impetigo herpetiformis olarak adlandırılan hipokalsemi ile birlikte seyredebilen püstüler psoriazis gelişimi gözlenebilmektedir (18).

#### **2.1.4.5 Alışkanlıklar**

##### **a. Alkol:**

Alkolik hastalarda psoriasis normal popülasyondan 3 kat daha sık görülmektedir. Psoriasis hastalarında da alkol tüketimi ve alkolizm prevalansı sağlıklı kontrollere (%18-%2) göre artmıştır. Alkolizm varolan psoriasisli kişilerin psoriasisli olmaması hastanın tedaviye uyumunu azaltabilmektedir (19).

##### **b. Sigara:**

En belirgin ilişki palmoplantar psoriasis ile kurulmuştur. Keratinositler nikotinik kolinerjik reseptörlere sahip olup, sigara kalsiyum girişi ve hücre farklılaşmasını hızlandırabilir ve oksidatif hasara yol açar (19).

#### **2.1.4.6 Psikolojik Faktörler:**

Hastaların yaklaşık %30 ile %40'ı stres ile kötüleşmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda psoriasisli hastalarda depresyon, anksiyete, obsesyon, sosyal izolasyon ve öfke gibi psikolojik bozukluklar saptanmıştır (18).

#### **2.1.4.7 Güneş Işığı:**

Gözlemler hastalığın yaz aylarında gerileyip kış aylarında şiddetlendiği yönündedir (21,22). Bazı olgularda ise güneş ışığı provakatif rol oynayabilmektedir (22).

#### **2.1.5 Genetik faktörler:**

Psoriasis gelişiminde genetik yatkınlığın önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.

Genetik çatı temelinde hastalığın şiddet ve lokalizasyonu (tırnak, eklem ve palmoplantar), belirtileri bireyler ve popülasyonlar arasında değişmektedir. Psoriasisli olguların yaklaşık üçte birinde aile üyelerinde psoriasis anamnezi mevcuttur (24). İkizlerde yapılan çalışmalarda monozygotik ve dizigotik ikizlerde hastalık konkordans artışı görülmüştür. Monozygotik ikizlerde psoriasis riski, dizigotiklerden 3 kat daha fazla artar. Bununla birlikte psoriasis konkordansı monozygotik ikizlerde hiçbir zaman %100 olmayıp, %35 kadar düşük oranda da olabilir. Bu bilgiler çevresel faktörlerin önemli rolü olabileceğini gösterir (23). Üç büyük popülasyon çalışmasında, Faroe adaları, İsveç

ve Almanya’da psoriazisin akrabalarda, genel popülasyondan daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Psoriazis kalıtımı %60–90 arasında değişebilir (23).

Genetik çalışmalar DNA dizi analizi, ilişki analizi, gen ekspresyon analizini içerir (25,26). Psoriazisle ilişkisinin istatistiksel olarak kanıtlandığı en az 9 kromozom lokus gözlemlenmiştir (terminoloji PSORS1–9) (27). En çok ilgi görenleri; psoriazisle ilişkili ve RUNX1 transkripsiyon faktörüne bağlanma kaybına neden olan polimorfizmi tanımlandığı 17q kromozomu üzerinde kopya lokus olan PSORS 2 (28), kromozom 1q üzerinde epidermal farklılaşma kompleksinde bulunan PSORS 4 (29) ve 16q kromozomu üzerinde bulunan ve Crohn hastalığı lokusuyla çakışan PSORS 8’dir (30). PSORS 8 önemli bir lokustur, çünkü psoriazis ve Crohn hastalıkları, tesadüfen çok daha fazla sıklıkta bir arada görülebilmektedir (31).

Psoriazisin en önemli genetik belirleyici faktörü, hastalığın kalıtsallığının %35-50’sinden sorumlu olan ve psoriazisle bağlantılı olduğu neredeyse tüm çalışmalarda yinelenen PSORS 1’dir (32,33). PSORS 1 6p kromozomu üzerinde majör histokompatibilite kompleksinde (MHC) lokalizedir ve burada insan lökosit antijen kompleksi (HLA)-B kromozom ucunda class 1 bölgesinde 300 kb’lık bir yer kaplar.

#### **Psoriaziste sorumlu tutulan genler:**

**MHC Genleri:** HLA kompleksi, MHC kompleksinin ana ögesidir. Kromozom 6 (6p21.3)’nın kısa kolunda 150’den fazla lokus içerir. HLA kompleksi class I, II ve III genleri ile temsil edilir. Class I genler üç lokus içerir: HLA-A, HLA-B ve HLA-C. Class II bölgesinde HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DN ve HLA-DO tanımlanmıştır. Class III genleri kompleman C2 ve C4, tümör nekroz faktör (TNF), properdin faktörü (Bf) ile temsil edilmiştir. HLA Class I molekülleri sitotoksik efektörler, antijen sunan hücreleri öldürme fonksiyonuna sahip T-lenfositlerine sunar. HLA Class II molekülleri, antijeni sitokin salın ve düzenleyici fonksiyonları olan CD4+ T-lenfositlerine sunar. HLA Class III genleri direkt olarak antijen presentasyonunu etkilemez ama kompleman C2, C4, Bf ve sitokin TNF ( $\alpha$  ve  $\beta$  lenfokinleri) için gen ekspresyonunu düzenler. MHC 1 genleri çok sayıda araştırmacı tarafından ilişkili metotları kullanılarak çalışılmıştır (34,35). Şu ana kadar HLA-C, HCR ( $\alpha$ -helix-coiled-coil-rod homolog), OTF3 (POU5F, octamerbinding transcription factor-3), TCF19 (SC1, cell growth regulating gen), CDSN(corneodesmosin), SEEK1 (PSORS1C1 ), SPRI (PSORS1C2), detaylı olarak çalışılmıştır (25,36).

**HLA Genleri:** Çok sayıda çalışma HLA lokusunun çeşitli allellerinin çok sayıda kronik hastalıkla ilişkisini göstermiştir. HLA-Cw6 (HLA-Cw\*0602) genel popülasyonun %10-20'sinde, psoriasis hastalarının %54-80'inde tespit edilmiştir (38,39). Class I'in HLAB13,B17, B57, B27, B38, B39 ve Cw6; Class II'nin HLA-DR7, DRB1 ve DQB1 ile pozitif ilişkileri 1970'lerin erken dönemlerinde farklı popülasyonlarda gösterilmiştir (23,39,40). HLA-Cw6 alleli psoriasis ile en anlamlı birlikteliği göstermiştir (40,41). Bu allelin sıklığı erken başlangıç psoriasis ile daha yüksek oranda tespit edilmiştir (23,42).

Psoriasisli hastalarda belli HLA tipleri ile başlangıç yaşı ve klinik özellikler arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür. HLA kompleksi ile güçlü bağlar olduğunu rapor eden önceki çalışmalara dayanarak, Henseler ve Christophers (43) iki tip psoriasis vulgaris formu tanımlamıştır: Tüm psoriatiklerin %70'ini içeren tip 1 psoriasis 40 yaştan önce başlar. Bunlarda HLA-Cw6, B57 ve DR7 genel popülasyondan daha sık saptanır. Ailesel kalıtım vardır. Tip 2 psoriasis daha geç başlangıçlı, 40 yaş üstünde görülen, nadir ailesel öyküsü bulunan ve genellikle daha hafif seyirli, HLA-Cw2 ve HLA-B27 allelleriyle artmış birlikteliği olan, eklem ve tırnak tutulumunun daha belirgin olduğu formudur.

Proriatik artrit HLA-B27 ile eritrodermik psoriasis HLA-B13 ve B17 ile guttat psoriasis HLA-Cw6 ile püstüler psoriasis HLA-B17 ve B27 ile daha sık birliktelik gösterir (5).

**HCR Geni ( $\alpha$ -helix-coiled-coil-rod homolog):** HCR geni HLA-C ve CDSN genleri arasında bulunur ve psoriazise hassasiyet ile ilişkili en muhtemel bölgeyi temsil eder. HCR geni insan dokusunda, kalp, karaciğer, iskelet kası, böbrek, pankreas, daha az oranda akciğer, plasentada olmak üzere, birçok yerde bulunur. Sağlıklı deri örnekleri ile karşılaştırıldığında, psoriatik plaklardaki keratinositlerde HCR ekspresyonu daha yüksek oranda tespit edilmiştir (44).

Altı popülasyona ait 419 ailenin genotiplemesi, HCR geninin SNP (single nucleotide polymorphism)'sinin, psoriasis ile en anlamlı ve HLA-Cw6 alleli ile ilişkili olan, HCR\*WWCC haplotipini ürettiğini ortaya koymuştur (45). Bu veriler, büyük olasılıkla keratinosit proliferasyon mekanizmasını uyaran HCR\*WWCC'nin psoriasis gelişiminde yüksek riskli haplotipi temsil ettiğini gösterir (46).

**S Geni (CDSN):** CDSN'yi kodlayan S geni HLA-C'ye ve telomerik bölgeye 160 kb uzaklıktadır ve granüler epidermal tabakanın epidermal keratinositlerinde tanımlıdır. CDSN proteini, keratinosit desmozomunun bir parçasıdır. Granüler tabakanın ana bileşenleri olan keratin-1, keratin-10 ve lorikrinle benzerlik gösterir (26).

#### **SEEK 1 Genleri (PSORS1C1, Specific expression in epidermal ceratinosid) ve**

**SPR1 (PSORS1C2):** Her iki gen de Oka ve arkadaşları tarafından 1999 tarihinde keşfedilmiştir (35). SPR1 oldukça polimorfik bir genidir. Bugüne kadar 13 adet SNP'si tanımlanmıştır. Erken başlangıçlı psoriasis hastalarında yüksek sıklıkta SPR1+988\*G alleli tespit edilmiştir (47).

Araştırmacılar SEEK 1 geni polimorfik varyantlarıyla psoriasis arasında anlamlı bir ilişki ortaya koyamamışlardır, ancak 15 haplotipin analizi sonucunda ana haplotip (HLA-CW\*602-HCR\*WW-SEEK1-181\*A) belirlenmiştir (48).

**S100 Gen Ailesi:** İtalyan araştırmacılar epidermal farklılaşma kompleksini içeren PSORS4 lokusunu kromozom 1q21'de haritalandırmışlardır. Bu küme S100 proteinlerini kodlayan 13 gen içerir. S100, Ca++ bağlayan sinyal proteinini temsil eder, Ca++ ise keratinosit çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlamada rol alır (50). Psoriatik epidermiste, sağlıklı deriye göre, S100A7, S100A8, S100A9 konsantrasyonlarında artış saptanmıştır (50).

#### **2.1.6 Patogenezi:**

Deri vücudun en geniş organı olup, dış etkenlere karşı vücudu koruyan ilk seviye lenfoid organdır. Deriyle ilişkili lenfoid doku içerisinde: APC (antigen-presenting cells=antijen sunan hücreler), sitokin sentezleyen keratinositler, epidermotropik T hücreler, dermal kapiller endotelial hücreler ve drene olan lenf nodları yer alır. Herhangi bir travma veya enfeksiyon deride hasarlı dokudan immün sisteme sinyal iletimini sağlar. Derideki hücrelerden TNF- $\alpha$  salınımı diğer sitokin ve kemokinlerin salınımını tetikler ve endotelden lökosit ekstrasvazyonuna yol açar. Bu lökositlerin patojenik bakteri veya mantar öldürme, hasarlı dokuları onarma gibi efektör fonksiyonları vardır. Temelde bu süreç doğal immünitinin vücut yüzeyinde enfeksiyonlara karşı korunma mekanizmasının bir sonucudur (51).

Patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamış olan psoriaziste lezyonların ortak özelliği deride gelişen hiperproliferasyon ve inflamasyon tablosudur. Hiperproliferasyon, normalde 26–28 gün olan epidermal yenilenme sürecinin yaklaşık sekiz kat kısalmasından kaynaklanmaktadır ve bu kısalmış süreç kendini klinik olarak kalın skuamların oluşumu şeklinde göstermektedir. Lezyonlarda gözlenen eritem dokudaki inflamasyona bağlanmaktadır. Lezyonların klinik görünümü çoğunlukla epidermal değişiklikleri yansıttığından, 1970’li yıllara kadar patolojik olayların primer kaynağının keratinositler olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda bu iki ortak olayın temelinde immünolojik mekanizmaların olduğu ortaya konmuştur ve birçok çalışma sonucunda elde edilen veriler, psoriazisin özellikle T lenfosit aracılı otoimmün inflamatuvar bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde lezyonel deride T lenfosit alt tiplerinin varlığının gösterilmesi ve T lenfositleri hedefleyen siklosporin, DAB389IL–2 (Denileukin diftotox) ve CTLA4Ig (Sitotoksik T lenfosit antijeni–4 immünglobulin) gibi tedavilere karşı olumlu cevap alınması T lenfositlerin psoriazis patogeneziindeki önemini gösteren en önemli kanıtlardır (1).

Psoriaziste T hücre aktivasyonunun tetiklenmesinin hangi yolla gerçekleştiği belirsizliğini korumakla beraber, doğal immün mekanizmalar aracılığıyla antijen bağımsız stimülasyonun yanı sıra henüz belirlenememiş bir antijenin T hücrelerine kronik sunumu ile gerçekleşen T hücre aktivasyonunun psoriatik süreci başlattığı düşünülmektedir. Antijen sunumu, epidermiste bulunan APC’nin, antijeni içerisine almasıyla başlar. APC, antijenle karşılaştıktan sonra aktivasyon ve olgunlaşma sürecine girer. APC’nin olgunlaşma süreci, naif (CD45RA+) T hücrelerinin uyarılması için gerekli hücre yüzey moleküllerinin APC yüzeyinde oluşmasıdır (53).

Karşıt reseptörler olarak isimlendirilen bu APC hücre yüzey molekülleri; CD80, CD86, CD40, lenfosit fonksiyon ilişkili antijen–3 (LFA–3) ve intrasellüler adhezyon molekülü–1 (ICAM–1)’dir (52). Aktive APC’ler daha sonra lenfatikler aracılığıyla lenf nodlarına giderek aktive hale gelmemiş CD4 veya CD8 T hücrelerini karşılayıp aktive ederler. Aktifleşmiş T hücreleri proliferer olur ve T hücrenin proliferasyonu ve hayatta kalmasından sorumlu olan CD2, CD28, interlökin–2 (IL) ve interlökin–2 reseptör (IL–2R) ekspresyonuna neden olur (53).

Aktive T hücreleri, IL-12 ve IFN- $\gamma$  sitokinleri etkisinde farklılaşır; CD4 T hücreleri T helper 1 (Th 1) ve CD8 de T sitotoksik 1 (Tc 1) fenotipine dönüşür. T hücreleri aktive olur olmaz, etkilerini uygulayabilmek amacıyla deriye yerleşirler. Bu durum, T hücreleri ve endotelyum arasında etkileşimi gerektirir. Aktive T hücreleri, T hücrelerinin endotelyuma bağlanmasına izin veren bir adhezyon molekülü olan deri lenfosit ilişkili antijen (CLA) diye anılan bir yeni yüzey proteini meydana getirirler. CLA, lenf nodundan dolaşıma geçen T lenfositlerin kutanöz post kapiller venüllerin endotellerinde TNF- $\alpha$  etkisiyle sergilenen E-selektin ve P-selektin moleküllerine yapışarak tutunmasını sağlar (54). E ve P-selektin ile T hücrelerinde bulunan reseptörler arasında geçici olarak bağlantı oluşması, T hücrelerinin yavaşlamasına sebep olur. T hücrelerinin bu yavaşlaması, endotellerden kemokinlerin salgılanmasına sebep olur ve bu kemokinlerin etkisi altında T hücre yüzeyinde LFA-1 ve VLA-4 (very late antigen-4) gibi integrinler sergilenir. Bu integrinlerin sayesinde, T hücreleri endotellerdeki ICAM-1 ve vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM-1) gibi adhezyon moleküllerine daha sıkı tutunabilerek endotel aralıklarından geçerler ve deriye göç ederler (53).

Post-kapiller venüllerden deriye göç ettikten sonra, Th 1 (CD4+) lenfositleri, dermis içerisindeki dendritik hücrelerle ve Tc1 (CD8+) lenfositleri de epidermis içerisindeki Langerhans hücreleriyle karşılaşır ve sonrasında TNF- $\alpha$  ve INF- $\gamma$  gibi sitokinler açığa çıkarır.

Diğer sitokinler (IL-1, IL-2, IFN- $\gamma$ ) ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), TNF- $\alpha$  üretimini daha fazla artırır. Sitokinlerin kompleks bir kaskat içinde birbirine geçmesi, epidermal ve vasküler hiperproliferasyon ve proinflamatuvar etkilerle sonuçlanır. T hücrelerinden TNF- $\alpha$  ve INF- $\gamma$  salınımı keratinositlerin, epidermis içerisine nötrofil toplanması için ana kemotaktik sinyal olan, IL-8 üretimini tetikler (54). Epidermise göç eden inflamatuvar hücreler birikerek, bazal membranı ve desmozomal bağlantıları travmatik bir şekilde tahrip eder. Bu hasara cevap olarak uyarılan mekanizma yara iyileşme cevabına benzer şekilde keratinositlerden mitojenik sitokinlerin salgılanmasına ve reseptörlerin sergilenmesine yol açar. Sonuç olarak keratinositlerde artmış çoğalma gözlenir ve psoriatik lezyonlarda inflamatuvar hücre kemotaksisi ve sitokin salınımı ile seyreden bir döngü ortaya çıkar.

T hücreleri tarafından uyarılan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) salınımı

vasküler hiperplaziye neden olur. Gerçekleşen bu olayların sonucunda keratinositlerin artmış proliferasyonu, epidermal retelerin uzaması, papillamatoz, granüler tabaka kaybı ve endotelial hiperplazi gözlenir (52,55).

#### **2.1.6.1 Psoriasis Etiyopatogenezinde Etkili Olan Hücreler:**

##### **a. T hücreleri:**

Birçok veri psoriasis patogeneğinde T hücrelerinin hastalığı başlatılmasında ve sürdürülmesinde önemli rolü olduğunu desteklemektedir. T hücrelerinin psoriasisteki rolü fonksiyonel olarak, aktive olmuş otolog T hücrelerinin ağır kombine immün defektli farelerin psöriatik olmayan deri nakli yapılmış bölgelerine enjeksiyonu sonucunda psoriasis oluşması şeklinde, ilk defa 1996 yılında gösterildi (56). En iyi tanımlanmış T hücreleri CD4+ ve CD8+ alt birimlerdir. Hafıza fenotip (CD45RO+) hücrelerinin çoğunluğu CLA eksprese eder, deri kapillerlerinde tanımlanmış E-selektin için ligand görevi görür. CD8+ T hücrelerinin çoğunluğu epidermiste, CD4+ T hücrelerinin çoğunluğu üst dermiste lokalizedir.

Ancak; IL-23 tarafından stimüle edilip, IL-17 üretimi ile karakterize olan CD4+ T hücrelerinin yeni tanımlanmış bir alt birimi olan Th 17'nin, psoriasisteki ve diğer otoinflamatuar olaylardaki kronik inflamasyon oluşumunda önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. IL-23 yapısal olarak IL-12 ile bağlantılıdır. Her iki molekül de ortak p40 alt birimini paylaşırlar. IL-12, p35 ve p40 alt ünitesinden, IL-23 p19 ve p40 alt ünitesinden oluşur (16). IL-12 ve IL-23'ün her ikisi de aktive dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından üretilmelerine rağmen fonksiyonları farklıdır. IL-12 aktifleşmemiş T hücrelerinin Th 1 ve sitotoksik T hücrelerinin gelişimini desteklerken, IL-23 Th 17 hücreleri olarak isimlendirilen benzersiz T hücre grubunun oluşumunu ve çoğalmasını stimüle eder (33). Bu Th 17 hücreleri, Th 1 ve Th 2 hücrelerinden, IL-17A, IL-17F, IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-22'yi içeren farklı bir grup proinflamatuar sitokinlerin salınımıyla ayrılır. En son bulgular Th 17 hücrelerinin TGF- $\beta$ 1 ve IL-6 bağımlı şekilde aktifleşmemiş T hücre prekürsörlerinden geliştiğini ortaya koymuştur (57).

**Düzenleyici T Hücreleri:** En iyi tanımlanmış düzenleyici T hücreleri (Tregs) hücre yüzeyinde IL-2 için reseptör olan CD4+CD25+ alt birimidir. Psoriasisli hastalarda Treg varlığının gösterilmiş olması, bu hücrelerde kantitatif eksiklikten ziyade, kalitatif (fonksiyon bozukluğu) eksiklik bulunduğu hipotezini doğurmuştur (57).

***Doğal Öldürücü (Natural Killer=NK) T Hücreleri:*** Bu hücreler doğal immün sistemin parçalarıdır, sitotoksik etki gösterirler ve potent IFN- $\gamma$  üreticisidirler. CD4+ veya CD4- CD8- morfoloji gösterebilirler. Yalnızca Cd1d molekülleri eşliğinde sunulan glikolipid antijenleri tanır. Psoriatik lezyonlarda NK-T hücre infiltrasyonu nonlezyonel veya normal deriye nazaran artmıştır. Psoriatik keratinositlerin yüzeyinde yüksek miktarda Cd1d molekülü eksprese edildiğinin gösterilmesi, glikolipid tipte antijenlerle NK-T hücrelerinin direkt aktivasyonunun ve bu hücrelerden IFN- $\gamma$  salınımının keratinosit proliferasyonuna neden olabileceği hipotezini doğrumuştur (57).

#### **b. Dendritik Hücreler:**

İmmatür dendritik hücreler antijen saptama, alım ve işleme ile yükümlü iken, matür dendritik hücreler antijen sunumu ve sitokin üretimi ile görevlidir. Direkt olarak, profesyonel antijen-sunan dendritik hücreler olarak tanımlanan anahtar kostimulatör moleküller olan dendritik hücrelere karşı yapılan tedavi, psoriaziste belirgin iyileşme sağlamıştır. Psoriatik lezyonlardaki T hücreleri dendritik hücreler ile sürekli iletişim halindedirler. Psoriatik lezyonlarda olgunlaşmış durumda, çok sayıda dendritik hücre alt birimi tanımlanmıştır (57). Her alt birimin görevi netleşmemekle birlikte, psoriazis patogeneğinde merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir.

***Langerhans Hücreleri (LH):*** Langerhans hücreleri epidermiste yerleşmiş olarak bulunan immatür dendritik hücrelerdir. Kontak dermatitte iyi tanımlanmış antijen sunma görevi olan Langerhans hücrelerinin psoriatik deride sayıları artmıştır. Ancak epidermisten Langerhans hücre göçünde defekt bulunmaktadır (57).

***İnflamatuvar Dendritik Epidermal Hücreler (IDEH):*** Monosit kaynaklı olgunlaşmamış dendritik hücreler olduğu düşünülür. Langerhans hücrelerinden Birbeck granüllerinin olmayışı ve düşük oranda CD1a üretimiyle ayrılırlar. Langerhans hücrelerinin aksine inflamatuvar dendritik epidermal hücreler, normal deride bulunmazlar ve aktif psoriazis lezyonlarının epidermis bölümünde anlamlı olarak sayıca arttıkları görülür (57).

***Dermal Dendritik Hücreler:*** Başka dokularda bulunan myeloid immatür dendritik hücrelere benzeyen başka bir tip olgunlaşmamış dendritik hücreler olarak bilinir. Psoriazis lezyonlarında artmış sayıda ve olgunlukta bulunurlar (57).

**Plazmasitoid Dendritik Hücreler:** Bu hücreler antijenleri T hücresine sunan yetersiz hücrelerdir. Ancak, inflamasyonu düzenlerler ve aktive olduklarında büyük miktarlarda IFN- $\alpha$  üretimine neden olurlar. Normal deride bulunmazlar, hem tutulmuş hem de tutulmamış psoriatik deride anlamlı olarak artarlar ve sadece tutulmuş deride aktive olurlar (57).

#### **c. Mast Hücreleri ve Makrofajlar:**

Bu hücreler psoriasisde en erken infiltre olan hücreler arasındadırlar. Makrofajların çoğu makrofaj kemokin 1 sunan çoğalan keratinositlerle komşulukta ve bazal membranın altına yerleşmiştir. Monosit ve makrofajlar TNF  $\alpha$  ve IL12 üreterek psoriasis patogenezine katkıda bulunurlar. Mast hücreleri ise TNF  $\alpha$  ve TGF-b gibi sitokinleri sentezleyebilmekte ve VEGF gibi büyüme faktörleri salılabilmektedir. (57).

#### **d. Nötrofiller:**

Psoriasisde nötrofil aktivasyonu endotel hücre aktivasyonundan sonra ortaya çıkmaktadır. Psoriasis lezyonlarında stratum korneum altında nötrofil infiltrasyonu bulunmaktadır. Nötrofil elastazının keratinosit hiperproliferasyonunu artırıcı etkisi bulunmaktadır. Psoriatik nötrofiller IL-1, IL-6, IL-8, TNF  $\alpha$ , IFN  $\alpha$  salarak inflamasyon olaylar zincirini amplifiye edebilmektedirler (57).

#### **e. Keratinositler:**

Keratinositler çok sayıda sitokin üreterek derideki inflamatuvar reaksiyonu yönetebilmektedirler. Bu sitokinlerden TGF $\alpha$ , psoriatik deride sergilenmesi artmış olan VEGF artırır, angiogenesi ve keratinosit proliferasyonunu uyarır (58). Ancak psoriasisdeki epidermal proliferasyonu uyaran en temel faktör Th1 ve Th17 hücrelerince üretilen IL-20 ve IL-22'dir (59). Bu sitokinlerden IL-22 keratinosit proliferasyonunun yanı sıra önemli antimikrobiyal peptitlerden  $\beta$ -defensinlerin yapımını da uyarır. Psoriatik deride normal bireylerde saptanmayan birtakım defensinlerin sergilendiği bilinmektedir. Psoriasisde anormal keratinizasyon nedeniyle bozuk olan epidermal bariyer fonksiyonuna karşı enfeksiyon görülmemesinin en önemli nedeni bu antimikrobiyal peptitlerdir (60). Psoriasisde antimikrobiyal peptitlerin de immün sistemi farklı basamaklarda aktive edebileceği ve derideki inflamasyonda rol oynayabileceğine ilişkin bulgular vardır (52).

#### **2.1.6.2. Psoriasisdeki Sinyal Molekülleri (Sitokinler ve Kemokinler):**

Doğal ve kazanılmış immün sistemin fonksiyonlarını ve hücreler arası iletişimi sağlayan moleküller, sitokin ve kemokinlerdir. Bu moleküller öncelikli olarak lenfositler, makrofajlar, nötrofiller, endotelial vasküler hücreler ve daha az oranda epitelyal hücreler tarafından üretilirler. Psoriasis lezyonlarında, aktive T lenfositler tarafından salınan ve Tip 1 sitokinler olarak tanımlanan IL-1,6,8,12, TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ve ayrıca IL-23, IL-17, IL-20, IL-18'in düzeyleri yüksektir(61). Hastalıkta görülen kronik inflamasyon ve keratinosit proliferasyonuna bu sitokinlerin neden olduğu bilinmektedir(62). Bu sitokinlerden IL-2 en güçlü T-lenfosit büyüme faktörüdür IL-2 ayrıca NK hücrelerinin aktivitesini ve çoğalmasını, monosit ve makrofajları, kemik iliğindeki kök hücreleri, lenfokinle aktive edilmiş öldürücü hücreler ile tümörü infiltre eden lenfositleri ve B hücrelerinin farklılaşmasını, stimüle eder. IL-2 ayrıca IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, GM-CSF, IL-2R ve kendi üretimini stimüle eder (67-68). Ayrıca IL-6, TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ 'nın ve kendisinin üretimini uyarır. IL-8, nötrofil kemotaksisini, keratinositlerin proliferasyonunu ve anjiogenezini uyarır. IL-12, T-lenfositlerin ve NK (natural killer) hücrelerin proliferasyonu, fonksiyonları için son derecede önemlidir ve bu hücrelerden TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$  salınımını uyarır. Buna ek olarak T-lenfositlerin Th1 hücrelerine dönüşümünü sağlar ve dendritik hücre-T-lenfosit bağlanmasını sağlar. IL-17, keratinositlerin IL-6, IL-8, GM-CSF ve ICAM-1 salgılamasını, dendritik hücrelerin matürasyonunu sağlar. IL-20, keratinosit proliferasyonunu sağlar ve derideki inflamatuvar reaksiyonları düzenler. IL-23, psoriatik deride bol miktarda bulunur ve Th1 ve sitotoksik T-lenfosit yanıtını düzenler. IFN- $\gamma$ , tüm lenfosit altgrupları ve endotel hücrelerinin aktivasyonunu ve çok sayıda sitokin salınımını sağlar. TNF $\alpha$  ise, psoriasisdeki inflamasyon, anjiogenez açısından son derecede önemlidir (62-65).

#### **Tümör nekroz faktör (TNF)**

TNF'ler sayısız immün hücre tarafından üretilen, moleküler ağırlığı 17–25 kd olan glikoproteinlerdir. Bu sitokinlerin birçok düzenleyici etkileri olmasına rağmen en önemlisi sitotoksikleridir (61). TNF-A ve TNF-B genleri, sırasıyla, TNF- $\alpha$  (kasetin) ve TNF- $\beta$  (lenfotoksin, LT $\alpha$ ) sitokinlerini kodlar. TNF- $\alpha$  aktive makrofajlar, T ve B lenfositleri ve T-killer tarafından üretilirken, TNF- $\beta$  uyarılmış T lenfositleri, özellikle yardımcı T hücreleri tarafından üretilir (69). TNF- $\alpha$  psoriatikteki en önemli proinflamatuvar sitokindir. TNF- $\alpha$  düzeyleri sağlıklı deriye göre psoriatik papüllerde ve

psoriatik artritli hastaların serumlarında yüksek seviyede tespit edilmiştir (70). TNF-A ve TNF-B genlerine kromozom 6p21.3 lokusunda rastlanmıştır (46).

TNF ailesinin proteinleri, apopitozisi stimüle eder, birçok hücrenin proliferasyonundan, aktivasyonundan ve farklılaşmasından sorumludur. TNF, IL-1, IL-6, GM-CSF, lökemia inhibitör faktör, transforming growth faktör (TGF), lökotrien B4 (LTB4), prostoglandin E2 (PGE2)'nin sentezini ve bazı adhezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) ekspresyonunu artırır (71). Akut bakteriyel enfeksiyonlardaki yoğun TNF üretimi septik şoka yol açarken, kronik vakalarda kaşeksiye neden olur. Malign veya transforme hücrelerde, virüsle enfekte hücrelerin, T hücrelerinin ve epitelyal hücrelerin apopitozisini tetikler (72).

***Psoriazisde TNF:*** Artmış TNF sentezinin lezyonlu psoriatik deri ile lezyonsuz ve normal derideki değerlerinin karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmıştır (73–75). Psoriatik lezyonlarda TNF- $\alpha$ 'da artış, serum değerleri ve hastalık şiddeti arasında korelasyon tespit edilmiştir. Kaynağının keratinositler, epidermal langerhans hücreleri ve papiller dermisdeki makrofajların olduğu; aşırı TNF salınımının epidermisde ve üst dermal kan damarları çevresinde lokalize olduğu gösterilmiştir. (76).

#### **2.1.6.3 Doğal İmmünite Mediyatörleri:**

Psoriaziste, sitokinlere ve kemokinlere ek olarak birçok doğal immünite mediyatörlerinde anormallikler mevcuttur. Psoriaziste artmış olan doğal immünite mediyatörlerinden üstün olanlar human  $\beta$ -defensin-2 (HBD2) ve katelisidin (LL-37) antimikrobiyal peptitleridir (57).

#### **2.1.6.4 Büyüme Faktörleri:**

Psoriazisde çok sayıda büyüme faktörü tanımlanmıştır. Epidermal büyüme faktörü (EGF), keratinositlerdeki kendi ürünlerinden olan Transforming büyüme faktörü- $\alpha$ , amfiregülin (ARE6) ve Heparin-bağlayıcı EGF-benzeri büyüme faktörünü indükler. EGF reseptör aktivasyonu, keratinositlerin Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) üretimini stimüle eder. VEGF gen polimorfizminin psoriazis ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir. Sinir büyüme faktörü (NGF)'nün, keratinositlerce ekspresyonunun psoriatik deride artmış olduğu ve lezyonlu derinin NGF reseptörlerinin arttığı görülmüştür.

İnsülin-benzeri büyüme faktörü-1 ve keratinosit büyüme faktörünü içeren epidermal kompartmanın dışında üretilen parakrin büyüme faktörleri de epidermal hiperplaziyi stimüle etmede önemli bir rol oynuyor olabilir (57).

#### **2.1.6.5 Proteazlar ve İnhibitörleri:**

Metalloproteinazlar, membran-bağımlı prekürsörlerinden TNF- $\alpha$ , değişik EGF benzeri büyüme faktörleri ve çok sayıda farklı sitokin ve büyüme faktörleri salarlar. Lökosit-kökenli elastaz da EGF-benzeri büyüme faktörü salınımında rol alır. Serin proteazlar direkt olarak proteazla etkinleştirilmiş reseptörleri aktive ederler. Bu mekanizmaların her biri keratinosit proliferasyonunun uyarılmasına katkıda bulunur (57).

#### **21.6.6.İntegrinler:**

Farklı araştırmalarda  $\alpha$ -5 integrinlerin ve fibronektin ligandlarının psoriaziste erken bir rolü olduğu gösterilmiştir (77).

#### **2.1.7. Histopatoloji:**

Erken evre lezyonlardaki ilk dermatopatolojik bulgular; dermiste hafif, yüzeysel perivasküler hücre infiltrasyonu, dermal papillalarda kapiller dilatasyon, konjesyon ve ödem, tek tek eritrosit ekstrasvazasyonudur. Bunları takiben, epidermisin alt hücre katmanlarında fokal spongiöz ve lenfositik ekzositoz gelişir. Nötrofiller epidermisde bir araya gelerek Kogoj'un spongioform mikropüstülleri şeklinde gözlenir. Psoriazisin başlangıç lezyonlarında epidermal hiperplazi minimaldir, papillamatoz ve uzamış rete çıkıntıları da izlenmeyebilir (1,5).

İleri evre lezyonlarda ise yüzeysel dermiste yoğun lenfositik infiltrasyon ve dermal papillalarda dilate ve kıvrıntılı kapillerler izlenir. Bu kapillerler belirgin papillamatozis ve incelmış suprapapiller bölgeler nedeni ile bazal keratinositlere yapışık biçimde yer alırlar. Psöriatik lezyonlarda korneum tabakası parakeratotik hal almaktadır. Parakeratotik korneum içinde Munro mikroabseleri olarak adlandırılan nötrofilik birikimler oldukça tipiktir. Granüler tabaka incelmış, yer yer kaybolmuştur. Epidermal hiperplazi bu dönemde oldukça belirgin olarak gözlenmektedir (1).

#### **2.1.8. Klinik:**

Psoriazisin klasik lezyonu keskin sınırlı, kabarık, beyaz skuamlı eritemli plaktır. Lezyonlar iğne ucu büyüklüğünde papüllerden geniş vücut yüzeylerini kaplayan

plaklara değişen boyutlardadır. Skuamın altında deri parlak homojen eritemli görünümdedir. Skuam kaldırıldığında altında travmatize dilate kapiller görülür (Auspitz işareti) (58). Psoriasis simetrik olma eğilimindedir.

#### **2.1.8.1. Klinik paternler:**

##### **a. Psoriasis vulgaris (Kronik plak tip psoriasis) :**

Tüm yaş grupları içinde en yaygın görülen klinik form psoriasis vulgaristir. Ekstremitte ekstensörlerine özellikle de diz ve dirseklere, skalpe, alt lumbosakral bölgeye, kalçaya lokalize olabilen, genital tutulumun görülebildiği kırmızı, skuamlı, simetrik yerleşimli plaklardır. Psoriasis vulgaris plakların morfolojilerine göre coğrafik psoriasis, gyrate psoriasis, annuler psoriasis, rupioid psoriasis, ostraceous (istridye kabuğu) psoriasis gibi isimler almaktadır (57).

##### **b. Küçük plak psoriasis:**

Guttat psoriaze benzer ancak daha yaşlılarda görülmesi, lezyonların daha büyük, skuamların daha kalın olması ile guttat psoriazisden ayrılır. Kore ve diğer Asya ülkelerinde görülen erişkin başlangıçlı, sık görülen psoriasis şekli olarak bilinir (57).

##### **c. Guttat (eruptif) psoriasis:**

Guttat psoriasis çocukluk çağında ve genç erişkinde daha sık görülen bir tiptir. Hastaların yaklaşık %2'sinde görülür.Üst gövde ve proksimal ekstremitelerde görülen 0.5-1.5 cm çapında küçük papüllerden oluşan formdur. Psoriasisın bu formu HLA-Cw6 ile en güçlü ilişkili olan formudur. Akut başlangılı olan bu tip sıklıkla streptokokal farenjit nadiren de perianal streptokokal dermatit sonrası başlar. Hastaların 2/3'ünde hastalığın başlamasından 1-3 hafta önce geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardır (57).

##### **d. Invers psoriasis:**

En sık yerleşim yeri aksilla, genitokrural bölge, boyun gibi fleksural alanların tutulduğu formudur. Skuam genellikle minimal veya yoktur. Lezyonlar parlak, keskin sınırlı eritemlidir.

Etkilenen alanlarda terleme bozulmuştur (57).

#### **e. Eritrodermik psoriasis:**

Yaygın eritem ve skuam ile karakterize generalize psoriasis formudur. Kardiyak yetmezlik, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma görülebilir. Eritrodermi ani generalize olarak başlayabileceği gibi, kronik plak psoriazisden de yavaş gelişebilir. Generalize püstüler psoriasis eritrodermiye dönebilir ve bu formda ateş, halsizlik, sık tekrarlama ve uzamış seyirden sonra artmış ölüm riski mevcuttur (57).

#### **f. Püstüler psoriasis:**

Generalize püstüler psoriasis, lokalize püstüler psoriasis ve annuler püstüler psoriasis olarak sınıflandırılabilir:

**Generalize püstüler psoriasis (von Zumbusch):** Psoriazisin kendine özgü akut bir varyantıdır. Karakteristik olarak hastalık ateş ve püstül dalgaları halinde seyreder. Çok sayıda tetikleyici ajanlar (enfeksiyonlar, hipokalsemi, irrite eden topikal tedaviler ve oral kortikosteroidlerin ani sonlandırılması) suçlanmaktadır. Psoriazisin bu formu, bakteriyel süperenfeksiyon, sepsis ve dehidratasyon gibi olaylarla komplike olabilir (57).

**Lokalize püstüler psoriasis:** Barber'in püstüllü psoriazisi ve akrodermatitis continua olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Barber'in lokalize püstüler psoriazisi özellikle avuç içi, ayak tabanı ve topuk kenarlarında eritemli steril püstüller ile seyreden kronik inatçı bir tablodur. Akrodermatitis continua, genellikle el ve ayak parmaklarının distal falankslarından başlayan steril püstüllü bir tablodur. Başlangıç tek taraflı olup çok yavaş bir yayılma görülebilir. Seyrek olarak dirseğe kadar yayılabilir (11).

**Annüler püstüler psoriasis:** Püstüler psoriazisin nadir bir varyantıdır. Püstüler psoriazisin başlangıcında yaygınlaşmaya eğilimli ve büyük halkalar oluşturabilecek şekilde görülebilir veya generalize püstüler psoriasis sürecinde ortaya çıkabilir (57).

#### **g. Sebopsoriasis:**

Seboreik alanlara (saçlı deri, glabella, nazolabial bölge, perioral ve presternal bölge ve intertriginöz alanlar) lokalize yağlı skuamlı eritemli plaklarla kendini gösterir. Tedaviye nispeten dirençlidir. Pitrosporumun etiyolojik rolü ispatlanmamış olmasına rağmen antifungal ajanlar faydalı olabilir (57).

#### **h. Napkin Psoriazis:**

Bebeklik döneminde psoriazis diyaper bölgeden başlayabilir. Diyaper dermatitten farklı olarak, kıvrımları da etkileyen keskin sınırlı parlak kırmızı skuamsız plaklar şeklinde görülür. Sadece bu bölgede sınırlı kalabileceği gibi vücudun diğer yerlerine yayılım da olabilir. İnfantil dönemde özellikle sık tekrarlayan ve klasik tedavilere dirençli diaper dermatitde psoriazis mutlaka akla gelmelidir (57).

#### **i. Linear Psoriazis:**

Çok nadir bir formudur. Gövdede bir dermatom boyunca veya daha sık olarak ekstremitelerde lineer olarak yerleşir. Altta yatan bir nevus olabilir (57).

#### **j. Psoriatik Artrit:**

Psoriatik artrit psoriazis ile ilişkili kronik inflamatuvar bir artritir. Psoriazisli hastaların yaklaşık %20-30'unu etkiler (79). Olguların %10-15'nde psoriatik artrit semptomları deri lezyonları olmaksızın ortaya çıkar. Psoriatik artrit önemli bir tanı koydurucu özelliği romatoid faktör gibi serolojik bulgular negatif iken erozif değişikliklerin bulunmasıdır. Psoriatik artrit %70'ini asimetrik oligoartiküler (2 veya 3) eklem tutulması oluşturur. El ve ayakların distal ve proksimal interfalanjiyal ve ayakların metatarsofalanjiyal eklemleri sıkça tutulur. Romatoid artrit gibi simetrik poliartriküler (5'den fazla) eklem tutulması, psoriatik artrit %15'ini oluşturur. Sakroileit ve/veya spondilit ve artrit mültilans formu daha nadir bir tutulum şeklidir (78).

#### **k. Psoriazisteki Tırnak Değişiklikleri:**

Psoriaziste tırnak tutulumu erişkinlerde %10-55, çocuklarda %10-53 'dür. Artropatik psoriazisli olgularda tırnak tutulum sıklığı %80'in üzerine çıkmaktadır. Tırnaklarda pitting en sık rastlanan tırnak bulgusudur. Tırnak matriksindeki diğer değişiklikler sonucunda lökonoşi, tırnak parçalanması, lunulada kırmızı noktaları da içeren tırnak tabakasının deformitesi görülebilir. Yağ damlaları ve salmon peçleri; yarı saydam, sarı-kırmızı renk değişiklikleridir. Pittingin aksine yağ damlaları psoriazis için hemen hemen spesifiktir. Genellikle tırnağın distal ucunu tutan onikolizis (tırnak tabakasının tırnak yatağından ayrılması) ile birlikte olan subungal hiperkeratoz tırnak yatağının hiperkeratozuna bağlıdır (57).

### **2.1.9. Laboratuvar Bulguları:**

Psoriaziste laboratuvar anomalileri genellikle spesifik değildir. Psoriazisli hastaların %50'sinde serum ürik asit düzeyleri yükselir ve hastalık aktivasyonu ile korelasyon gösterir. Gut artriti gelişim riski artmıştır. Artmış serum ürik asit düzeyi tedavi sonrasında genellikle düzelir (11). Şiddetli psoriazis vulgariste, generalize püstüler psoriaziste ve eritrodermik psoriaziste negatif nitrojen dengesi saptanabilir. Özellikle de hipoalbuminemi gözlemlenebilir. C reaktif protein,  $\alpha$  2-makroglobülin, sedimentasyon hızı hastalık aktivitesine ve vücut tutulum düzeyine bağlı olarak artabilir (11).

### **2.1.10. Tedavi:**

Psoriazis tedavisinde ana hedef hastayı uzun süre remisyonunda tutmak, relapsları önlemek ve hastanın yaşam kalitesini yükseltmek olmalıdır. Bu nedenle psoriazis tedavisinde ilaç seçimi yapılırken ilaçlara bağlı toksisite ve yan etkiler de göz önüne alınıp değerlendirilmelidir. Hafif olgularda topikal tedaviler yeterli olurken orta ve şiddetli olgularda, psoriatik artrit, eritrodermik ve püstüler psoriazisli olgularda sistemik tedaviler tercih edilir (80).

#### **2.1.10.1. Topikal Tedavi:**

Şiddetli olmayan plak psoriazis olguları tüm vakaların %90'ına yakını oluşturduğundan topikal tedaviler psoriazis tedavisinde önemlidir (81).

#### **a. Topikal Kortikosteroidler:**

Tüm dünyada psoriaziste en sık reçetelenen topikal ilaçlardır. Antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkilerinin antipsoriatik etkiye katkıları vardır. Eritem ve skuamı azaltmanın yanında kaşıntı dominant semptom ise özellikle tercih edilmelidirler (82,83). Psoriaziste genellikle potent ve süperpotent olanlar tercih edilir. Optimal iyileşme genellikle iki hafta sonra gerçekleşir. Yan etkileri sebebiyle dikkatli kullanılmalıdırlar. Ender görülmesine rağmen özellikle çocuklarda hipotalamik-pituiter-adrenal aksda baskılanma, iyatrojenik Cushing sendromu gibi sistemik yan etkiler ortaya çıkabilir. Süperpotent kortikosteroidlerin fazla miktarlarda uygulanmasının generalize püstüler psoriazisi indükleyebildiği bildirilmiştir (84–86). Daha sık olarak lokal yan etkiler izlenir. Telenjiektazi, eritem, hipopigmentasyon, stria ve hipertrikoz lokal yan etkiler arasında gelir. Kortikosteroid tedavisindeki gelişmelerden biri potent olmalarına rağmen yan etkileri az olan flutikazon propionat, mometazon furoat,

prednikarbat gibi ajanların geliştirilmeleri olmuştur (82). Topikal antralin, tazaroten ve vitamin D3 analogları ile kombinasyonları oldukça etkili olmuş ve kombinasyonlar sayesinde kullanılan kortikosteroid miktarı ve buna bağlı olarak da yan etkileri azalmıştır (87). Kortikosteroidlerin Psoralen Ultraviyole A (PUVA) ile kombinasyonunun iyileşme süresini kısalttığı tespit edilmiştir. Asitretin ile kombinasyonda ise başarılı sonuçlar bildirilmiştir (88).

#### **b. Antralin:**

Serbest radikaller oluşturarak DNA sentezini inhibe eder. Otoksidasyonu engellemek için preparata %1–2 salisilik asit eklenmelidir (82). İritasyon yan etkisi sebebiyle yüz, genital bölge ve kıvrım yerlerinde kullanılmamalıdır; yine stabil olmayan, eritrodermik ve püstüler psoriaziste de kullanılmamalıdır (82,87). UVB ve katran banyosu ile %0.1'den başlayan düşük konsantrasyonlu antralinin 24 saat uygulanmasının kombine edildiği Ingram rejimi çok başarılı bir rejim olmasına karşın uygulaması çok zahmetli olduğu için günümüzde pek uygulanmamaktadır. (88).

#### **c. Katran:**

Antiinflatuar, antibakteriyel, antiproliferatif ve antipruritik etkileri vardır. En sık kömür katranı kullanılır. Çok iritan bir madde değildir ve yüz ve genital bölge gibi hassas bölgelerde kullanılabilir, ancak yine de püstüler ve stabil olmayan psoriaziste kullanılmamalıdır. En sık görülen yan etkisi follikülitir. Plak ve guttat psoriaziste UVB ile kombine edilerek birçok modifikasyonu bulunan Goeckerman rejimi şeklinde kullanılabilir. Bu rejimle başarı oranları %80'lere kadar çıkmasına rağmen uygulamanın zahmetli olması nedeniyle günümüzde pek fazla tercih edilmemektedir. Katran UVA ile fotosensitizasyona sebep olduğu için kombine edilmez. Antralin ile kombinasyonun etkinliği tek başına antraline üstün bulunmamıştır (83,88,89).

#### **d. Vitamin D Analogları:**

Keratinositlerde diferansiyasyonu stimule edip DNA sentezi ve proliferasyonunu inhibe ederler. Buna ek olarak immün modülatör etkileri de vardır ve çeşitli nötrofil fonksiyonlarını baskılayıp monosit fonksiyonlarını azalttığı tespit edilmiştir. Hiperkalsemik hastalarda ve renal yetmezlikte, gebelik ve laktasyon durumlarında kullanılmamalıdır (82,87,89). Kalsipotrien kolay inaktive olan bir ajandır (75). UV

tedavisi sonrasında veya tedaviden en az 2 saat önce uygulanmalıdır. En önemli yan etkisi %20 oranında ortaya çıkan iritan kontakt dermatitdir (82,87).

**e. Tazaroten:**

Tazaroten psoriazisin topikal tedavisinde endike ilk reseptör selektif retinoidir. Ülkemizde bulunmayan topikal bir retinoid olan tazaroten %0.1 ve %0.5 konsantrasyonlarında jel ve krem şeklinde bulunur. Keratinosit diferansiyasyonunu artırıp, proliferasyonu azaltır. Potent kortikosteroidlerle kombine edildiğinde etkinlik artar (82,87,89). Yüz, kıvrım yerleri ve stabil olamayan psoriazise ek olarak hamilelikte ve laktasyon döneminde kullanılmamalıdır (89). Tırnak psoriazisinde de başarılı olduğu çalışmalar mevcuttur (90). Bir başka topikal retinoid olan adapalenin dış kulak yolu psoriazisinde çok etkili olduğu bildirilmiştir (91).

**f. Salisilik asit ve diğer keratolitikler:**

Genel prensip olarak kalın skuamları olan psoriazis plaklarına önce keratolitik tedavi vermek gerekir yoksa diğer topikal ajanlar penetre olamazlar. Sıklıkla %3–6 oranlarında kullanılır. Salisilik asitin kortikosteroidler ile kombinasyon şeklinde kullanılması kortikosteroidlerin penetrasyonunu, buna bağlı olarak da etkinliğini ve yan etkilerini artırır (82,87). Diğer keratolitiklerden glikolik asit plantar psoriatic keratodermada kullanılabilir (91).

**g. Nemlendiriciler:**

Psoriazisin çok hafif olduğu vakalar sadece nemlendiricilerle tedavi edilebilir. Yapılan bir çalışmada betametazon dipropionat krem tedavisine, yağ içine su nemlendirici eklendiğinde kuruluk, deskuamasyon ve infiltrasyon azalmıştır. Bu etki araşidonik asit oksidasyonunun engellenerek inflamatuvar sitokin yapımının azalmasına bağlanmıştır (91,92).

**h. Topikal Antimetabolitler:**

En sık kullanılan topikal 5-florourasildir. Tırnak psoriazisinde kreminin kullanılması önerilmektedir (82).

### **i. Topikal Makrolid İmmunsupresörler:**

Kalsinörünü inhibe ederek T hücre aktivasyonunu ve sonrasındaki sitokin yapımlarını bloke ederler. Buna karşın kortikosteroidlerin sebep olduğu atrofi gibi yan etkilere sebep olmazlar. Siklosporin, takrolimus ve pimekrolimus gibi sistemik kullanımda psoriasisde etkili olan örnekleri son yıllarda topikal olarak tedavide denenmektedirler. Bunların ilki olan siklosporinin topikal formu moleküler yapısı penetrasyona izin vermediği için psoriasis tedavisinde başarısız olmuştur (82). Topikal takrolimusun %0.3'lük konsantrasyonu plak tip psoriasisde pek başarılı olamamıştır (91). Takrolimus ile salisilik asit kombinasyonunun takrolimus penetrasyonunu artırıp plak tip psoriasisde etkinlik sağladığı bildirilmiştir, oklüzyon ile de etkinliğin artırılacağı öne sürülmüştür (93,94). Pimekrolimusun da penetrasyon problemi olduğu için topikal formu ile çok fazla çalışma yapılmamıştır. Bir çalışmada %1 pimekrolimus plaseboya göre etkili ama klobetazol-17-propionat ve kalsipotriene göre daha az etkili bulunmuştur. Bir başka çalışmada oklüzyon ile 2 hafta kullanıldığında klobetazol-17-propionat kadar etkili bulunmuştur (95). Yine invers tip psoriasisde de plaseboya göre daha başarılı bulunmuştur (96).

### **Sistemik Tedaviler:**

Sistemik tedaviler orta ve şiddetli psoriasisde; topikal tedavilerden sonra hızlı alevlenmeler olduğunda; akut, jeneralize püstüler psoriasisde ve eritrodermik psoriasisde kullanılmaktadır. Ancak hafif şiddetli psoriasisde eğer hasta topikal tedavilerden fayda görmüyorsa veya yan etkiler gelişmişse, hastanın yaşam kalitesinin düşüklüğü ve kullanılacak sistemik tedavinin riskleri birbirini dengeliyorsa sistemik tedaviler kullanılabilir (97).

#### **a. Fototerapi:**

Psoriasis tedavisinde güneş ışınları ile tedavi; yani helioterapi; antik çağlardan itibaren kullanılmaya karşın yapay güneş ışığı veren floresan lambaların kullanımı ancak geçtiğimiz yüzyılda yaygınlaşmıştır. Günümüzde topikal tedaviler ile kontrol altına alınamayan, vücut yüzey alanının %5'inden fazlasının tutulduğu yaygın psoriasisde sistemik tedavilerden önce fototerapinin kullanılması kabul gören bir uygulamadır (98).

**Ultraviole B ile Fototerapi** İlk olarak 1925 yılında UVB ile topikal katran kombinasyonu William Goeckerman tarafından uygulanmıştır. Dalgaboyu 290–320 nm arasındaki UV ışınları geniş band UVB olarak sınıflandırılır. Dalgaboyu azaldıkça enerji arttığından UVB dalgaboyu, güneş ışığındaki en aktif dalga boyudur ve güneş sonrası oluşan eritemin başlıca sorumlusudur. Dar-band UVB tedavisi, 311–313 nm dalga boylarındaki UVB'nin antipsoriatik etkinliğinin en fazla olduğunu saptanmasıyla 1984 yılından itibaren psoriasis tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Guttat ve kronik plak psoriasis tedavisinde faydalıdır. Kronik plak psoriasisinde haftada 3 kez kullanılan dar-band UVB fototerapi haftada 2 kez kullanılan 8-MOP PUVA tedavisi kadar etkili bulunmuştur (98).

Ancak dar-band UVB tedavisi sonrası sağlanan remisyon süresinin PUVA tedavisine göre daha kısa olduğu bildirilmektedir. Dar-band UVB ile geniş-band UVB'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda ise dar-band UVB daha etkili olarak saptanmıştır (99). Fotokarsinogenez açısından dar-band UVB'nin daha az karsinojenik olduğu bildirilmiştir (100).

UVB'nin enerjisi yüksek, dalga boyu kısadır. Bu nedenle derinin yüzeyel tabakalarına özellikle keratinosit ve Langerhans hücrelerine etkilidir. Psoriaziste keratinosit diferansiasyonunu düzenleyici etkisi vardır. Psoriatik deride keratinositlerdeki Ki16 salınımı ile gösterilen epidermal büyümeyi azaltmaktadır. T hücre proliferasyonu ve aktivasyonunu inhibe eder, langerhans hücrelerinin yapı ve fonksiyonlarını bozar, epidermal ve dermal T hücrelerinde apoptozise neden olur. Hem tip 1 (Th 1) hem de tip 2 (Th 2) sitokinler üzerine etki eder ve naturel killer hücre aktivitesi ile T hücre proliferasyonunu inhibe eder. Psoriaziste ICAM–1 molekülü salınımını artırmıştır. UVB etkisi ile bu molekülün keratinositler tarafından salınımı artmaktadır. UVB'nin kısa vadeli yan etkileri, eritem, kaşıntı, kserosis, seyrek olarak bül oluşumu ve tekrarlayan herpes simpleks enfeksiyonlarıdır. Uzun dönemdeki yan etkileri ise; özellikle yüz derisinde foto-yaşlanma ve karsinojenik riskdir. Karsinojenik risk alınan UVB'nin total kümülatif dozuna bağlıdır. Terapötik dozlarda UVB'nin karsinojenik riski, PUVA'ya göre daha azdır. Yapılan 16 merkezli bir çalışmada UVB ile non melanoma deri kanserleri arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Çocuk ve gebelerde güvenli olarak kullanılması, psoralene bağlı yan etkilerin olmaması, tedavi sonrasında göz korunması gerektirmemesi ve düşük maliyetli oluşu UVB tedavisinin avantajlarıdır (101,102).

**PUVA:** Dalga boyu spektrumu 320–400 nm arasındaki UV ışınları UVA olarak sınıflandırılır. Potent bir fotosensitizör olan psoralen ve UVA'nın birlikte uygulandığı rejim PUVA olarak bilinir. 1974 yılında 8-MOP'un oral alımını takiben UVA ışığına maruz kalınmasının psoriasis tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur (103). PUVA'nın etkilerine lenfositler keratinositlerden daha duyarlıdır ve epidermiste CD3 lenfositlerin azalması klinik cevapla paralellik gösterir (104,105). İmmünsüpresif ajanlarla kombinasyon deri kanseri açısından risk teşkil etmektedir (102).

#### **b. Klimaterapi:**

Klimaterapi atmosfer, ısı, nem, güneş ışığı, deniz suyu ve termomineral içerikli suların kullanıldığı bir tedavi biçimidir. Alternatif bir tedavi seçeneğidir ancak etkinliği ve etki mekanizmalarını aydınlatmak adına geniş ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (106,107).

#### **c. Excimer Lazer:**

Çok sınırlı psoriatik plakta kullanımı önerilmektedir. Spann ve ark. 308 nanometre dalga boyunda ışın yayan xenon chloride excimer lazerin ortalama 8 seansta çevre dokuya zarar vermeksizin psoriatik plaklarda tam iyileşme sağladığını bildirmişlerdir (107). Spot büyüklük 2 cm<sup>2</sup>' den az olduğundan, geniş alanların bu tedavi seçeneği ile tedavi edilememesi dezavantajıdır (108).

#### **d. Fotodinamik Tedavi:**

Psoriasis tedavisinde kullanılan bir diğer tedavi yöntemi de fotodinamik tedavidir. Hematoporfirin deriveleri gibi belirli dalga boyunda ışına hassas ve bazı dokulara afinitesi olan maddelerin intravenöz yolla verilmesini takiben ışınlama ile selektif doku tahribatı esasına dayanır. Fotoduyarlandırıcılardan en çok kullanılan delta aminolevülinik asit olup, görünür ışık ya da yeşil ışık ile aktive edilir (109).

#### **e. Metotreksat:**

Metotreksat psoriasis tedavisinde en yaygın kullanılan sistemik ajandır. FDA 1971'de şiddetli psoriastide kullanımına onay vermiştir (110) Metotreksat folik asid benzeridir. Dihidrofolat redüktaza bağlanır, DNA sentezini S fazında durdurarak hücre ölümüne neden olur. Bu şekilde antiproliferatif etki gösterir. (111) Diğer bir etki mekanizması ise neovaskülarizasyonu inhibe etmesidir. (110)

Psoriazisin kronik plak, lokalize ve generalize püstüler, eritrodermik ve artropatik formlarının tümünde etkili olan bir ajandır(110).

Ayrıca psoriatik artritte oldukça etkili olduğundan hastalığın artropatik formunda tek ajanla hem deri hem eklem bulgularının düzelmesini sağlar (112). Metotreksat başlangıçta 5–15 mg/hafta dozda kullanılır. İyi tolere edilirse her 2 haftada bir 2.5 mg artırılarak maksimum 30 mg/hafta'ya kadar çıkılabilir. Genel olarak remisyon için gerekli haftalık doz 15–20 mg/haftadır. Yanıtın yeterli olmadığı durumlarda parenteral formu kullanılmalıdır (113). Metotreksat ciddi toksisiteleri olabilen bir ajandır. En önemli ve kullanımını kısıtlayan yan etkisi hepatotoksisitedir. Bunun dışında kemik iliği supresyonu, bulantı, halsizlik, alopesi, pulmoner fibrozis görülebilmektedir. Ancak dermatolojik dozlarda bunlar arasından gastrointestinal yan etkiler dışındakilere rastlama olasılığı çok düşüktür. Hepatotoksite dışındaki etkiler genellikle tedavinin ilk dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Başlangıçta tüm hastalardan tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, Hepatit B ve C belirteçleri, üre, kreatinin, akciğer grafisi, PPD istenmelidir. Bu tetkikler normal ise tedaviye başlanabilir. Tedaviye folik asit eklenmesinin gastrointestinal, hematolojik ve karaciğer yan etkilerini azalttığı gösterilmiştir (114). Bunun için optimal doz bilinmemekle birlikte haftada 1–3 kez 1 mg dozda verilmesi yeterlidir. Burada dikkat edilmesi gereken konu metotreksat ve folik asitin aynı günde verilmemesidir. Kişide karaciğer hastalığı açısından risk varsa (alkolizm, diabet, obezite gibi) tedaviye başlandıktan sonraki ilk 4 ay içinde ve tüm hastalarda ilk 1.5 gr birikimsel dozun ardından ve sonrasında her 1–1.5 gr doz sonrasında biyopsi tekrarı önerilmektedir (115). Ancak karaciğer biyopsisi invaziv ve %2 morbiditesi olan bir işlemdir. Bu yüzden biyopsi gereksinimini ortadan kaldıracak invaziv olmayan tetkik arayışları sürmektedir. Bu anlamda son yıllarda en çok araştırılan yöntem prokollagen III propeptittir. Başlangıçta karaciğer patolojisi olmayan hastalarda prokollagen III propeptit düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi halinde karaciğer biyopsisi gereksiniminin ortadan kalkacağını destekleyen veriler nedeniyle bazı Avrupa Ülkelerinde biyopsi endikasyonu çok azaltılmıştır. Bu tetkik psoriatik artriti olan hastalarda, duyarlı olmadığı için kullanılamaz (116).

#### **f. Retinoidler:**

Günümüzde, etretinat derivativesi olan asitretin ciddi psoriazis hastalarında kullanılır. Sentetik, retinol reseptör selektif inhibitörü olan tazarotenin topikal formülü psoriazis

tedavisinde kullanılır (117). Etretnatın yerini 1997’de aktif metaboliti olan asitretin almış ve 120 gün gibi yarı ömrü olan etretinat kullanımdan kalkmıştır (118). Asitretinin yarı ömrü 2 gündür; endojen esterazlar ile etretinata dönüşür. Asitretin ve etonolün beraber alınımı, asitretinin etretinata dönüşümüne neden olur.

İki sınıf nükleer retinoid reseptörü mevcuttur: Retinoik asit reseptörleri ve retinoid X reseptörleri. Bu reseptörler  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  şeklindedir. Nükleer reseptörlerin hücre-spesifik ekspresyonu bazal keratinositlerin farklılaşması ve diğer epidermal hücre tabakalarının oluşumunda önemlidir. Asitretin, retinoik asit reseptörlerinin tüm alt tiplerini aktive edebilirken, tazaroten seçici olarak  $\alpha$  ve  $\beta$  reseptörlerine bağlanır, düşük afiniteyle retinoid X reseptörlerine bağlanır (119). Asitretin, psoriaziste epidermal keratinositleri direkt olarak etkiler, etkili bir şekilde hiperproliferasyonlarını ve farklılaşma kaybını normalleştirir. Retinoidler ayrıca anjiyogeneze etki edebilir. VEGF anjiyogenezi destekler ve artmış seviyeleri psoriatik plaklarda bulunur. Retinoidler, VEGF’nin etkisini inhibe eder, bunu da nükleer retinoid reseptörleri ile değil, aktivatör protein 1 transkripsiyon faktör aracılığıyla yapar (120). Retinoidlerin T-hücre cevabını düzenledikleri, kemotaktik cevabı ve polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etkiye neden oldukları gösterilmiştir (121).

Asitretin, generalize püstüler psoriaziste birinci seçenek sistemik tedavidir. Çoğunlukla 25 ve 50 mg/gün başlangıç dozunda monoterapi olarak kullanılır. Klinik cevap genellikle iki hafta içinde oluşur, dozu 10–25 mg/gün’e azaltmak idame tedavisi için yeterlidir. Benzer doz rejimleri, exfoliatif eritrodermik psoriazis tedavisinde etkilidir. Eksfoliyatif eritrodermie asretinin bir diğer kullanım şekli ise metotreksat veya siklosporin sonrası 10-25 mg /gün’lük dozla ardışık uygulanmasıdır. Randomize plasebo kontrollü çalışmalar kronik plak psoriazis tedavisinde asitretinin tek başına etkili olabileceğini göstermiştir. Asitretin plak psoriaziste özellikle kalın plakların varlığında PUVA veya DbUVB ile bir arada kullanılabilir. Aynı anda veya fototerapiden 2 hafta önce 0.3 mg/kg/gün ile tedaviye başlanır (122).

**Retinoidlerin Yan Etkileri:** Sistemik retinoidler, güçlü teratojen ilaçlardır. Fetal anormallikler kardiyovasküler malformasyonlar, fasyal dismorf, meningoemiyelose, meningoensefalose, kemik malformasyonları, yarı damak şeklinde görülebilir. Doğurganlık çağındaki kadınlara doğum kontrol yöntemi uygulanarak, alkol kullanımı yasaklanarak ve kullanım bırakıldıktan sonraki 3 yıl gebelik önlenerek verilebilir(123).

Serum kolesterol ve trigiliserit yüksekliği görülebilir. Retinoid tedavisi boyunca karaciğer fonksiyonları monitorize edilmelidir. Tedavi alan hastaların %1.5'inde toksik hepatit görüldüğü rapor edilmiştir (123). Uzamış retinoid tedavisi sırasında diffüz idiyoPATİK iskelet hiperostozise benzer n spinal ligamend kalsifikasyonu ve osteofit oluşunu gibi iskelet anormallikleri görülebilmektedir. Her ne kadar bu iskelet değişiklikleri çoğunlukla ağrısız olsa da uzun dönem tedavi planlanıyor ise periyodik spinal radyografik değerlendirmeler yapılmalıdır. Hastaların %25'inde eklem ve kas ağrıları görülebilmektedir. En sık görülen yan etkileri, doz bağımlı olan keilitis ve mukozalarda kurumadır. Paronişi, avuç içi ve ayak tabanı derisinde incelme sık görülen yan etkilerdendir. Alopesi, nispeten sık görülen yan etkilerdendir. Asitretin tedavisi sırasında psödotümör serebri benzeri semptomlara rastlanabilir. Retinoidlerin tetrasiklinlerle birlikte kullanıldığında bu yan etki riski artmaktadır. Asitretin kullanımıyla bağlantısı tam olarak açıklanamamakla birlikte depresyon ve intihar girişiminde artış olduğuna dair bulgular mevcuttur (124).

#### **g. Siklosporin:**

Siklosporin Trichoderma polysporum ve Cyclindra carponlucidum isimli mantarlardan izole edilmiştir (125). FDA tarafından psoriaziste kullanımı 1997'de onaylanmıştır (126). Siklosporin bir n ilaçtır.

Siklosporin en belirgin olarak IL-2 olmak üzere bazı sitokin genlerinin transkripsiyonunu regüle eden, T hücrelerindeki transkripsiyon faktörünü (aktif T hücrelerinin nükleer faktörü) azaltır (126, 127). IL-2 psoriazisi de içeren çok sayıda immünolojik süreçte T hücreleri için major aktivasyon faktörü olarak görev alır. IL-2 üretiminin inhibisyonu; yardımcı T hücrelerinin, düzenleyici T hücrelerinin, doğal öldürücü hücrelerin ve monositlerin aktivasyonunu bloke eder. Siklosporin ayrıca mast hücrelerinden histamin salınımını engeller ve çeşitli adhezyon moleküllerini düzenler, ek olarak T hücre stimülasyonunda ana rol oynayan Langerhans hücreleri ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerin etkisini inhibe eder. Psoriatik lezyonlardaki dermal kapiller endotelyum üzerinde bulunan sellüler adhezyon moleküllerinin azalmış ekspresyonu T hücreleri ve nötrofiller tarafından gerçekleşen hücre sel infiltrasyonu azaltır (128). şu ana kadar siklosporinin keratinositler üzerinde direkt antiproliferatif etkisini gösteren bir kanıt mevcut değildir (129).

Siklosporin psoriazisde 4 şekilde kullanılabilir: İntermittant kısa dönem tedavi, devamlı uzun dönem tedavi, kriz müdahalesi, kombinasyon-ardışık-rotasyonel tedavi. Birçok hasta intermittant kısa dönem ( $\leq 12$  hafta ) tedaviyle etkin bir şekilde tedavi edilmektedir (130).

Genel olarak, siklosporin, psoriazis tedavisinde güçlü etkili bir tedavidir. Kronik plak, palmoplantar püstülozis ve püstüler psoriazis tedavisinde etkili biçimde kullanılabilirler (131). Günümüzde siklosporin çoğunlukla kısa dönem aralıklı tedavilerde kullanılmaktadır. Böylece kümülatif doz-kaynaklı organ toksisitesi sınırlandırılmaktadır. Siklosporine bağımlı olan fakat düşük dozları tolere edebilen hastalarda, düşük dozda metotreksat kombinasyonun, özellikle eşzamanlı psoriatik artrit hastalarında, etkili olduğu ile ilgili bulgular bulunmaktadır (132). Mikofenolat mofetil de ayrıca uzun süreli tedavilerde, “siklosporin-ayırıcı” ajan olarak kullanılabilir (133).

T-hücre hedefli biyolojik tedaviler olan alefasept ve efalizumabın etkilerinin kısa süreli siklosporin tedavisinin ardından kullanıldıklarında arttığı gösterilmiştir (134).

#### **Siklosporinin Yan Etkileri:**

Yan etkileri doza ve kullanım süresine bağımlıdır. İlacı kestikten sonra genellikle düzelen böbrek fonksiyon bozukluğu olabilir. Ayrıca hipertansiyon, serum kolesterol ve trigliseridlerinde yükselme, hipertrikoz, dişeti hiperplazisi, tremor ve yorgunluk oluşabilir. Siklosporin tedavisi sırasında azalmış böbrek fonksiyonunu tespit edebilmek için kan basıncı ve serum kreatinin takipleri yapılmalıdır. Yapılan çalışmalarda uzun süreli kullanım sonrasında renal interstisyel fibrozis, tübüler atrofi, arteriolar hyalinöz gibi anormallikler bildirilmiştir.(130) 2004 yılında yayınlanan son siklosporin tedavi yönergesinde ilacın 2 yıldan uzun süre kullanımı önerilmemektedir. Özellikle fototerapi hikayesi olan hastalarda uzun dönem siklosporin kullanımı sonucunda deri kanseri oluşma riskinin arttığı belirtilmektedir ve bu nedenle iki tedavi yönteminin birlikte kullanılması önerilmemektedir.(134) Uzun dönem kullanıma bağlı yan etkileri önlemek bakımından topikal tedavilerle birlikte bir yıl süresince kısa süreli aralıklı siklosporin kullanımının tedavide etkili olduğu bildirilmiştir.(134)

#### **h. İkinci Seçenek Sistemik Ajanlar:**

Psoriasis ve psoriatik artritte daha az sıklıkta kullanılan sistemik ajanlar; hidroksikarbamid, mikofenolat mofetil, 6-thioguanin, sulfosalazin, fumarik asit esterleri, azotiopürin, leflunamiddir. Bu ilaçların faydasını kanıtlayan çok az randomize kontrollü klinik çalışma mevcuttur (135).

#### **i. Biyolojikler:**

Son yıllarda, psoriasis tedavisinde geleneksel ajanlardan farklı olarak çok daha özgün, T hücresi ve inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu inhibe eden, patojenik T hücrelerinin azalmasını sağlayan, immün yanıtı baskılayıcı yöne kaydıran ajanlar olan biyolojikler kullanılmaya başlanmıştır. Tüm biyolojik ajanların özgül hedefleri vardır, bu nedenle geleneksel ajanlardan farklı olarak organ toksisiteleri yok veya çok azdır (56). Psoriasis için 3 tip biyolojik geliştirilmiştir (57):

1. Rekombinan insan sitokinleri
2. Füzyon proteinleri
3. Kimerik veya humanize olabilen monoklonal antikorlar

#### ***T hücre üzerinden etkiyen ajanlar:***

##### **Alefacept:**

Alefacept insan LFA-3 (CD 58)' ünün ekstraselüler kısmı ile insan IgG'sinin Fc kısmının birleştirilmesi ile oluşan füzyon proteinidir. T hücrelerindeki CD2'ye bağlanarak LFA-3 ile CD2 etkileşimini bloke eder. Böylelikle T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu inhibe olur. Ayrıca NK hücreler ve makrofajlardaki FcγRIII IgG reseptörleriyle etkileşime girerek T hücre apoptozisine neden olur (58). 15 mg IM veya 7.5 mg IV dozda haftada 1 kez olmak üzere 12 hafta süreyle uygulanır. Kronik plak tip psoriasisli 507 hastanın katıldığı bir çalışmada hastalar 3 gruba ayrılarak plasebo veya haftada 10 mg ve 15 mg olacak şekilde 12 hafta süreyle alefacept IM uygulanmıştır. 15 mg alan grupta son dozdan 2 hafta sonra hastaların %33'ünde PASI skorunda %75 azalma gözlenirken, %71 hastada PASI skorunda %50'lik azalma 12 hafta süresince korunmuştur.(136)

**Efalizumab:**

Efalizumab (Raptiva) humanize IgG1 monoklonal antikorudur olup T hücre yüzeyinde bulunan CD11a molekülüne bağlanarak onu bloke eder(57). Haftalık subkutan enjeksiyon şeklinde 0.7 mg/kg ilk dozuyla başlanıp, 1 mg/kg doz ile devam edilir. Maksimum cevap (%47 PASI 75), çoğunlukla tedavinin 24. haftasında elde edilir (84). En sık görülen kısa dönem yan etkisi ilk 2 haftada ortaya çıkan grip benzeri sendromdur. Nadiren trombositopeni ve hemolitik anemiye yol açabilmesidir (135). Dünyada Raptiva kullanan 3 hastada PML (Progresif Multifokal Lökensefalopati) gelişmiştir ve bu vakalar ölüm ile sonuçlanmıştır. Bunu üzerine T.C Sağlık Bakanlığı ilaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından 20.02.2009 itibariyle Raptiva'nın ruhsatı Türkiye'de askıya alınmıştır.

***TNF- $\alpha$  inhibitörleri:*****Etanercept:**

Etanercept TNF- $\alpha$  reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı domainleri olan p75 subüniti ile ona bağlı insan IgG1 Fc parçasını içeren çözünür füzyon proteinidir. İki serbest TNF- $\alpha$  molekülünü bağlayabilir, epidermal kalınlaşmayı ve psoriatik derideki dendritik hücreleri azaltır (137). Etanerceptin ayrıca psoriasis hastalarında halsizliği ve depresyon semptomlarını azalttığı gösterilmiştir (138). Psoriasis tedavisinde, haftada iki kez 50mg, subkutan yolla uygulanır. İlk 3 ayın sonunda haftada iki kez 25 mg'a düşülmesi önerilmektedir. Tedavi kesildikten sonra uzun süreli remisyon sıklıkla elde edilemez. Bu nedenle yanıt elde edildikten sonra doz aralıkları açılarak tedavi sürdürülebilir. Bir başka uygulama tarzı ise 12–24 hafta arasında kullanmak ve sonra bırakmaktır. Nüks oluştuğunda tedaviye yeniden başlanabilir. Bu şekilde tekrarlayan kullanımında etkinin azalmadığı gösterilmiştir (139).

Tedavi öncesinde enfeksiyon odağı varsa öncelikle tedavi edilmeli ve mümkünse pnömokok aşısı yaptırılmalıdır. Bu önlem pnömoni riskini anlamlı biçimde azaltmaktadır (140). Tüberküloz açısından akciğer grafisi ve PPD yapılmalıdır. Ülkemizde erişkin nüfusun %30-50'sinde latent tüberküloz vardır. Biyolojik ajanların kullanımına bağlı tüberkülozun önlenmesi amacıyla, romatoloji ve göğüs hastalıkları uzmanları toplanmış ve bir kılavuz hazırlamışlardır (141). Bu kılavuza uyulması ile biyolojiklere bağlı tüberküloz olguları çok belirgin biçimde azalmıştır. Bu

kılavuza göre tüberküloz öyküsü yoksa akciğer grafisi normal ve PPD<5mm ise biyolojik başlanabilir. Aktif tüberküloz yok, akciğer grafisi normal ve PPD>5mm ise izoniazid başlanmalı ve dört hafta sonra biyolojik ajan verilmelidir. Aktif tüberküloz saptanırsa tüberküloz tedavi edilmeli ve çok önemli bir zorunluluk yoksa biyolojik ajan verilmemelidir (141).

### **İnfliximab:**

İnflksimab; mürin ve insan DNA sekanslarından elde edilen, değişken bölgesi fare kaynaklı ve sabit bölgesi insan kaynaklı kimerik monoklonal IgG1 antikorudur (137). Ayrıca aktive T hücrelerinin apopitosisini arttırdığı gösterilmiştir (142). Etanersept ile karşılaştırıldığında, infliximabın çok daha stabil kompleks oluşturduğu gösterilmiştir ki bu infliksimabın hızlı klinik cevabını açıklayabilmektedir (143). İnfliximabın TNF- $\alpha$ 'yı supresyon etkisi ayrıca keratinositleri ve endotelial hücreleri de etkiler. Bir çalışmada keratinosit farklılaşmasının göstergesi olan ve psoriatik lezyonda hiperplastik epidermiste saptanan K16 ekspresyonunu normal düzeylere getirdiği gösterilmiştir. Psoriazisin sistemik tedavisinde en etkili ve en hızla etki gösteren ajandır. 5 mg/kg dozda yavaş infüzyon tarzında kullanılır (144). İlk infüzyonundan sonra 2. 6. haftalarda ve daha sonra her iki ayda bir tedavi uygulanır. Bu kullanımla olguların %82-88'inde 10. haftada PASI-75 yanıtı elde edilmektedir (145). Yanıtın ortaya çıkışı çok süratlidir ve 2. haftada olguların 1/3'ünde en az %50 iyileşme olmaktadır. Altı aylık izlemde iyileşenlerin %55'inde iyiliğin korunduğu görülmüştür. Ancak tedavi bırakılınca oluşan nükslerde tedaviye tekrar başlandığında başarı azalmaktadır. Bu nedenle remisyon sonrasında 3 mg/kg'lık dozlarla idame daha akılcı bir yöntemdir (139).

### **Adalimumab:**

İlk tam insan anti-TNF  $\alpha$  monoklonal IgG1 antikorudur. (137). İnfliximab gibi hem çözünür hem de transmembran TNF  $\alpha$ 'yı baskılar. (146). Ek olarak adalimumab epidermal Langerhans hücrelerinin psoriatik plaklarda sayısını artırır. Bu bulgular, sadece Langerhans hücrelerinin antiinflamatuvar role sahip olabileceğini değil, aynı zamanda TNF- $\alpha$  inhibisyonunun da Langerhans hücrelerinin epidermise göçünü yeniden yapılandırabildiğini gösterir (147). Psoriazisde adalimumab 40 mg 2 haftada bir 3-5 dakikada subkutan olarak enjekte edilir (148). Yan etkileri; enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, pozitif antinükleer antikor (ANA) ve hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Parestezi, düşük ayak ve optik nöriti içeren demiyelinizan olaylar adalimumab (149) ve

diğer TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile ilişkilendirilmiş nörolojik semptomlar görülebilir. Adalimumab ile ilişkilendirilmiş artmış T lenfoma riski olan yayınlara rağmen, FDA adalimumabı da içeren TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin lenfoma gelişimini artırmadığını saptamıştır (150).

Henüz psoriasis tedavisinde onay almamış çalışma aşamasında olan başka biyolojik ajanlar da vardır. Bunlar: Anti-CD4 antikoru (Orthoclone), IDEC-114, MEDI-507 (Siplizumab), Tenovil, Oprelvekin, Daclizumab, Basiliximab, CTLA4Ig/Abatacept ve Denileukin diftotox olarak sıralanabilir (151).

### **Kombinasyon ve rotasyonel tedaviler:**

Monoterapi etkisiz olduğunda veya toksisiteye yol açtığında birkaç ajan kombine olarak kullanılabilir. Kombine tedaviyle daha hızlı cevap alınıp yan etkiler azaltılabilir. Topikal kortikosteroidlerin PUVA ile kombinasyonu iyileşme ve remisyon süresini kısaltmaktadır (88).

Retinoidlerin UVB veya PUVA ile kombinasyonu oldukça etkilidir. Retinoidler, siklosporin dahil olmak üzere diğer psoriasis tedavileri ile kombine kullanılabilirler (82). Metotreksat ve fototerapi kombinasyonu skuamöz hücreli karsinom riskini arttırdığı için rutinde tercih edilmez. Siklosporin ve fototerapi kombinasyonu kanser riskini artırması nedeniyle kontraendikedir (88).

Diğer bir tedavi modeli olan dönüşümlü tedavi ile toksik etkiler azaltılabilir. Yaygın psoriasisli ve metotreksata dirençli olgularda, siklosporin ve asitretinin ardışık olarak kullanımı etkin bir tedavi seçeneğidir (77). Yeni biyolojik tedavi ajanları da hem dönüşümlü hem de kombinasyon tedavilerinde kullanılabilirler (88).

### **3. HASTALAR( GEREÇ) ve YÖNTEM**

#### **3.1. HASTA VE KONTROL GRUPLARI**

Çalışmaya; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran, klinik olarak Plak Tip Psoriasis tanısı konulan ve çalışmamızdan bağımsız bir şekilde asitretin tedavisi planlanan toplam 40 hasta alındı. Çalışma 22 hasta ile sonlandırıldı. Çalışma tek merkezli ve prospektif olarak yürütüldü.

Kontrol grubuna ise kendisinde ve ailesinde psoriasis bulunmayan ve sistemik hastalık öyküsü olmayan, yaş ve cinsiyet açısından çalışma grubu ile uyumlu sağlıklı 21 gönüllü dahil edildi.

#### **3.2. ÇALIŞMAYA KABUL EDİLME KRİTERLERİ:**

- 18-55 yaş aralığında olması.
- Asitretin tedavisi alma kriterlerini taşıması:
  1. Daha önce asitretin tedavisi almamış olması.
  2. Asitretin tedavisine engel teşkil edebilecek klinik ve laboratuvar bulgularının olmaması.
  3. Topikal tedaviye dirençli olması.
  4. Onsekiz yaş üstü doğurganlık çağındaki olan bayan hastalarda hamilelik şüphesinin olmaması, asitretin tedavisi verilecek doğurganlık çağındaki bayan hastaların tedaviyi alırken ve tedavi sonlandırıldıktan sonraki 3 yıl süresince hamilelik planlamıyor olması.

- Klinik olarak aktif ancak stabil plak psoriazisi olması.
- Hastanın bilgilendirme formunu okuyup çalışmaya katılmayı kabul etmesi ve “Hasta Onam Formu”nu imzalaması.

### **3.3. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKILMA KRİTERLERİ:**

- Palmopantar psoriazis, püstüler psoriazis, eritrodermik psoriazis klinik alt tiplerine sahip olanlar
- Son 12 hafta içinde sistemik psoriazis tedavisi veya fototerapi almış olanlar
- Çalışma sırasında tedavi altındayken psoriazis lezyonlarında artış olanlar
- Kronik hastalığı ve enfeksiyonu olanlar
- Otoimmün hastalık ve malignitesi olanlar

### **3.4. TEDAVİ ŞEKLİ VE TAKİP**

Çalışma prospektif olarak; 12 haftalık takip süresi olan bir klinik çalışma şeklinde yürütüldü. Çalışmadan bağımsız olarak klinikte sistemik ve dermatolojik muayeneleri yapıp asitretin tedavisi planlanan 40 plak psoriazisli hasta araştırmacı tarafından çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 10’unun tedavisi gelişen yan etkilerden(mukokutanöz yan etkiler) dolayı hasta isteği ile sonlandırıldı. Hastalardan 7 tanesi kontrollerine gelmediği için takipten çıkarıldı. Bir hastada tedavimizden bağımsız olarak pulmoner emboli gelişti ve hasta çalışmadan çıkartıldı.

Çalışmaya 18-55 yaş aralığında, başka sistemik hastalığı olmayan 22 erişkin hasta ile devam edildi. Tedavi öncesinde her hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalığının süresi, hastanın boyu, kilosu, ailede psoriazis öyküsü varlığı sorgulanarak önceden hazırlanmış formlara kaydedildi. Hastalar bilgilendirildi ve Hasta Onam Formu imzalatıldı.

Hastalara 12 hafta süreyle asitretin (25 mg /gün) tedavisi verildi. Hastalık aktivitesini belirlemek amacıyla hastaların PASI skorları tedavi öncesi ve 12 haftalık takip süresi sonrasında aynı araştırmacı tarafından hesaplandı. Hastalardan tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeylerini belirlemek amacıyla iki kez periferik venöz kan örneği alındı. PASI skorlaması için vücut; baş, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremiteler olmak üzere 4 ana bölgeye ayrıldı. Dört bölgenin her biri için ayrı ayrı olmak üzere, psoriazisten etkilenen alan yüzdesi “el” metoduyla belirlendi:

Bir avuç içinin baş bölgesinde yaklaşık %10'a, üst ekstremitelerde yaklaşık %5'e, gövdede %3.3'e, alt ekstremitelerde ise yaklaşık %2.5'e tekabül ettiği kabul edildi. Her bölge için eritem, indürasyon ve deskuamasyon 0–4 arasında bir aralıkta değerlendirildi.

Eritem için 0: yok, 1: açık kırmızı, 2: kırmızı, 3: koyu kırmızı, 4: çok koyu kırmızı; indürasyon için 0: yok, 1: hafif ancak belirli elevasyon, düzensiz sınırlı olabilir, 2: orta derecede elevasyon, 3: belirgin elevasyon, keskin sınırlı, 4: çok belirgin elevasyon, keskin sınırlı; deskuamasyon için 0: yok, 1: lezyonun bir kısmını kaplayan hafif skuamalar, 2: lezyonun büyük bir kısmını kaplayan hafiften kabaya skuamalar, 3: lezyonun büyük bir kısmını kaplayan kaba kalın skuamalar, 4: lezyonun tamamını kaplayan çok kalın, çok kaba skuamalar olarak değerlendirme ve hesaplamalar yapıldı (153-156). PASI skoru "PASI skormetre" ile hesaplandı.

### **3.5. GEREÇ**

#### **3.5.1. Demirbaş Malzemeler**

##### **Aletler / Markası**

Buzdolabı / Arçelik

Derin Dondurucu (-20°C) / Beko

Derin Dondurucu (-80°C) / Sanyo

Distile Su Cihazı / Millipore

Laminar Air Flow Kabin / Heraus

Mikrosantrifüj / Heraus

Otoklav / Aesculap

Otomatik Mikropipetler / Eppendorf Gilson

Real Time PZR Cihazı / Corbett (Qiagen)

Soğutmalı Santrifüj / Sigma

Thermocycler / Perkin Elmer 9700

DNA-RNA İzolasyon Cihazı / Magna Pure LC

Vorteks / MS1

Minishaker / IKA®

### **3.6. KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI**

Psoriasis hastalarından tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere 2 kez EDTA'lı tüpe 8 ml venöz kan örneği alındı. Kontrol grubundan bir defaya mahsus EDTA'lı tüpe 8 ml venöz kan örneği alındı.

### **3.7. EXPRESYON ANALİZİ**

Psoriasis hastalarından ve kontrol grubundan toplanan periferik kan örneklerinden ilk olarak RNA izolasyonları yapıldı.

#### **3.7.1.RNA İzolasyonu**

1. Alınan 6ml EDTA'lı periferik kan örneklerinden her bir hasta için 2 adet 15 ml'lik falkon tüp içerisine 3'er ml kan örnekleri sonra üzerine kan miktarının 3 katı kadar Red Cell Lysis (155mM Amonyum Klorid, 10mM Potasyum Bikarbonat, 1mM EDTA) solüsyonu eklendi.
2. +4°C'de 20 dk bekledikten sonra 2000rpm'de 10dk santrifüj edildi.
3. Süpernatant atıldı. Pellet (lökositler) üzerine 3ml red cell lysis solüsyonu eklenerek 10dk +4C'de bekletildi.
4. 2000rpm'de 10dk santrifüj edilerek süpernatant atıldı.
5. Pellet üzerine 500 µl RLT Buffer eklenerek 2ml'lik enjektörle 8-10 kez resüspanse edildi ve 2ml'lik ependorf tüpe alındı.
6. Qiagen Mini kit ile RNA izolasyonu yapıldı.
7. RNA örnekleri nanodropta cihazında ölçüldü.
8. RNA'ların konsantrasyonu yaklaşık 1000 ng olacak şekilde dilüe edildi, çalışılincaya kadar -80°C derin dondurucuda saklandı.

#### **3.7.2.cDNA Sentezi**

Her bir RNA örneğinden aşağıdaki basamaklar izlenerek cDNA izolasyonu yapıldı.

##### **A: Anneling (yapışma) basamağı**

1. Her bir RNA örneği için 0,2'lik PZR tüplerine aşağıdaki şekilde reaksiyon karışımı hazırlandı.

Tablo 3.1. RNA Örneği İçin Reaksiyon Karışımı

|                             |                  |
|-----------------------------|------------------|
| Miks içeriği                | 1 reaksiyon için |
| RNA örneği (1µg)            | Xµl              |
| RT primer (Random Hekzamer) | 1µl              |
| RNase/DNase free water      | Yµl              |
| Final hacim                 | 10µl             |

2. Hazırlanan reaksiyon karışımı 65°C’de 5dk inkübe edildi.
3. İnkübasyon sonrası tüpler hemen buz üzerine alınıp hızlı şekilde soğuması sağlandı.

**B: Extension (uzama) basamağı**

1. Her bir Revers Transkriptaz ( RT) reaksiyonu için 10µl aşağıdaki protokole uygun bir karışım hazırlandı.

Tablo 3.2. Revers Transkriptaz Reaksiyonu İçin Karışım

|                        |                  |
|------------------------|------------------|
| Miks içeriği           | 1 reaksiyon için |
| qStript 10x buffer     | 2 µl             |
| dNTP miks (10mM)       | 1 µl             |
| DTT 100Mm              | 2 µl             |
| RNase/DNase free water | 4 µl             |
| qScript enzim          | 1 µl             |
| Final hacim            | 10 µl            |

2. Buz üzerindeki örneklerin her birine 10 µl bu karışımdan eklendi.

3. Tüpler hafifce vortekslendikten sonra 55°C’de 20dk inkübe edildi. Daha sonra cDNA’lar -20°C derin dondurucuda muhafaza edildi.

### 3.7.3. Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Elde edilen hasta ve kontrol cDNA’ları, TNF  $\alpha$  ve Beta Aktin mRNA (Housekeeping Gen) dizisine spesifik FAM ile işaretli primer/problar ile 20  $\mu$ l reaksiyon hacminde 0.2ml PZR tüplerinin içinde amplifiye edildi. Amplifikasyon için Primer Design marka primer/prob kiti kullanıldı. Genlerin mRNA kopya sayılarının belirlenmesinde her bir gen için 100.000, 10.000, 1.000 ve 100 kopya içeren pozitif kontroller (standartlar) kullanıldı. Amplifikasyonlar Real-Time-PZR cihazı olan Corbett cihazında gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan bütün örnekler standartlar ve Beta Aktin ile birlikte duplike olarak çalışıldı.

#### 3.7.3.1.Real-Time PZR Reaksiyon Protokolü

Aşağıdaki tabloya göre her bir gen için ayrı ayrı primer/prob kullanılmak üzere qPZR karışımı hazırlandı.

Tablo 3.3. Primer/prob Reaksiyonu İçin qPZR Karışımı

| Malzeme             | 1 reaksiyon |
|---------------------|-------------|
| Primer prob miks    | 1 $\mu$ l   |
| 2X qPZR master miks | 10 $\mu$ l  |
| Distile su          | 4 $\mu$ l   |
| Son hacim           | 15 $\mu$ l  |

Hazırlanan karışım soğuk blok üzerinde PZR tüplerine dağıtıldıktan sonra her bir tüpe 5  $\mu$ l cDNA örneği ilave edildi ve aşağıdaki programa göre Corbett Real-Time PZR cihazında Real Time PZR gerçekleştirildi.

Tablo 3.4. Corbett Real-Time PZR Cihazında Real Time PZR İşlemi

| <b>1 siklus</b>   | <b>Süre</b> | <b>Sıcaklık</b> |
|-------------------|-------------|-----------------|
| Enzim aktivasyonu | 10 dk       | 95°C            |
| <b>50 siklus</b>  |             |                 |
| Denatürasyon      | 15sn        | 95°C            |
| Veri toplama      | 30sn        | 50°C            |
| Extension (uzama) | 15sn        | 72°C            |

Sonuçlar Corbett Software ile kantitasyon analizi yapılarak değerlendirildi.

### **3.8. ETİK KURULU İZNİ:**

“Psoriasisli hastaların kanlarında TNF-  $\alpha$  gen ekspresyonunun araştırılması ve klinik iyileşme ve şiddet ile ilişkisi” başlıklı bu tez çalışması Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca kabul edildi ve Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından (Proje numarası TSU-11-3594 ve Etik Kurul OnayNumarası 2011/166) desteklendi.

### **3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER:**

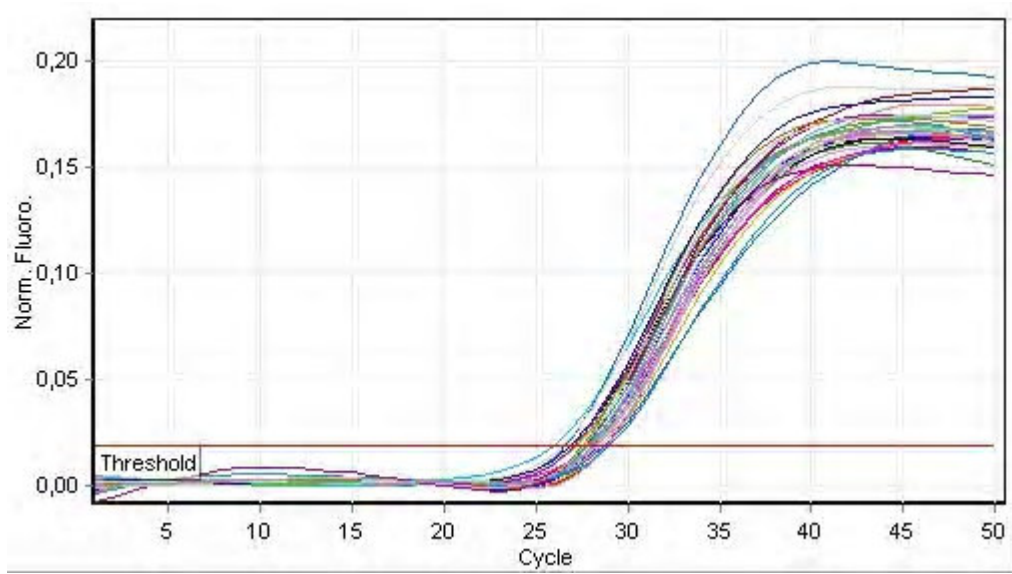
Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeylerine log2 dönüşümü uygulanarak normalleştirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar bağımsız iki örneklem t testi ile, tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalar bağımlı iki örneklem t testi ile değerlendirildi. Değişkenler arası ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Verilerin analizinde IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) v 20.0 for Windows paket programı kullanıldı.  $p<0.05$  anlamlılık düzeyi kabul edildi.

## 4. BULGULAR

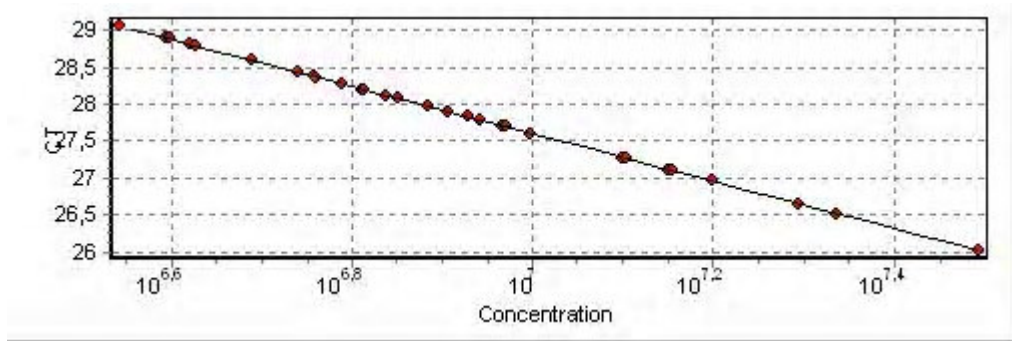
Çalışmaya 22 kronik plak psoriasis hastası dahil edilmiştir. Bu hastaların 17'si (%77,3) erkek hasta, 5'i (%22,7) kadın idi. Kontrol grubu ise 14 (%66,6) sağlıklı erkek ve 7 (%33,3) sağlıklı kadın olmak üzere toplam 21 kişiden oluşmaktaydı. Hasta ve sağlıklı kontrollerin yaş ortalamaları sırası ile  $35,9 \pm 11,27$  ve  $39,72 \pm 12,67$  idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Hasta grubunun VKİ ortalaması  $27,72 \pm 4,28$ , kontrol grubunun VKİ ortalaması  $26,48 \pm 3,18$  olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında VKİ açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hastaların 6 'sında (%27,3) aile öyküsü mevcuttu. Hastalık süresi 2 ay ile 25 yıl arasında değişmekte idi ve ortalama değer 48 aydı. Hastaların hesaplanan NAPSİ (Nail Psoriasis Severity Index) değerleri 0 ile 40 arasında değişmekte idi. Tedavi öncesi ve sonrası NAPSİ değerlerinde değişiklik tespit edilememiştir.

Bir hastanın verileri uç değerde olduğu için istatistiksel olarak normalleştirme yapıldı ancak düzelme olmayınca bu hastanın verileri değerlendirme sırasında göz ardı edildi.

Hastaların ve kontrol grubunun TNF-  $\alpha$  geni ekspresyonu RNA örneklerinden Real Time PCR yöntemi ile çalışıldı.

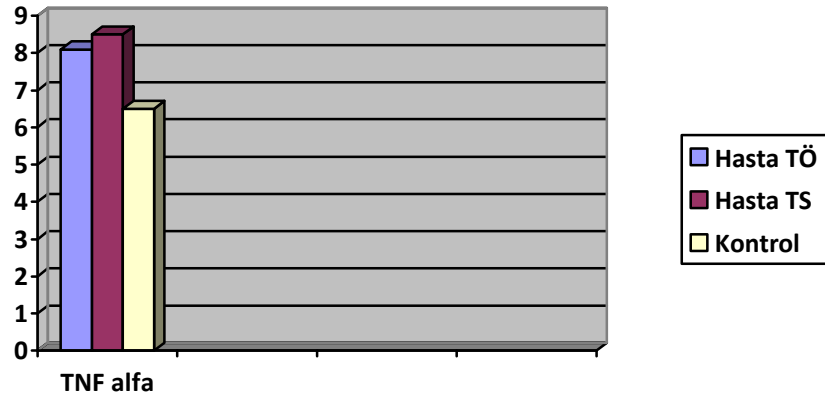


**Grafik 1.** TNF-  $\alpha$  geni ekspresyonu Real Time PCR görüntüsü



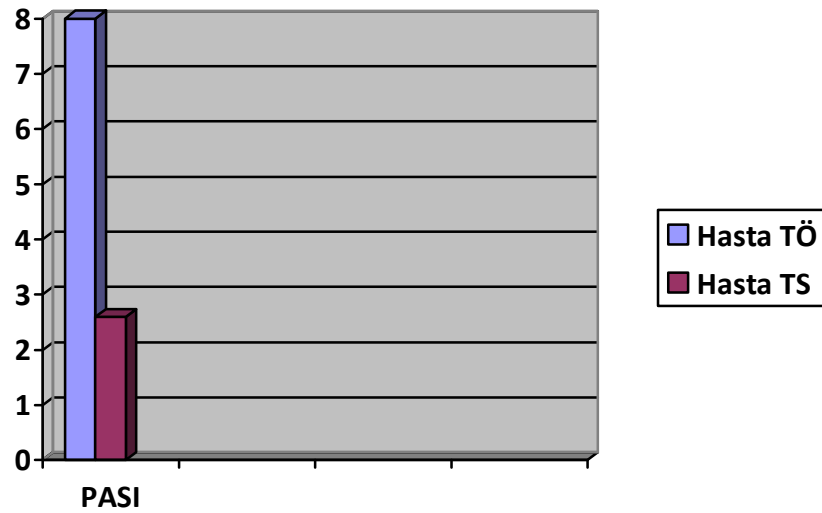
**Grafik 2.** TNF-  $\alpha$  geni ekspresyon verimliliği

Hasta grubunda ortalama tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; TÖ:  $8,14 \pm 1,37$ , TS:  $8,50 \pm 1,02$   $p>0.005$ ). Kontrol grubundaki 21 gönüllünün TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeylerinin ortalama değeri  $6,57 \pm 0,94$  olarak ölçüldü. Hasta grubunun TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon değerleri (TÖ,TS) kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ).



**Grafik 3.** Hasta (TÖ ve TS ) ve kontrol grubunun serum TNF  $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeylerinin ortalamalarının karşılaştırılması

22 hastanın tedavi öncesinde ve sonrasında PASI değerleri ölçüldü. Tedavi öncesi ortalama PASI değeri  $8,05 \pm 2,62$ , tedavi sonrasında ortalama değeri  $2,60 \pm 1,70$  olarak tespit edilmiştir. Tedavi sonrası PASI değerleri tedavi öncesi PASI değerlerinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

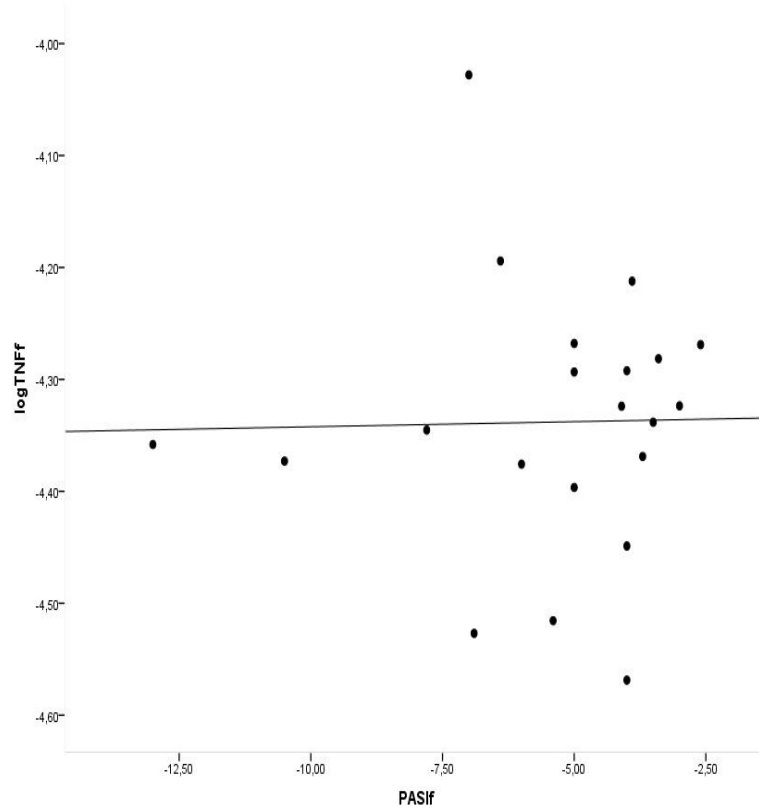


**Grafik 4.** Hasta Grubunun TÖ ve TS PASI değerleri ortalamalarının karşılaştırılması

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve ortalama serum TNF  $\alpha$  mRNA ekspresyon değerleri

|              | n  | Yaş (yıl) | Hastalık süresi (yıl) | PASI | TNF- $\alpha$ mRNA ekspresyon |
|--------------|----|-----------|-----------------------|------|-------------------------------|
| Psoriasis TÖ | 22 | 35        | 4                     | 8,05 | 8,14                          |
| Psoriasis TS | 22 | 35        | 4                     | 2,60 | 8,50                          |
| Kontrol      | 21 | 39        |                       |      | 6,57                          |

PASI değişimi ile TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon seviyesi değişimi karşılaştırıldığında aralarında anlamlı korelasyon tespit edilememiştir ( $p>0.05$ ).



**Grafik 5.** PASI değişimi ve TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon değeri değişimi arasındaki ilişki  
Hastalığın süresi ile TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı ( $p>0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Psoriasis eski çağlardan günümüze tüm toplumlarda sık görülmesine rağmen halen etyoloji ve patogenezi yoğun bir şekilde araştırılan bir hastalıktır. Psoriasis ülseratif kolit, Crohn hastalığı, romatoid artrit, ankilozan spondilit, Behçet hastalığına benzer şekilde inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir (157).

Psoriasis patogeneziye yönelik yapılan çalışmalarda çeşitli antijenik uyarılara karşı artmış Th1 hücre cevabına bağlı olarak tip 1 proinflamatuvar sitokinlerin psoriatik lezyonlarda ve serumda arttığı gösterilmiştir. TNF- $\alpha$ , psoriasis patogeneziinde anahtar rol oynayan bir sitokin olup, E-selektin, P selektin, ICAM ve VCAM gibi adhezyon moleküllerinin, çeşitli büyüme faktörlerinin ve IL-8'in salınımını arttırarak inflamatuvar cevabın başlamasında ve keratinosit proliferasyonunun indüklenmesinde oldukça önemli rol oynamaktadır (159).

Bu çalışmada kronik plak tip psoriasis hastalarında TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeyleri araştırılmış ve 25 mg/gün asitretin ile 12 haftalık tedavi sonrası değişimi ve PASI skorlarındaki değişim ile olan korelasyonları araştırılmıştır. Çalışmamızda TNF- $\alpha$  nın psoriasis patogeneziindeki önemini vurgulamak ve asitretinin TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeyine etkisi araştırılarak etki mekanizmasını aydınlatmak amaçlanmıştır.

Literatürde psoriasisli hastalarda serum ve dokuda TNF- $\alpha$  düzeylerini araştıran ve hastalık şiddeti ile korelasyonunu irdeleyen çalışmalar bulunmakla birlikte psoriasisde TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeyini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Serum ve

dokuda TNF- $\alpha$  düzeyi araştıran ve hastalık şiddeti ile korelasyonunu araştıran çalışmalarda da çelişkili sonuçlar bulunmuştur (158-164).

Psoriasis hastalarının lezyonlu ve lezyonsuz bölgelerinden alınan biyopsilerin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada psoriatik lezyonlarda Th 1 sitokinlerinden olan IL-2, INF- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$ 'nın artış gösterdiği bildirilmiştir (170). Kırk beş psoriatik hastanın serum IL-2, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$  değerlerinin sağlıklı katılımcılardan oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada psoriasis hastalarının serum sitokin düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik olduğu gösterilmiştir (171).

Mussi ve ark. plak psoriasisli hastalarda serum TNF- $\alpha$  düzeylerini hastalık şiddeti ile korele olarak daha yüksek düzeylerde saptamışlar ve etkili tedavi sonrasında anlamlı şekilde azaldığını rapor etmişlerdir. Yazarlar psoriazise özgül olmasa da hastalık şiddeti ile paralel olan bu değerlerin özellikle tedavi etkinliğini belirlemede yararlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (160).

Ragab ve ark. TNF- $\alpha$  düzeylerini psoriasisli hastalarda daha yüksek olarak bulmuşlar ve şiddetli psoriasisde bu yüksekliğin hafif psoriasisle kıyasla daha anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir(163). Chodorowska orta şiddetli psoriasisli olan hastalarda serum TNF- $\alpha$  düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuş ancak PASI skoruyla korelasyon saptamamıştır(164). Borska ve ark. ise psoriasisli hastalar ve kontrol grubu arasında TNF- $\alpha$  düzeyleri açısından anlamlı fark saptamamıştır(159). Tigalnova ve ark tarafından yürütülen bir diğer çalışmada da TNF- $\alpha$  düzeyleri psoriasis ve kontrol grubunda farklı bulunmamış ve hastalık aktivitesi ile ilişkisiz olduğu bildirilmiştir(172).

Ülkemizden yapılan çalışmalarda da çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Bozkurt ve ark.(161) ve Gönül ve ark.(162) serum TNF- $\alpha$  düzeylerini psoriasisli hastalarda kontrole kıyasla daha yüksek bulmuşlar ve bu değerlerin PASI ile korele olduğunu tespit etmişlerdir. Ceyhan ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmaya göre ise psoriasisli hasta grubunda serum TNF- $\alpha$  düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ancak serum TNF- $\alpha$  düzeyleri ve PASI arasında anlamlı korelasyon saptanamamıştır (173). Arıcan ve ark. Psoriasisli hastalarda hastalık şiddetini belirlemede PASI değeri yerine kullanılabilecek basit bir laboratuvar tetkiki bulmak

amacıyla psoriasis patogenezinde rol alan çeşitli sitokinlerin seviyesini ve bu sitokinlerin hastalık şiddeti ile olan ilişkisini araştırmışlardır. Serum TNF- $\alpha$  seviyeleri psoriasis hastalarında yüksek bulmuşlar, fakat TNF- $\alpha$  seviyeleri ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (158). Benzer şekilde Yıldırım ve ark.'nın yaptığı çalışmada da psoriasis hastalarında TNF- $\alpha$  değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ancak PASI ile TNF- $\alpha$  seviyeleri arasında korelasyon saptanmamıştır (174).

Çalışmaların hemen hepsinde psoriasisli hastalarda serum ve doku TNF- $\alpha$  düzeyleri yüksek bulunmuş ancak PASI skoru ile korelasyon ise bazı çalışmalarda saptanmasına rağmen çalışmaların çoğunda bu korelasyon gösterilememiştir. TNF- $\alpha$  lezyonların oluşmasını sağlayan sitokinlerden biri olarak görünmektedir ancak oluşmuş lezyonların TNF- $\alpha$  düzeyini artırıcı bir etkisi henüz gösterilememiştir. Bu bulgu hastaların hepsinde TNF- $\alpha$ 'nın yüksek olmasına rağmen hastalığın şiddetini gösteren PASI skorları ile neden korele olmadığını açıklayabilir. TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeylerinin özellikle lezyonların oluşma sürecinin başlangıcında yükselmesi beklenir. Bir başka deyişle TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeyleri oluşacak lezyonların şiddeti için bir gösterge olabilir.

Asitretinin antipsoriatik etkisini; keratinosit proliferasyonunu baskılayarak, keratinosit diferasyonunu sağlayarak, vasküler endotelial büyüme faktörü yapımını baskılayarak (antianjiyogenik etki), polimorfonükleer lökositlerin kemotaktik yanıtı ve aktivasyonunu baskılayarak ve IL6 tarafından yönlendirilen Th17 hücrelerinin indüksiyonunu baskılayarak gösterdiği düşünülmektedir (165-168). Ciddi ve dirençli psoriasisde geleneksel tedavi yöntemleri arasında immünsupresyon yapmadığı iddia edilen tek ajan olarak geçer (170). Ancak yapılan çalışmalar sınırlı sayıda hasta ile yapılmıştır ve az sayıdadır, bu nedenle çıkan sonuçlar da çelişkilidir.

Yapılan bir çalışmada 4 aylık asitretin tedavisi öncesinde ve sonrasında alınan biyopsi örneklerinde, sitokeratine (sitokeratin 10, sitokeratin 16, sitokeratin 19 ve Ki67) ve CD1a'ya karşı oluşan immünohistokimyasal reaksiyonlar karşılaştırılmış. Tedavi sonu biyopsilerinde ilginç olarak Langerhans hücre sayısında anlamlı bir azalma olduğu tespit edilirken, asitretinin immünsüpressif etkili olabileceği ve mekanizmasına yönelik daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır (169).

Psoriaziste asitretinin düşük dozda da (25 mg/gün) etkili olduğu gösterilmiştir (169). Bizim çalışmamızda asitretin 25 mg/gün dozunda uygulandı. Tedavi sonrası PASI skorları tedavi öncesinden belirgin derecede düştü ve asitretinin bu dozda etkili olduğunu gördük. Ancak çalışmamızda 12 haftalık asitretin tedavisi ile TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeylerinde değişiklik olmadığını gördük . Bu nedenle asitretinin sitokin kaskadı üzerinden değil, keratinosit proliferasyonu üzerinden etki gösteren ve immünsüpresif etkileri daha az olduğu düşünülen bir ajandır.

Literatürü incelediğimizde yapılan tüm çalışmalarda TNF- $\alpha$  değerinin serumdan ve ELİSA yöntemi ile çalışıldığını gördük. Biz çalışmamızda Real Time PCR yöntemi ile TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeyini ölçtük, bu yöntem ELİSA yöntemine göre daha sensitif bir yöntemdir. Ayrıca literatürde asitretin tedavisi ile TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeyi değişimi üzerine yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışma bu yönleri ile ilk defa yapılmıştır.

Biz hastalarımızı ve kontrol grubunu seçerken yaş, cinsiyet ve VKİ açısından uyumlu olmasına, çalışmaya aldığımız katılımcıların ek sistemik hastalıklarının olmamasına dikkat ettik. Yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmesinin nedeni TNF- $\alpha$  düzeyini etkileyebilecek pek çok faktörün bulunması ile ilişkili olabilir. Hasta ve kontrol grubu seçilirken bu faktörlere dikkat edilmesi daha sağlıklı sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

Sonuç olarak psoriazis etyolojisi hala net olmayan ve küratif tedavisi bulunmayan kronik bir hastalıktır TNF- $\alpha$  düzeyi hastalık patogenezinde rol oynuyor görünmektedir. Ancak hastalık şiddeti ile korele değildir. Bununla birlikte tüm hastalarda yüksek bulunması tedavide önemli hedeflerden biri olduğunu göstermektedir. Ayrıca TNF- $\alpha$  mRNA proliferasyon başlangıç döneminde önemli rol oynadığı için prognostik bir gösterge olarak kullanılabilir. Yapılan tedaviler sonucu TNF- $\alpha$  düzeyi takibi tedavi başarısını yansıtabilir. Ancak asitretin tedavisi ile TNF- $\alpha$  düzeyi değişmiyor gibi görünmektedir.



## SONUÇLAR

1. Çalışmamızda 12 haftalık 25 mg/gün asitretin tedavisi sonucunda hastaların PASI değerlerinde ortalama %75 azalma gözlemlendi.
2. Tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.
3. Tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeyleri, kontrol grubu değerlerinden anlamlı olarak yüksekti.
4. Hasta grubunda tedavi ile PASI değerlerindeki değişim ve TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeyleri değişim arasında anlamlı korelasyon yoktu.
5. TNF- $\alpha$  'nın psoriasis patogenezinde önemli rol oynadığını destekler veriler elde ettik ancak, hastalık aktivitesini ve tedavi etkinliğini belirlemede yeterli bir belirteç olduğunu düşünmüyoruz.
6. Asitretin tedavisi ile PASI değerlerinde anlamlı düşüşe rağmen TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeylerinde değişim olmaması asitretinin sitokinler üzerinden etki etmediğini destekliyor.
7. Asitretin etki mekanizması ve psoriasis etyopatogenezinine yönelik daha geniş hasta serileri ile daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Christophers E, Mrowietz U: Psoriasis: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Altıncı baskı. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith AL, Katz IS, Fitzpatrick TB (eds), McGraw- Hill Inc, New York 2008:495-521.
2. Tüzün B, Tüzün Y: Psoriasis Dipnotları. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1998.
3. Christophers E, Mrowietz U: Psoriasis: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Yedinci baskı. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Mc Graw Hill Inc, New York 2008, S: 407-427
4. Günes AT, Altın D. Psöriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri JInt Med Sci 13: 1-4, 2005
5. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: Dermatology. İkinci baskı. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000, S: 585-610
6. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. Clin Dermatol 2007; 25: 535-46.
7. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. Int J Dermatol 2002;41:220-4.
8. Barker JNWN: Genetic aspects of psoriasis. Clin Exp Dermatol 2001; 26: 321- 5
9. Elder JT, Nair RP, Guo SW, Henseler T, Christophers E, Voorhees JJ: The genetics of Psoriasis. Arch Dermatol 1994;130:216-24.
10. Farber EM: The language of psoriasis. Int J Dermatol 1991;30:295-302.
11. Aydemir EH. Psoriazis ve benzeri dermatozlar. Ed: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. Dermatoloji 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 1994:315- 332.
12. Fry L. Psoriasis. Br J Dermatol. 1988;119:445-461.

13. Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL. Skin disease associated with *Mallassezia* species. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:785-798.
14. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16:241-248.
15. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol*. 2004;135:1-8
16. Buwcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: The potential impacts on new therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:51-56.
17. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva R. Drug induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1:159-165.
18. Van de Kerkhof PCM. Psoriasis. In: *Dermatology*. Bologna JL, Jorizo JL, Rapini RP, (Eds.). (3 rd ed.). Edinburgh: Mosb; 2012:125-149.
19. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:107-110.
20. Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Bakker PM, Cormane RH. Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol Res*. 1983;275:181-189.
21. Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med*. 1979;301:555.
22. Champ RDR. Psoriasis. In: *Textbook of dermatology*. Rook A, Wilkinson DS, Ebling. FJG, Champion RH, Burton JL. (eds). (8th ed). Vol.2, Oxford, Blackwell, 2008:1589-1649.
23. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:37-39.
24. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1999;140:1-7.
25. Campalani E, Barker J. The Clinical Genetics of Psoriasis. *Curr Genomics*. 2005;6:51–60.

26. Bowcock AM. The Genetics of Psoriasis and Autoimmunity. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2005;6:93–122.
27. Capon F, Trembath RC, Barker JNWN. An update on the genetics of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2004;22:339–347.
28. Helms C, Cao L, Krueger JG, Wijsman EM, Chamian F, Gordon D, et al. A putative RUNX1 binding site variant between SLC9A3R1 and NAT9 is associated with susceptibility to psoriasis. *Nat Genet.* 2003;35:349–356.
29. Capon F, Semprini S, Chimenti S, Fabrizi G, Zambruno G, Murgia S, et al. Fine mapping of the PSORS4 psoriasis susceptibility region on chromosome 1q21. *J Invest Dermatol.* 2001;116:728-730.
30. Karason A, Gudjonsson JE, Upmanyu R, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Runasdottir EH, et al. A susceptibility gene for psoriatic arthritis maps to chromosome 16q: Evidence for imprinting. *Am J Hum Genet.* 2003;72:125–131.
31. Lee FI, Bellary SV, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am J Gastroenterol.* 1990;85:962-963.
32. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RDR, Frodsham A, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet.* 1997;6:813-820.
33. Capon F, Munro M, Trembath R, Barker J. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol.* 2002;118:745-751.
34. Henseler T, Koch F, Westphal E, Nair RP, Vorhees JJ, Elder JT, et al. Presence of HLA-DR7 in Type 1 Psoriasis. *Clin Res.* 1992;40:457.
35. Oka A, Tamiya G, Tomizawa M, Ota M, Katsuyama Y, Makino S, et al. Association analysis using reined microsatellite markers localizes a susceptibility locus for psoriasis vulgaris within a 111-Kb segment telomeric to HLA-C gene. *Hum Mol Genet.* 1999;8:2165 2170.
36. Krishnon BR, Jamry I, Chaplin DD. Feature mapping of HLA Class 1 region: Localization of the PO5F1 and TCF 19 genes. *Curr Genomics.* 1995;30:53–58.

37. Enerback C, Martinsson T, Inerot A. Evidence that HLA-Cw6 determines early onset of psoriasis, obtained using sequence-specific primers (PCR-SSP). *Acta Derm Venerol.* 1997;77:273–276.
38. Mallon E, Bunce M, Wojnarowska F. HLA-Cw\*0602 is a susceptibility factor in type 1 psoriasis and evidence Ala-73 is increased in male type 1 psoriatics. *J Invest Dermatol.* 1997;109:183–186.
39. Asahina A, Akazaki S, Nakagawa H, Kuwata S, Tokunaga K, Ishibashi Y. Specific nucleotide sequence of HLA-C is strongly associated with psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol.* 1991;97:254–258.
40. Tiilikainen A, Lassus A, Karvonen J. Psoriasis and HLA-Cw6. *Br J Dermatol.* 1980;102:179–184.
41. Roitberg-Tamburg A, Friedmann A, Tzfonii EE, Battat S, Ben HR, Safirman C, et al. Do specific pockets of HLA-C molecules predispose Jewish patients to psoriasis vulgaris? *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:964–968.
42. . O'Brien KP, Holm SJ, Nilsson S, Carlén L, Rosenmüller T, Enerbäck C, et al. The HCR gene on 6p21 Is unlikely to be a psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol.* 2001;116:750–754.
43. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13:450–456.
44. Asumalahti K, Laitinen T, Ikonen-Vatjus R, Lokki ML, Suomela S, Snellman E, et al. A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8) is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. *Hum Mol Genet.* 2000;10:1533–1542.
45. Asumalahti K, Veal C, Laitinen T, Suomela S, Allen M, Elomaa O, et al. Coding haplotype analysis supports HCR as the putative susceptibility gene for psoriasis at the MHC PSORS1 locus. *Hum Mol Genet.* 2002;11:589–597.
46. Galimova SE, Akhmetova VL, Khusnutdinova EK. Molecular genetic basis of susceptibility to psoriasis. *Russian Journal of Genetics.* 2008;44:513–522.

47. Chang YT, Tsai SF, Lin MW, Liu HN, Lee DD, Shiao YM, et al. SPR1 gene near HLA-C is unlikely to be a psoriasis susceptibility gene. *Exp Dermatol.* 2003;12:307–314.
48. Chang YT, Liu HN, Shiao YM, Lin DD, Lee M-T, Liu WJ, et al. A study of PSORS1C1 gene polymorphisms in chinese patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2005;153: 90–96.
49. Semprini S, Capon F, Tacconelli A, Giardina E, Orecchia A, Mingarelli R, et al. Evidence for differential S100 gene over-expression in psoriatic patients from genetically heterogeneous pedigrees. *Hum Genet.* 2002;11:310–313.
50. Broome A, Rayn D, Eckert R. S100 protein subcellular localization during epidermal differentiation and psoriasis. *J Histochem Cytochem.* 2003;51:675–685.
51. Kupper TS. Immunologic targets in psoriasis. *N Eng J Med.* 2003;349:1987-1990.
52. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:1-23.
53. MacDonaldand BAD. Psoriasis: advances in pathophysiology and management. *Postgrad Med J.* 2007;83:690-697.
54. Fuhlbrigge RC, Kieffer JD, Armerding D, Kupper TS. Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PGSL-1expressed on skin homing T cells. *Nature.* 1997;389:978-981.
55. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet.* 2003;361:1197-1204.
56. Wrone-Smith T, Nickoloff BJ. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J Clin Invest.* 1996;98:1878-1887.
57. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). (7th ed). Vol.1, New York, McGraw Hill, 2008:169-194.

58. Krueger JG. Pathogenic interactions of keratinocytes and T-lymphocytes in psoriasis. In: Psoriasis. Roenigk HH, Maibach HI (eds), (3th ed.) New York, Marcel Dekker Publishers, 1998:315-327.
59. Kakurai M, Fujita N, Murata S, Furukawa Y, Demitsu T, Nakagawa H. Vasoactive intestinal peptide regulates its receptor expression and functions of human keratinocytes via type I vasoactive intestinal peptide receptors. *J Invest Dermatol.* 2001;116:743-9.
60. Wang CY, M. Mayo W, Korneluk RG, Goeddel DV, Baldwin ASJ. 1998. NF- $\kappa$ B antiapoptosis: induction of TRAF1 and TRAF2 and c-IAP1 and c-IAP2 to suppress caspase-8 activation. *Science.* 1998;281:1680.
61. Balkwill F. Cytokines and cytokine receptors. In: Immunology. Roitt I, Brostoff J, Male D (eds). (6th ed). London, Mosby, 2001:119-127.
62. Hamamoto Y, Tateno H, Ishida T, Muto M. Lack of association between promoter polymorphism of the tumor necrosis factor- $\alpha$  gene and psoriatic arthritis in Japanese patients. *J Invest Dermatol.* 2000;15:1162-1164.
63. Nishibu A, Oyama N, Nakamura K, Kaneko F. Lack of association of TNF-238A and -308A in Japanese patients with psoriasis vulgaris, psoriatic arthritis and generalized pustular psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2002;29:181-184.
64. Alenius GM, Friberg C, Nilsson S, Wahlström J, Dahlqvist SR, Samuelsson L. Analysis of 6 genetic loci for disease susceptibility in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:2230-2235
65. Ravindran JS, Owen P, Lagan A, Lewis J, Korendowych E, Welsh K, et al. Interleukin 1 $\alpha$ , interleukin 1 $\beta$  and interleukin 1 receptor gene polymorphisms in psoriatic arthritis. *Rheumatol.* 2004;43:22-26.
66. Kemmett D. Hunter JAA. Sweet's syndrome: a clinicopathologic review of twenty-nine cases. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:503-507.
67. Takematsu H, Tagami H. Interleukin 2, soluble interleukin 2 receptor, and interferon- $\gamma$  in the suction blister fluids from psoriatic skin. *Arch Dermatol Res.* 1990;282:149-152.

68. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis. The new therapeutic frontier. *Arch Dermatol*. 2002;138:657-63
69. Galimova SE, Akhmetova VL, Khustnutdinova EK. Molecular genetic basis of susceptibility to psoriasis. *Russ J Genet*. 2008;44:513-522.
70. Kurdina MI. Anticytokine Therapy—a New Trend in the Psoriasis Treatment. *Vestn Dermatol Venerol*. 2005;1:3–8.
71. Makhatadze NJ. Tumor necrosis factor locus: Genetic organization and biological implications. *Hum Immunol*. 1998;59:571-579.
72. Schottelius AJG, Moldawer LL, Dinarello CA, Asadullah K, Sterry W, Edwards III CK. Biology of tumor necrosis factor- implications for psoriasis. *Exp Dermatol*. 2004;5:193-222.
73. Chodorowska G. Humoral reaction to Bordetella pertussis antigens: pertussis toxin, filamentous hemagglutinin and lipopolysaccharide in children with clinical symptoms of whooping cough. II. Occurrence and level of B. pertussis antigens in children with suspected whooping cough. *Med Dosw Mikrobiol*. 1999;51:269-280.
74. Bonifati C, Carducci M, Cordiali FP, Trento E, Sacerdoti G, Fazio M, Ameglio F. Correlated increases of tumour necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6 and granulocyte monocyte-colony stimulating factor levels in suction blister fluids and sera of psoriatic patients--relationships with disease severity. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:383–387.
75. Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, Aderka K, Camp RD. Elevated tumor necrosis factor- $\alpha$  biological activity in psoriasis lesions. *Clin Exp Immunol*. 1994;96:145–151.
76. Kristensen M, Chu CQ, Eedy DJ, Feldmann M, Brennan FM, Breathnach SM. Localization of tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and its receptors in normal and psoriatic skin: epidermal cells express the 55-kD but not the 75-kD TNF receptor. *Clin Exp Immunol*. 1993;94:354-362.
77. Fyrand O. Studies on fibronectin in the skin. II. Indirect immunofluorescence studies in psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res*. 1979;226:33-44.

78. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds). (7 th ed). New York, McGraw-Hill, 2008:407-425.
79. Espinoza LR, Cuellor ML, Silveira LH. Psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1992;4:470-478.
80. Stüttgen G. History of treatments. *Clin Dermatol*. 1997;15:693-703.
81. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2002;146:351-364.
82. Lebwohl M, Suad A. Treatment of psoriasis. Part 1. Topikal therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:487-498.
83. Leman J, Burden D. Psoriasis in children. *Pediatr Drugs*. 2001;3:673-680.
84. Lebwohl M. Innovations in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:40-41.
85. Turpeinen M, Salo OP, Leisti S. Effect of percutaneous absorption of hydrocortisone on adrenocortical responsiveness in infants in severe scene disease. *Br J Dermatol*. 1986;115:475-484.
86. Nathan AW, Rose GL. Fatal iatrogenic Cushings Syndrome. *Lancet*. 1979;1:207.
87. Van de Kerkhof PC, Vissers WH. The topical treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2003;16:69-83.
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. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CEM. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Therap*. 2000;25:1-10.
90. Bianchi L, Soda R, Diluvio L, Chimenti S. The tazarotene 0.1 %gel for psoriasis of the fingernails and toenails: an open prospective stud. *Br J Dermatol*. 2003;149:207-209.
91. Capella GL, Finzi AF. Psoriasis, lichen planus, and disorders of keratinization: unapproved treatments or indications. *Clin Dermatol*. 2000;18:159-169.

92. Watski KL, Freije L, Leneveu MC, Wenck HA, Leffell DJ. Water-in-oil emollients as steroid-sparing adjunctive therapy in the treatment of psoriasis. *Cutis*. 1992;50:383-386.
93. Carroll CL, Clarke J, Camacho F, Balkrishan R, Feldman SR. Topical tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol*. 2005;141:43-46.
94. Ruzicka T, Asman T, Lebwohl M. Potential future dermatological indications for tacrolimus ointment. *Eur J Dermatol*. 2003;13:331-42.
95. Gupta AK, Chow M. Pimecrolimus: A review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:493-503.
96. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, Pariser D, Draelos Z, Gottlieb AB, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad. Dermatol*. 2004;51:731-738.
97. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman S. Case studies in severe psoriasis: a clinical strategy. *J Dermatolog Treat*. 2003;14:26-46.
98. Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003;139:325-328.
99. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UVB. *Arch Dermatol*. 1997;133:1514-1522.
100. Tzung TY, Runger TM. Assessment of DNA damage induced by broadband and narrowband UVB in cultured lymphoblasts and keratinocytes using the comet assay. *Photochem Photobiol*. 1998;67:647-650.
101. Larko O. Treatment of psoriasis with a new UVB lamp. *Acta Derm Veneriol*. 1989;69:357-359.
102. Stern RS, Laird N, Melski J, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Cutaneous squamous cell carcinoma in patients treated with PUVA. *N Engl J Med*. 1982;310:1156-1161.

103. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med.* 1974;291:1207-1211.
104. Zanoli, M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol.*2003;49:78-86.
105. Coven TR, Walters IB, Cardinale I, Krueger JG. PUVA-induced lymphocyte apoptosis: mechanism of action in psoriasis. *Photo Dermatol. Photoimmunol Photomed.* 1999;15:22-27.
106. Labreze LC, Saillour F, Chene G, Cazenave C, Luxey-Bellocq ML, Sanciaume C, et al. Saline spa water or combined water and UV-B for psoriasis vs conventional UVB: lessons from the Saïles de Bearn randomized study. *Arch Dermatol.* 2001;137:1035-1039.
107. Abels DJ, Rose T, Bearman JE. Treatment of psoriasis at a Dead Sea dermatology clinic. *Int J Dermatol.* 1995;34:134-137.
108. Feldman SR, Melen BG, Housman TS, Fitzpatrick R, Geronemus RG, Friedman PM, et al. Efficacy of the 308 nm excimer laser for treatment of psoriasis: results of multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:900-906.
109. Bonis B, Kemeny L, Dobozy A, Bor Z, Szabo G, et al. 308 nm excimer laser for psoriasis. *Lancet* 1997;350:1522.
110. Fritsch C, Goertz G, Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol.* 1998;134:207-214.
111. Bournérias I, Chosidow O. Methotrexate and psoriasis. *Pharmacology and Therapeutic Management. Ann Dermatol Venereol.* 1994;121:69-74
112. Weinstein GD, Jeffes E, McCullough JL. Cytotoxic and immunologic effects of methotrexate in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1990;95:49–52.
113. Saporito FC, Menter MA. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:301-309
114. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatol.* 2004;;267-271.

115. Roenigk HHJ, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:478-485.
116. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol*. 2007;46:1111–1118
117. Lebwohl M, Ast E, Callen JP, Cullen SI, Hong SR, Kulp-Shorten CL, et al. Oncedaily tazarotene gel versus twice-daily fluocinonide cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:705-711.
118. Larsen FG, Jakobsen P, Knudsen J, Weismann K, Kragballe K, Nielsen-Kudsk F. Conversion of acitretin to etretinate in psoriatic patients is influenced by ethanol. *J Invest Dermatol*. 1993;100:623-627.
119. Brand N, Petkovich M, Krust A, Chambon P, de Thé H, Marchio A, et al. Identification of a second human retinoic acid receptor. *Nature*. 1988;332:850-853.
120. Diaz BV, Lenoir M.-C, Ladoux A, Frelin C, Demarchez M, Michel S. Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Human Keratinocytes by Retinoids. *J Biol Chem*. 2000;275:642-650.
121. Dupuy P, Bagot M, Heslan M, Dubertret L. Synthetic retinoids inhibit the antigen presenting properties of epidermal cells in vitro. *J Invest Dermatol*. 1989;93:455–459.
122. 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;21:681-686.
123. Roenigk HH, Callen JP, Guzzo CA, Katz HI, Lowe N, Madison K, et al. Effects of acitretin on the liver. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:584-588.
124. Peter CM, Kerkhof VD. Update on retinoid therapy of psoriasis in: an update on the use of retinoids in dermatology. *Dermatologic Therapy* 2006;19:252-263.
125. Griffiths CEM, Clarke CM, Chalmers RJG, Li Wan Po A, Williams HC. A Systematic Review of Treatments for Severe Psoriasis. *Health Technology Assessment Monograph*. 2000;4:1-125

126. Kaminska B, Gaweda-Walerych Z, Zawadzka M. Molecular mechanisms of neuroprotective action of immunosuppressants—facts and hypotheses. *J Cell Mol Med.* 2004;8:45–58.
127. Stein CM, Murray JJ, Wood AJJ. Inhibition of stimulated interleukin–2 production in whole blood: a practical measure of cyclosporine effect. *Clin Chem.* 1999; 49:1477–1484.
128. Mrowietz U, Ruzicka T. Cyclosporin A for psoriasis. *Dermatologic Ther.* 1999; 11:60–66.
129. Griffiths CEM, Iaccarino L, Naldi L, Pipitone N, Salvarani C, Doria A. Psoriasis and psoriatic arthritis: Immunological Aspects and Therapeutic Guidelines. 2006;24:72-78.
130. Ho VC. The use of cyclosporin in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol.* 2004;150:1–10.
131. Griffiths CEM, Katsambas A, Dijkmans BAC, Finlay AY, Ho VC, Johnston A, et al. Update on the use of cyclosporin in immune-mediated dermatoses. *Br J Dermatol.* 2006;155:1-16.
132. Clark CM, Kirby B, Morris AD, Davison S, Zaki I, Emerson R, et al. Combination treatment with methotrexate and cyclosporin for severe recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol.* 1999;141:279–282.
133. Ameen M, Smith HR, Barker JNWN. Combined mycophenolate mofetil and cyclosporin therapy for severe recalcitrant psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:480-483.
134. Griffiths CEM, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC, et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice. An international consensus statement. *Br J Dermatol.* 2004;150:11–23.
135. Menter A, Griffiths C. Psoriasis 2: Current and future management of psoriasis. *Lancet.* 2007;370:272-284.
136. Korman NJ, Moul DK. Alefacept for the treatment of psoriasis: a review of the current literature and practical suggestions for everyday clinical use. *Semin Cutan Med Surg.* 2005;24:10-18.

137. Benjamin CF, Wong HK. Immunobiologics in the treatment of psoriasis. *Clinical Immunology*. 2007;123:129-138.
138. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebocontrolled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006;367:6-7.
139. Goffe B, Cather JC. Etanercept: An overview. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:105-111.
140. Hamilton CD. Infectious complications of treatment with biologic agents. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:393–398.
141. Ergun T. Psoriasisin Sistemik Tedavi Kılavuzu: Yöntem Seçimi ve İzlemle İlgili Pratik Öneriler, Tartışmalı Konular – Derleme. *Turk J Dermatol*. 2007;1:8-14.
142. Ten Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut*. 2002;50:148-149.
143. Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, et al. Binding and Functional Comparisons of Two Types of Tumor Necrosis Factor Antagonists. *J Pharmac Exp Therap*. 2002;301:418-426.
144. Gottlieb AB. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:112-117.
145. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque type psoriasis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:534-542.
146. Papp KA. Potential future therapies for psoriasis. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2005;24:58-63.
147. Gordon KB, Bonish BK, Patel T, Leonardi C, Nickoloff BJ. The tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitor adalimumab rapidly reverses the decrease in epidermal Langerhans cell density in psoriatic plaques. *Br J Dermatol*. 2005;153:945–953.
148. Thomas V, Yang F, Kvedar J. Biologics in psoriasis: A quick reference guide. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:346–351.

149. Berthelot CN, George SJ, Hsu S. Distal lower extremity paresthesia and foot drop developing during adalimumab therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:260-262.
150. Patel T, Gordon KB. Adalimumab: efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther.* 2004;17:427–431.
151. Ghosch N, Singh PN, Kumar V. Novel immunobiologics for psoriasis. *Ind J Pharmacol.* 2008;40:95-102.
152. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238-244.
153. Marks R, Barton SP, Shuttleworth D, Finlay AY. Assessment of disease progress in psoriasis. *Arch Dermatol.* 1989;125:235-240.
154. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:65-68.
155. Long CC, Finlay AY, Averill RW. The rule of hand: 4 hand areas=2 FTU= 1 g. *Arch Dermatol.* 1992;128:11-30.
156. Koc E, Tunca M, Akgul EO, et al: Effects of etanercept on urine neopterin levels in patients with psoriasis in a controlled, open-label study. *J Dermatol* 2009;36:191-6.
157. Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, et al: Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol* 2010;13:1785-96.
158. Arıcan O, Aral M, Şazmaz S, et al: Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005;5:273-9.
159. Borská L, Fiala Z, Krejsek J, et al: Selected immunological changes in patients with Goeckerman's therapy TNF-alpha, sE-selectin, sP-selectin, sICAM-1 and IL-8. *Physiol Res* 2006;55:699-706.

160. Mussi A, Bonifati C, Carducci M, et al: Serum TNF-alpha levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. *J Biol Regul Homeost Agents* 1997;11:115-8.
161. Bozkurt NM, Yıldırım M, Ceyhan AM, Kara Y, Vural Y: Psoriasisli hastalarda serum visfatin düzeylerinin araştırılması. *Türkderm* 2010;44:15-8.
162. Gönül T, Başak PY, Kara Y Akaya VB, Vural H: Psoriasisli hastalarda serum leptin düzeylerinin araştırılması. *Türkderm* 2009;43:48-52.
163. Ragab HM, El Maksoud NA, Farid Roaiah MM: Biochemical Significance of Proinflammatory Cytokines in Psoriasis vulgaris among Egyptian Patients. *J Am Sci* 2010;6:423-9.
164. Chodorowska G: Plasma concentrations of IFN-gamma and TNF-alpha in psoriatic patients before and after local treatment with dithranol ointment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;10:147-51.
165. Geiger JM, Pharm D. Efficacy of acitretin in severe psoriasis. *Skin Therapy Lett.* 2003;8:1-3.
166. Lee CS, Koo J. A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6:1725-1734.
167. Saurat JH. Retinoids and psoriasis: novel issues in retinoid pharmacology and implications for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:2-6.
168. Pearce DJ, Stealey KH, Balkrishnan R, Alan B. Fleischer AB, Feldman SR. Psoriasis treatment in the United States at the end of the 20th century. *Int J Dermatol.* 2006;45:370-374.
169. Werner B, Bresch M, Brenner FM, Lima HC. Comparative study of histopathological and immunohistochemical findings in skin biopsies from patients with psoriasis before and after treatment with acitretin. *J Cutan Pathol.* 2008;35:302–310.
170. Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, Modlin RL, Nickoloff BJ. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol.* 1993;101:701-705.

171. Roussaki-Schulze AV, Kouskoukis C, Petinaki E, Klimi E, Zafiriou E, Galanos A, et al. Evaluation of cytokine serum levels in patients with plaque-type psoriasis. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2005;25:169-173.
172. Tigalnova M, Bjerke JR, Gallati H, Degré M, Jablonska S, Majewski S, et al. Serum levels of interferons and TNF-alpha are not correlated to psoriasis activity and therapy. *Acta Derm Venereol Suppl.* 1994;186:25-27.
173. Ceyhan A.M, Yıldırım M., Ceyhan B.M., Sütçü R.: Psoriaziste serum neopterin ve TNF-  $\alpha$  düzeyleri ve hastalık şiddeti ile ilişkisi
174. Yıldırım Y., Polat M., Serin E., Parlak A. H. : Kronik plak tip psoriaziste TNF-  $\alpha$ , IL-6 ve Resistin seviyeleri *Türkderm* 2012; 46: 134-7

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Nurhan KARAUZ'a ait "Psoriazisli Hastalarda TNF  $\alpha$  Gen Ekspresyon Düzeyinin Araştırılması ve Klinik İyileşme ve Şiddet İle İlişkisi" adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalında Tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 07/11/2013

İmza

ONAY

Başkan

: Prof. Dr. Ekrem AKTAŞ

Üye

:

Prof. Dr. Ayten FERAHBAŞ  
Deri ve Zührevi Hastalıklar AD.  
Dip.No:625 Tes.No: 51613  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri

Üye

:

Üye

:

Üye

: