

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

**PSORİAZİS VULGARİSLİ HASTALARDA OKSİDATİF
STRES VE SİGARA İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. VOLKAN TEKTAŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AYL A GÜLEKON**

**ANKARA
2014**

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR VE SİMGELER	iii
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tarihçe	3
2.2 Epidemiyoloji	3
2.3 Etyoloji	4
2.4 Psoriasis Patogenezi	11
2.5 Klinik Özellikler	22
2.6 Histopatoloji	32
2.7 Tanı	34
2.8 Tedavi	35
2.9 Psoriasis Komorbiditeleri	56
2.10 Oksidatif Stres	63
3.GEREÇ VE YÖNTEM	74
3.1 Olgu Seçimi	74
3.2 Kullanılan Yöntemler	75
3.3 Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	78
4.BULGULAR	80

5.TARTIŞMA	104
6.SONUÇLAR	118
7.KAYNAKLAR.....	123
8.ÖZET.....	142
9.SUMMARY	145

KISALTMALAR VE SİMGELER

Ark. : Arkadaşlar

ASH : Antijen sunan hücreler

BKİ : Beden kitle indeksi

CAT : Katalaz

CD : Yüzey farklılaşma antijeni

CLA : Kutanöz lenfosit ilişkili antijen

CRP : C reaktif protein

DM : Diyabetes mellitus

DYKİ : Dermatoloji yaşam kalite indeksi

FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu

GMCSF : Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör

GPx : Glutasyon peroksidaz

GR : Glutasyon redüktaz

hf : Hafta

HIV : İnsan immün yetmezlik virüsü

HLA : İnsan lökosit antijen

HPV : İnsan papilloma virüsü

HSP : Isı şok proteinleri

ICAM : İntraselüler kutanöz adezyon molekülü

IFN : İnterferon

Ig : İmmünglobulin

IL : İnterlokin

IM : İntramusküler

IV : İntravenöz

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LFA : Lökosit fonksiyon antijeni

MDA : Malondialdehit

MHC : Büyük doku uygunluk kompleksi

MI : Miyokard infarktüsü

NFκB : Nükleer faktör kappa B

NK : Natural killer

NO : Nitrik oksit

NSAİİ : Steroid dışı antienflamatuarlar ilaçlar

OSAS : Obstrüktif uyku apne sendromu

PAI : Plazminojen aktivatör inhibitör

PAS : Periyodik asit shift

PASİ : Psoriasis alan şiddet indeksi

PIIINP : Prokollagen III propeptit

PK : Protein kinaz

PLEVA : Pityriasis likenoides et varioliformis akuta

PRP : Pityriasis rubra pilaris

PsA : Psoriatik artrit

PSORS : Psoriasis duyarlılık geni

PUVA : Psoralen ve Ultraviyole A

ROT : Reaktif oksijen türevleri

8-OHdG : 8-hidroksi 2-deoksi guanozin

8-MOP : 8-metoksipsoralenin

SOD : Süperoksit dismutaz

Th : T yardımcı

THR : T hücre reseptörü

TLR : Toll like reseptör

TNF- α : Anti-tümör nekrozis faktör alfa

Treg : T regülatör

UV : Ultraviyole

VCAM : Vasküler hücre adezyon molekülü

VYA : Vücut yüzey alanı

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Olguların Demografik Özellikleri ...	81
Tablo 2. Vaka Grubu İçerisindeki Olguların Klinik Özellikleri	82
Tablo 3. Vaka Grubu İçerisinde Sigara Öyküsü ve Miktarına Göre PASI Skorları	83
Tablo 4. Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Plazma ve Dokudan Elde Edilen Oksidatif Stres Belirteçlerinin Ölçümleri	85
Tablo 5. Grupların Sigara Öyküsüne Göre Plazma SOD, Plazma GPX ve 8-OHdG Ölçümleri	90
Tablo 6. Grupların Sigara Öyküsüne Göre Plazma MDA, Doku MDA, Plazma NO ve Doku NO Ölçümleri	93
Tablo 7. Plazma SOD, GPX ve 8-OHdG Ölçümlerinin Sigara Kullanımı ve Gruplara Göre Dağılımı	96
Tablo 8. Plazma MDA, Doku MDA, Plazma NO ve Doku NO Ölçümlerinin Sigara Kullanımı ve Gruplara Göre Dağılımı	100
Tablo 9. PASI Gruplarına Göre Olguların Plazma SOD, GPX, 8-OHdG, MDA, NO, Doku MDA ve NO Düzeyleri	103

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Plazma GPX Düzeyleri	84
Şekil 2. Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre 8-OHdG Düzeyleri	86
Şekil 3. Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Plazma MDA Düzeyleri	86
Şekil 4. Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Plazma NO Düzeyleri	87
Şekil 5. Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Doku NO Düzeyleri	87
Şekil 6. Sigara Öyküsü ve Gruplarına Göre Plazma GPX Düzeyleri	89
Şekil 7. Sigara Öyküsü ve Gruplara Göre Doku NO Düzeyleri	92
Şekil 8. Plazma GPX Düzeylerinin Sigara Kullanımı ve Gruplara Göre Dağılımı	95
Şekil 9. Plazma NO Düzeylerinin Sigara Kullanımı ve Gruplara Göre Dağılımı	98
Şekil 10. Doku NO Düzeylerinin Sigara Kullanımı ve Gruplara Göre Dağılımı	99
Şekil 11. Plazma SOD Düzeylerinin PASI İle İlişkisi	101
Şekil 12. Plazma NO Düzeylerinin PASI İle İlişkisi	102
Şekil 13. 8-OHdG Düzeylerinin PASI İle İlişkisi	102

1. GİRİŞ

Psoriasis vulgaris; hücrel immün mekanizmalarla ilişkili sistemik inflamatuvar deri hastalığıdır. Genel popülasyonda %1-4 oranında izlenmektedir. Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Psoriasis vulgaris; artmış keratinosit proliferasyonu, anormal keratinosit diferansiasyonu, dermal vaskülaritede değişiklikler, hücrel antioksidan aktivitede artış, dermal ve epidermal T hücreleri, monosit, makrofajlar ve polimorfonükleer lökositlerin karmaşık trafiğiyle karakterizedir (1).

Sağlıklı bireylerde normal metabolizma sonucunda oluşan reaktif oksijen türevleri, vücudun savunma mekanizması olan antioksidan sistemle uzaklaştırılır. Oksijen radikalleri ile antioksidan savunma mekanizması tam bir denge halinde çalışır. Bu dengenin radikallerin lehine bozulmasıyla ortaya çıkan duruma ise oksidatif stres denir. Vücutta oksidatif hasarı en aza indirmek için, betakaroten, askorbat, tokoferoller, ürik asit, glutatyon, koenzim Q10 gibi düşük molekül ağırlıklı bileşikler; metallothionein ve ferritin gibi proteinler bulunur. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR), tiyoredoksin/tiyoredoksin redüktaz gibi çeşitli enzimler de antioksidan sistemde görev alırlar. Bu kontrol mekanizmalarının yetersizliği sonucu oksidatif hasar görülür. Artmış reaktif oksijen metabolitleri nedeniyle oluşan biyomoleküler hasar, lipid peroksidasyonu, DNA mutasyonu, ya da kırılması, enzim aktivasyonu ya da inaktivasyonu, protein oksidasyonu ya da yıkılmasıyla sonuçlanır (2).

Reaktif oksijen türevlerinin, psoriasis başlangıcı ya da kronikleşmesinde rol oynayan faktörlerden biri olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, psoriasisde düşük SOD aktivitesinin antioksidan sistemdeki yetersizliği gösterdiği belirtilmiştir (3). Başka bir çalışmada, serum malondialdehit seviyelerinin de psoriasisin şiddeti ile orantılı olarak yükselmiş olduğu ve tedavi ile normal seviyelere gerilediği gösterilmiştir (4).

Sigara, psoriasisin risk faktörleri arasında bulunmaktadır. Sigaranın psoriasis üzerine olumsuz etki mekanizması halen açıklanamamıştır. Sigaranın içeriğinde bulunan oksidanların hastalığın gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir (3).

Psoriasis vulgaris sık görülen kronik dermatolojik hastalıktır; hastalık etyopatogenizinde etkili olabileceği düşünülen antioksidan mekanizmalar ve antioksidan mekanizmaların sigara içiciliğiyle ilişkisini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Çalışmanın amacı; oksidatif stres belirteçleri olarak sıklıkla kullanılan nitrik oksit (NO), malondialdehit (MDA), 8-hidroksi 2-deoksi guanozin (8-OHdG), SOD, GPx, psoriasisli hastalar ve sağlıklı gönüllülerde kan ve doku düzeyini belirleyerek, oksidatif stresin psoriasis vulgaris etyopatogenezindeki rolünün değerlendirilmesi ve sigaranın bu mekanizmayla ilişkisinin saptanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Psoriasis sebebi tam olarak bilinmeyen, genetik ve çevresel komponentlerle ilişkili, deriyi, tırnakları ve eklemleri etkileyen, aktivasyon ve remisyon periyodları ile karakterize, kompleks, kronik, inflamatuvar, sistemik bir hastalıktır (5). Psoriasis, keskin sınırlı eritemli skuamlı plaklarla karakterizedir ve skuamaların parlak, sedefi renginden dolayı halk arasında sedef hastalığı olarak bilinmektedir (6,7).

2.1. Tarihçe

Psoriasisle ilgili ilk tanımlamalar Hipokrat (M.Ö. 416-377) ve Celsus (M.Ö. 25-M.S. 45) tarafından yapılmıştır ancak hastalık için özgül bir terim kullanılmamıştır. Hipokrat, psoriasis olarak tanımlanabilecek durumlar için *psora* ve *lepra* terimlerini kullanmıştır. Daha sonra R. Willian (1757-1812), 1798'te *lepra greacorum* ve *psora lepra* adlarıyla iki ayrı antite tanımlayarak, lepra ve psoriasis'i ayırmış ve psoriasis'in klasik klinik tarifini yaparak, ilk kez özel bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. Ferdinand von Hebra (1816-1880) 1841'de hastalığın tek bir antite olduğunu bildirmiş ve *psoriasis* sözcüğünü bu özel hastalığa veren ilk kişi olmuştur (8).

2.2. Epidemiyoloji

Psoriasis'in görülme sıklığı %0,2-4,8 olmakla birlikte, çeşitli ülke ve ırklar arasında farklılık göstermektedir. Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların

%6-8'ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır (9,10). Beyaz ırkta sık görülen hastalık zenciler, eskimolar, kızılderililer ve Japonlarda oldukça seyrek izlenmektedir (11,7). Ülkemizde ise Kundakçı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastalığın görülme sıklığı %1,3 olarak belirlenmiştir (12).

Psoriasis, kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler. Hastalık her yaşta görülebilmekle birlikte, genellikle kadınlarda daha erken yaşta başlar. %75 hastada 40 yaş öncesi, sıklıkla da 3. dekatta, daha az oranda ise geç başlangıçlı olarak 50-60 yaş arasında görülür (11,13).

Psoriazisli hastalarda belli HLA tipleri ile, başlangıç yaşı ve klinik seyir arasında ilişki olduğu ileri sürülmüş ve buna göre iki alt tip tanımlanmıştır. Erken başlangıçlı tipte (1. tip) hastalık 40 yaş öncesinde başlar, aile öyküsü ve HLA ilişkisi daha belirgindir. Geç başlangıçlı tipte (2. tip) ise, başlangıç yaşı 40 yaştan sonra olup, HLA birlikteliği ve aile öyküsü daha zayıftır. Hastalık erken başlangıçlı tipte şiddetli seyretme eğilimindedir (10,14).

2.3. Etiyoloji

Psoriasis poligenik tipte heredite gösteren, multifaktöriyel etyolojili, kronik ve tekrarlayıcı, otoimmün bir deri hastalığıdır. Hastalığın genetik yatkınlık zemininde enfeksiyon, emosyonel stres ve travma gibi çevresel faktörlerin etkisi ile, T hücre aracılı mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir (15).

2.3.1. Genetik Faktörler

Psoriasis gelişiminde genetik faktörlerin rolü iyi bilinmektedir. Monozigotik ikizlerde psoriasisın görülme sıklığı belirgin derecede yüksektir ve hastalık bazı ailelerde daha sık görülmektedir (16). Psoriasis, immünpatogenezi HLA gen kümesindeki çeşitli lokalizasyonlarda haritalanan özel allerle anlamlı birliktelik gösteren hastalıklar grubundadır. Psoriasis ve HLA antijenleri arasındaki ilişki ilk kez 1972’de saptanmıştır. HLA genleri, 6p21.3 nolu kromozom üzerinde bulunur (17). Çeşitli psoriyatik popülasyonlarda HLA antijenleri çalışılmış olup; HLA-A2, HLA-B13, HLA-B17, HLA-B27, HLA-B39, HLA-B57, HLA-Bw57, HLA-Cw2, HLA-Cw6, HLA-Cw7, HLA-DR4, HLA-DR7 yüksek oranlarda belirlenmiştir. Bunlardan en yüksek relatif riski HLA-Cw6 taşımaktadır (18), ve HLA-Cw6 alleli taşıyan kişilerde psoriasis gelişme riskinin 10-20 kat arttığı gösterilmiştir (19). Bunun yanı sıra başka genler de psoriasis gelişiminde ve klinik seyrinde rol oynamaktadır. Bağımsız gen araştırmalarından elde edilen çok sayıdaki suçlu lokuslar, Capon ve arkadaşları tarafından özetlenmiştir (20). Ancak kromozom 6p21.3 üzerindeki PSORS1 lokusu, psoriasis riskini en sık belirleyen faktör olarak görülmektedir (21,22). Bu lokusta HLA-C, corneodesmosin ve alpha-helix coiled-coil rod homologunu kodlayan genler yer almaktadır ve bu genlerin oluşturduğu proteinlerin lezyonlu deride arttığı gösterilmiştir (23,24,25). Bu proteinlerin, keratinosit hiperproliferasyonu ve büyük olasılıkla mononükleer hücre infiltrasyonunu belirlediği sanılmaktadır. Yeni bir genom meta analizi, beş beyaz ve bir Çinli popülasyonda, PSORS1’e ek

olarak kromozom 4q28-q31'de PSORS9 olarak adlandırılan ikinci bir lokusun da hem kuzey Avrupa hem de Asyalı popülasyonda önemini göstermiştir (26).

Psoriazisli hastalarda belli HLA tipleri ile, hastalığın başlangıç yaşı ve klinik özellikleri arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir. Psoriyatik artrit HLA-B27, eritrodermik psoriazis HLA-B13 ve HLA-B17, guttat psoriazis HLA-Cw6, püstüler psoriazis HLA-B17 ve HLA-B27 ile daha sık birliktelik gösterir (27).

Kundakçı ve ark.'nın Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada, hastalarda pozitif aile öyküsü kadınlarda %25, erkeklerde %37 olarak saptanmıştır. Psoriazisli Türk hastalarda HLA-A30, HLA-Cw3, HLA-Cw6, HLA-DR7, HLA-DR14, HLA-DQ8 ve HLA-DQ9 tipleri anlamlı olarak sık belirlenmiştir (28).

2.3.2. Tetikleyici Faktörler

Psoriazisli olgularda, mevcut hastalık ekzojen ve endojen bazı faktörler ile tetiklenebilmektedir. Bunlardan en iyi bilinenleri; travma, dermabrazyon gibi cerrahi girişimler, ultraviyole ve X-ışınları gibi radyasyon, iritan özellikteki kimyasallar, ilaçlar, enfeksiyonlar, sigara, alkol, hormonal faktörler ve psikolojik strestir (29).

2.3.2.1. Travma

Travma uygulanan alanlarda yeni psoriazis plaklarının gelişimi Koebner fenomeni olarak tanımlanmaktadır. Koebner fenomeni hastaların %25'inde izlenmektedir (30). Yeni lezyonlar travmayı takiben 2-6 haftada gelişir (6). Hayvan ve böcek ısırıkları, yanıklar, donma, elektrodiseksiyon, laserasyonlar,

dövme, enjeksiyon, cerrahi insizyonlar, kronik irritan dermatit, sürtme, kaşıma gibi travmalar psoriasis hastalarında yeni lezyon gelişimini tetikleyebilmektedir (31, 32).

2.3.2.2. Enfeksiyonlar

Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar başta olmak üzere, bakteriyel, viral ve fungal patojenler psoriasis tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir. Psoriatik hastaların %45'inde provake edici enfeksiyonlar gözlenmiştir. Streptokokkal enfeksiyonlar, özellikle farenjit en sık suçlanmaktadır (6). Streptokokkal süperantijenlerin, CLA+ T hücre ekspresyonunu indüklediği ve böylece T hücrelerinin deriye migrasyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Tonsillektomiden sonra psoriasis remisyonu da bildirilmiştir (33,34). Sinüzit, solunum yolu, gastrointestinal veya genitouriner sistem enfeksiyonları da nadiren psoriasis aktivasyonuna yol açabilirler (6).

HIV enfeksiyonu mevcut psoriasisde alevlenmeye yol açabilmektedir. Bazı olgularda ise psoriasis gelişimi HIV hastalığının ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir. HIV'li olgularda psoriasis daha şiddetli olma eğiliminde olup, tedaviye dirençli seyredebilmektedir. HIV pozitif olgularda psoriasis görülme sıklığının, normal popülasyonla benzer olduğunun belirtilmesine karşın, %5-6 gibi bir oranda artmış olarak görüldüğünü belirten yayınlar da mevcuttur (32).

2.3.2.3. İlaçlar

Psoriazisi başlatan veya alevlendirdiği gösterilen ilaçlardan en iyi bilinenler; lityum, beta-blokerler, antimalaryaller, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, steroid dışı antienflamatuarlar ilaçlar (NSAİİ)'dir. NSAİİ'nin psoriazisi kötüleştirdiği hakkında yayınlar mevcut olsa da, hastaların çoğunda psoriazis üzerine etkisinin minimal olduğu belirtilmektedir (6). Son yıllarda kullanımları artan biyolojik ajanlardan inteferonlar, interlökinler, granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör ve anti-tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ajanlar da psoriazisi tetikleyebilen ilaçlardandır (32). Kortikosteroidlerin hızlı kesilmesi püstüler psoriazise neden olabileceği gibi, plak psoriazisi de alevlendirebilir (6).

2.3.2.4. Ultraviyole

Hastaların ve hekimlerin bir kısmı güneşin hastalığa iyi geldiğini düşünmektedir. Oysa güneş birçok hastada yaz aylarında alevlenmelere yol açabilmektedir. Psoriazisli olgularda fotosensitivite %5,5 oranında görülmektedir (30). Fotosensitif psoriazisli olgularda lezyonlar, fotosensitivitesi olmayan olgulara göre daha çok el ve yüz yerleşimi göstermektedir (32).

2.3.2.5. Emosyonel Stres

Psoriazisin hem başlamasında hem de alevlenmesinde, stres ve psikososyal nedenlerin belirgin etkisi vardır. Psoriazisin çok uzun zamandır bir psikosomatik hastalık olduğu ifade edilmiştir. Ingram ve ark.'ları hastalığın başlangıcındaki

stresli olayları vurgulamış olmakla birlikte, hastalığın şiddetini gösteren PASI ile ciddi bir korelasyon gösterilmemiştir (35). Psoriasis yaşamı tehdit etmemesine rağmen hastaların yaşamında önemli bir etkiye sahiptir. Psoriasisli hastalarda suicidal düşünceye yatkınlık diğer dermatolojik hastalıklara göre artmıştır (36,37). Hastaların uğradığı stigma (damgalanma) belirgin olarak psikolojik rahatsızlıklara yatkınlıkları artırabilir (38). Rapp ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada, psoriasisli hastalarda hem fiziksel hem de mental işlevsellikteki azalmayı, artrit, kanser ve kalp hastalarıyla karşılaştırılabilir düzeyde bulmuşlardır (36,38). Hastaların uğradıkları dışlanma ve damgalanma yaşam kalitelerinde belirgin olarak düşmeye ve psikosozyal sorunlarda artışa neden olur (37). Hastaların %89'u kendi görünümleriyle ilgili olarak utanç duyabilirler (39).

2.3.2.6. Diyet ve Obezite

Obezite ve psoriasis şiddeti arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Henseler ve Chistophers 1995 yılında, tedavi için hastaneye yatış gerektiren psoriasis hastalarının birçoğunun obez olduğunu belirtmişlerdir (40). Psoriasis hastalarının lezyonlarındaki yaygınlığın, beden kitle indeksi (BKİ) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (41). Naldi ve ark. orta derecede artmış BKİ (26-29) olan kişilerin, psoriasis gelişimi açısından hafif derecede artmış riske sahip olduklarını, fakat obez (BKİ>29) bireylerin, psoriasis gelişimi açısından iki kat artmış riske sahip olduklarını belirtmişlerdir (42). Kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte, düşük kalorili diyet ve gastrik bypass operasyonu sonrasında psoriasis kliniğinde düzelme gösterilmiştir (43,44).

Araşidonik asit gibi n-6 poliansatüre yağ asitleri; IL-1 üretimini ve sitokinlere doku yanıtını arttırırken, eikosapentaenoik asit ve dokosaheksaenoik asit gibi n-3 poliansatüre yağ asitleri ters etkide bulunur. Bazı çalışmalarda, n-3 poliansatüre yağ asidinden zengin balık yağıyla beslenmenin, psoriasisde antiinflamatuvar etkiye neden olduğu gözlenmiştir. Gluten sensitif enteropatinin, minimal veya hiç belirtiye yol açmadan, psoriasis ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Psoriasis ve çölyak hastalığı olanlarda, glutensiz diyetle psoriasis semptomlarının düzelmesi bu ilişkiyi desteklemektedir. Diğer yandan glutensiz diyet IgA ve/veya IgG antigliadin antikoru olmayan hastalarda dahi psoriasis şiddetini azaltabilir (45).

2.3.2.7. Alkol ve Sigara

Alkol ve sigara bağımlılığı, hastalığın yol açtığı psikolojik problemlerle ilişkili olarak bu olgularda daha sık görülmektedir (32). Psoriaziste alkol alımının birçok hastalıktan fazla olduğu bildirilmiştir (46,47). Psoriaziste alkolizm oranı %18 ile diğer dermatolojik hastalıklarda görüldenden (%2) fazladır. Günde 80 g ve üzerindeki alkol kullanımı, psoriaziste kaşıntıda artışa, uyku bozukluğuna ve tedavide yanıtısızlığa yol açmaktadır (39).

Sigara kullanan popülasyonda psoriasis gelişme riski, normal popülasyona göre belirgin olarak artmıştır. Bu artışın özellikle de püstüler formda ve kadınlarda belirgin olduğu belirtilmektedir (48). Yeni tanı alan psoriasis hastaları üzerinde yapılan bir değerlendirilmede, sigara kullanımının %70'e varan oranlarda hastalığın başlamasıyla ilişkili olabileceği belirtilmiş, fakat hastalık

şiddeti ile ilişkisi gösterilememiştir (49). Bununla birlikte sigara kullanımı ile hastalık şiddetinin korele olduğunu ve bu korelasyonun günlük sigara tüketimi ile arttığını gösteren çalışmalar da vardır (50,51).

Sigara ve alkolün, reaktif oksijen radikallerinin üretilmesini ve proinflatuvar sitokin ekspresyonunu arttırarak, hem psoriasis gelişiminde hem de mevcut hastalığın alevlenmesinde rol aldıkları düşünülmektedir (48,52). Sigara, anti-TNF- α gibi bazı tedavi ajanlarının etkinliğini de azaltabilmektedir (53).

2.4. Psoriasis Patogenezi

Psoriasis, bilinmeyen antijenik uyarana yanıt olarak, artmış keratinosit proliferasyonu ve aktive olmuş T hücre birikimi ile karakterize, otoimmün bir deri hastalığıdır (54). Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, psoriasis genel olarak tip 1 sitokin üreten T hücreleri aracılığı ile gelişen bir hastalık olarak kabul edilir (55).

2.4.1. T Hücreleri

T hücrelerinin psoriasis gelişimindeki rolü, ilk olarak yetmişli yılların sonunda ortaya atılmıştır. Son yirmi yıldaki birçok çalışma, bu hücrelerin psoriasisin immünpatogenezindeki önemli rolünü desteklemiştir (56). Günümüzde T hücrelerinin hastalık patogenezindeki rolünü destekleyen bulgular şöyle özetlenebilir:

1) Koebner fenomeni nedeniyle ya da spontan gelişen yeni lezyonlarda ilk görülen değişiklik, T hücrelerinin deriye göçüdür (57).

2) T hücreleri tarafından üretilen interferon gama (IFN- γ) intradermal enjeksiyonu lezyon oluşumuna yol açar (58).

3) İmmün yetmezlikli bir hayvan modelinde, fareye tansplante edilen psoriazisli hastaların lezyonsuz derisine, otolog T hücrelerin enjekte edilmesi sonrasında, psoriatik deri lezyonlarının geliştiği görülmüştür (59).

4) Psoriazisli bir vericiden alınan kemik iliği, alıcıda psoriazis deri lezyonlarının gelişmesine neden olmuştur (60).

5) Psoriazis lezyonlarından izole edilen T hücre klonları, keratinosit proliferasyonunu indükler (61).

6) Psoralen-ultraviyole A (PUVA), UVB, siklosporin A gibi tedaviler sonrası gerileyen lezyonlarda, CD4+ ve/veya CD8+ T lenfositlerin epidermiste belirgin düzeyde azaldığı gösterilmiştir (62).

7) Anti-T hücre tedavilerinin terapötik etkinliği bilinmektedir (30).

Antijen sunan hücrelerin, lenf nodlarında daha önceden uyarılmamış naif T lenfositlerine antijen sunumu sonrası, üç tip T lenfosit oluşumu gözlenir:

1. Efektör T hücresi: Süratle inflame dokuya göç edip, efektör fonksiyonlarını yerine getirerek apoptozla ölenler,

2. Efektör bellek T hücresi: Sürekli kan ile periferik dokular arasında göç edip, dokuda bir uyarın ile karşılaşınca sitokin salarlar,

3. Santral T bellek hücresi: Lenf nodu ile kan arasında göç eden, ancak ikincil bir uyarın olunca çoğalarak efektör fonksiyonlarını gerçekleştiren hücreler

Psoriazide T lenfosit popölasyonunun çoğunluğunu, efektör bellek T hücrelerinin oluşturduğu saptanmıştır (63). Efektör bellek T hücrelerinin tanıdıkları antijenle tekrar karşılaştıklarında hedef dokuya göç etmelerini sağlayan yüzey antijenleri vardır. Psoriazide bu T hücrelerinin deriye göçünü sağlayan molekül, kutanöz lenfosit ilişkili antijen (CLA)'dır (63,64).

Naif T lenfositler hangi tür lenfositlere yönelirse yönelsin, ürettikleri sitokinlerin türü ve işlevlerine göre, Th1, Th2, Th17 ve regülatör T hücreleri (Treg) olmak üzere dört farklı tipe polarize olurlar. Psoriaziste bu polarizasyonu belirleyen temel faktör, dendritik hücrelerden salınan sitokinlerdir. Plazmositoid dendritik hücrelerden salınan IFN- γ ve myeloid dendritik hücrelerden salınan IL-12, naif T hücrelerin Th1 yönüne polarize olmasını sağlar. Th1 polarizasyonu ile T lenfositlerden başlıca IL-2 ve IFN- γ salınımı olur. Psoriazisin genel olarak Th1 paternli bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. Son yıllarda, Th1 dışında birçok organ spesifik kronik inflamatuvar hastalığın etyolojisinde rol oynayan ve IL-6, TGF- β aracılığıyla gelişen Th17 polarizasyonunun da psoriazide önemli rol oynadığı gösterilmiştir (6,64).

Sonuç olarak, psoriazide henüz tanımlanmamış antijene spesifik CLA(+) efektör bellek tipi T lenfositleri, Th1 ve Th17 alt gruplarına polarize olmakta ve uyarı halinde dokudan salınan kemokinler aracılığıyla deriye göçerek efektör fonksiyonlarını yerine getirmektedir (63,65).

Regülatör T hücreleri arasında en iyi bilineni CD4+, CD25+ subtipidir. Treg hücreleri immün yanıtta Th1 ve Th2 dengesini regüle eder. Psoriazisteki kontrolsüz efektör T hücre proliferasyonundan, supresör Treg hücrelerinin

disfonksiyonunun sorumlu olabileceği de belirtilmektedir (66). Psoriatik epidermiste sağlıklı epidermiste bulunmayan ve IL-17 salgılayan CD8+ epidermal T hücrelerin varlığı gösterilmiştir. CD8+ IL-17 salgılayan T hücreleri, IL-17'nin yanı sıra, IFN- γ , TNF- α , IL-21 ve IL-22 salgırlar. Bu hücreler Treg hücrelerinin supresif etkilerine dirençlidir (67,68).

T hücre aktivasyonu, antijen sunan hücreler (ASH) ile etkileşimi gerektiren kompleks, sırasal bir süreçtir ve tam aktivasyon iki sinyal oluşumunu kapsar (69). Başlangıç stimülasyonu ASH üzerindeki MHC (sınıf I ya da II) ile T hücre reseptörü (THR) etkileşimi ile gerçekleşir. MHC sınıf I'e sunulan antijenler (intraselüler antijenler) THR kompleksi tarafından, MHC sınıf II'ye sunulan antijenler (ekstraselüler antijenler) THR/CD3/CD4 kompleksi tarafından tanınırlar (70). Aktivasyondan sorumlu tutulan faktörler arasında, viral (retrovirüs, HPV, parvovirüs B19) veya bakteriyel (streptokok, stafilokok) kaynaklı antijen veya süperantijenler ile nöropeptitler ve keratin kökenli peptitler yer almaktadır (70,71). Antijen spesifik sinyalden sonra, aktivasyonun THR tarafından tamamlanması için, antijen spesifik olmayan sinyal gereklidir. Kostimülasyon olarak adlandırılan bu sinyal oluşumu, ASH üzerindeki ligand ile T hücre üzerindeki moleküllerin etkileşimini gerektirir.

T hücre ile ASH arasındaki bağlantının sağlanmasındaki kostimülatör bağlantılar:

- 1) ASH'deki CD80 ve CD86 ile T hücresindeki CD28
- 2) ASH'deki CD80 ve CD86 ile T hücresindeki kutanöz T lenfosit antijen 4 (KTLA 4). Bu sinyal inhibitör sinyaldir.

3) LFA3 ile CD2

4) CD40 ve CD40 L (CD54) (72).

Kostimülasyon oluşmazsa T lenfositler apoptoza uğrar ya da yanıtız kalır (55,72).

Aktivasyondan sonra matür T hücreleri (CD45RO+) kutanöz lenfosit antijeni (CLA) bulundururlar. CLA dermisteki endotel hücrelerinde bulunan adezyon molekülleri olan E-selektin ve P-selektine bağlanmayı sağlar. Bu bağlanma, kemokinlerin T hücrelerini uyararak, bu hücrelerin LFA-1 ve VLA-4 bulundurmalarına, endotel hücrelerinin ise intraselüler kutanöz adezyon molekülü (ICAM) ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) eksprese etmelerine neden olur. Bu moleküllerin etkileşimi sonucu, aktif T hücrelerinin, postkapiller venül yolu ile dermise göçü sağlanır (55,69,72). Aktif T hücreleri IFN- γ veya TNF- α gibi sitokinler salarak, nötrofilleri de içeren diğer immün efektör hücrelerin inflamasyon alanına toplanmasını sağlar. Başlangıçta T hücre ile ASH etkileşimi lenf nodlarında oluşurken, takip eden etkileşimler deride psoriatik plakta gerçekleşir (73).

2.4.2. Natural Killer ve Natural Killer T Hücreleri

Natural killer (NK) hücreleri doğal immün yanıt ile kazanılmış immün yanıt arasında köprü görevi görürler. Naturel killer hücreler, dentritik hücreler tarafından salgılanan IFN- α ve TNF- α ile aktive hale gelir. Yoğun miktarda IL-4 ve IFN- γ sentezleme özelliğine sahiptir. Natural killer T (NKT) hücreleri CD3, TCR α ve β gibi T hücre reseptörlerine hem de NK belirteçlerine sahiptir. NKT

hücreleri, glikolipid yapıdaki antijenleri tanıma özelliğine sahip olan, MHC klas I benzeri bir molekül olan CD1d aracılığı ile uyarılırlar. NKT hücreleri Th1-Th2 dengesinde rol oynayarak, otoimmün hastalıkların patogenezinde görev alırlar. NK hücreleri gibi NKT hücrelerinin de, IFN- γ gibi inflamatuvar sitokinleri büyük miktarda sentezleme özelliği vardır. Psoriasis patogenezinde lezyonel CD94+ ve CD161+ NKT hücreleri CD1d+ keratinositlerle ve dermal NKT hücreleri de CD1d+ dermal dendritik hücreler ile etkileşir (74).

2.4.3. Dendritik Hücreler

Antijen sunucu hücreler olan dendritik hücreler hem lezyonlu hem de lezyonsuz deride bulunur. Potent immün uyarıcı kapasiteleri nedeniyle psoriasis patogenezinde yer alırlar (6). Dendritik hücreler; inflamatuvar dendritik epidermal hücreler, Langerhans hücreleri, dermal myeloid dendritik hücreler ve plazmasitoid dendritik hücreler olmak üzere gruplandırılırlar (75).

2.4.3.1. İnflamatuvar Dendritik Epidermal Hücreler

İnflamatuvar dendritik epidermal hücreler, sağlıklı bireylerin epidermisinde yok denecek kadar az iken, psoriasisli deride sayıları belirgin derecede artmıştır. Langerhans hücrelerinden Birbeck granüllerinin olmaması, CD1a'nın düşük ekspresyonu ve normal deride bulunmaması ile ayrılırlar (68).

2.4.3.2. Langerhans Hücreleri

Langerhans hücreleri karakteristik olarak tenis raketi benzeri Birbeck granülleri içerirler. Epidermin suprabazal tabakasında lokalize olup, keratinositler ile yakın ilişkilidirler (75). Primer görevi antijen sunumu olan bu hücre grubunun psoriazisteki görevi halen netlik kazanmamıştır (76).

2.4.3.3. Dermal Myeloid Dendritik Hücreler

Dermal myeloid dendritik hücreler sağlıklı dermiste immatür halde bulunur. MHC klas II veya faktör 13a sentezleme özellikleri vardır. Psoriasis lezyonlarında matür ve sayıca artmış olarak gözlenmiştir (68). Psoriasisli derideki dermal myeloid dendritik hücreler, IL-17 ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılayarak otoreaktif T hücrelerinin proliferasyonunu ve Th1 sitokin üretimini yönlendirir (77,78,79).

2.4.3.4. Plazmositoid Dendritik Hücreler

Sağlıklı deride yok denecek kadar az olan plazmositoid dendritik hücreler, psoriasisli olguların hem lezyonlu hem de lezyonsuz derisinde bulunur, ancak sadece lezyonlu deride aktif halde saptanırlar. Aktive olduklarında yoğun miktarlarda IFN- α sentezleme özellikleri vardır. Psoriazisteki inflamasyonu başlatmada önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Plasmositoid dendritik hücre fonksiyonunun inhibisyonu ile psoriaziform değişikliklerinin ortaya çıkmasının

önlenebildiği gösterilmiştir (80). Plazmositoid dendritik hücreler, TNF- α ve toll like reseptor (TLR) sentezlerler. TLR7 ve TLR9 aktivasyonunun yoğun IFN- γ üretimini indüklediği gösterilmiştir (67,68,78).

2.4.4. Makrofajlar

Antijen sunma kapasitesine sahip bu hücrelerin hastalık patogenezine en önemli katkıları, patogenezdeki önemli sitokinlerden TNF- α 'yı en çok üreten hücre olmalarıdır. Ayrıca ürettikleri IL-6 ve IL-8 aracılığıyla keratinositleri uyarırlar (63,64).

2.4.5. Nötrofiller

Nötrofiller psoriasis plaklarının merkezinde ve aktif lezyonlarda belirgindir. Bu nedenle psoriazisteki inflamasyona ikincil olarak ortamda bulundukları düşünülmektedir. Reaktif oksijen radikallerini üretir, antimikrobiyal peptitleri sentezlerler (68,78).

2.4.6. Mast Hücreleri

Psoriasisli deride mast hücreleri de artmıştır. IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri üretirler. Bir nöropeptit olan substans P üretimiyle sinir sistemi ve immün sistem arasında köprü görevi görürler (68,78).

2.4.7. Keratinositler

Psoriatik derideki keratinositlerin proliferasyonunun hızlandığı bilinmektedir (6). Psoriaziste sağlıklı keratinositlerin uygunsuz efektör T hücre yanıtına ikincil mi proliferasyon olduğı, ya da keratinositlerdeki bir anormalliğın mı inflamasyonu tetiklediğı henüz bilinmemektedir. Ancak keratinositlerin derideki immün sistemin bir parçası olarak görev alarak, immün sistemin diğer elemanları ile etkileşim halinde bulunduğı bilinmektedir. Keratinositlerin, aktive nötrofillerin deriye göçüne neden olan ve T hücrelerini aktive eden CXCL8, CXCL20, IL-1, IL-23, IL-17, IL-18, IFN- γ gibi proinflamatuvar kemokinleri, sitokinleri, anti-mikrobiyal peptitleri, büyüme faktörlerini ve eikozanoidleri sentezleme özellikleri vardır (74).

2.4.8. Endotel Hücreleri

Psoriaziste anjiogeneze ve vasküler endotel hücrelerinde, lökosit trafiğini kolaylaştıran adezyon molekülleri ICAM-1 ve E-selektin sunumunda artış görülür (6).

2.4.9. Sitokinler ve Kemokinler

Psoriasis lezyonlarında T lenfositler tarafından salınan ve Tip 1 sitokin olarak bilinen IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , IFN- γ , IL-23, IL-17, IL-22, IL-18 sitokinlerin düzeyleri yüksektir (81).

TNF- α proinflamatuvar bir sitokindir. Psoriasisli olgularda reseptörü ile birlikte hem doğal immün yanıt, hem de adaptif immün yanıt hücreleri tarafından sentezi artmıştır. Myeloid dendritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, Th1 ve Th17 hücreleri başlıca TNF- α kaynağıdır. Deride, Langerhans hücrelerinin gelişimini, göçünü ve proliferasyonunu, keratinositlerin adezyon molekül ekspresyonlarını artırır. IL-1 β , IL-8, IL-6 ve GM-CSF gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentez ve salınımını artırır. TNF- α blokajı psoriasis plaklarında keratinosit diferansiyasyonunu düzenler (6,68,78).

IFN- γ epidermisteki NKT hücreleri ve aktifleşmiş T hücrelerinden salınır. Psoriaziste çok sayıda immün ilişkili gen sunumunu idare eden STAT, transkripsiyon faktör ailesinin üyelerini harekete geçirir (6). Myeloid dendritik hücrelerin matürasyonu ve T hücre aktivasyonunu sağlar. IFN- γ , myeloid dendritik hücrelerden IL-1 ve IL-23 salgılanmasını uyarır (78). Endotel ve keratinositler üzerindeki ICAM üretimini artırır (82).

IL-1 β , proinflamatuvar bir sitokindir ve myeloid dendritik hücreler, keratinositler, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından sentezlenir. IL-1 β ,

Th17 hücrelerin farklılaşmasında görev alır ve IL-23 ile birlikte IL-17 üretimine katkıda bulunur (78).

IL-6, T hücrelerinin direkt olarak epidermise migrasyonundan sorumludur. Sitotoksik hücrelerin, aktive NK hücrelerinin, epidermal ve dermal hücrelerin büyüme ve diferansiasyonunu sağlar. Koebner fenomeninde, psoriatik deride artan IL-6'nın rol oynadığı düşünülmektedir (82).

IL-8, psoriazisli deride mast hücreleri ve nötrofiller tarafından üretilir. IL-6 ile birlikte Th17 hücrelerinin ve IL-17 üreten nötrofillerin gelişimini düzenler (74).

IL-17; IL-6, IL-8, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve prostoglandin-E2'nin epitelyal, endotelyal ve fibroblastik hücrelerden ekspresyonunu sağlarken, fibroblastlardan da ICAM-1 ekspresyonunu indükler (82).

IL-22, keratinosit proliferasyonunu artırır ve farklılaşmasını azaltır (74).

İnsan derisinde iki temel grup antimikrobiyal peptit bulunur. Bunlar katelisinler (LL-37) ve beta-defensinlerdir. Doğal antibiyotik özelliklerinin yanı sıra bu peptitlerin kemotaktik özellikleri de bulunmaktadır. Bu peptitlerin sentezi lokal doku hasarı, IL-17 ve IL-22 tarafından indüklenir. Epidermal hasar sonrasında salgılanmaları, Koebner fenomeni patogenezinde defensinlerin rolünü desteklemektedir (74).

Psoriazisli deride ısı şok proteinleri (HSP)'nden; HSP 27, 60 ve 70 ile bunların ligandı olan CD91 sentezi artmıştır (78).

Patogeneizde rol alan bir çok mediatörün regülasyonunda TLR'ler görev almaktadır. Psoriaziste keratinositler üzerinde TLR-1 ve TRL-2 sentezi artmıştır. (67).

Özetle; psoriazis poligenik tip heredite gösteren, multifaktöryel etyolojili, kronik ve tekrarlayıcı otoimmün, bir deri hastalığıdır. Hastalığın genetik yatkınlık zemininde infeksiyon, emosyonel stres ve travma gibi çevresel faktörlerin etkisi ile T hücre aracılı mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Son yirmi yıl içinde patogeneizde T hücrelerinin anahtar rolü olduğu açıkça anlaşılmıştır. Günümüzde keratinosit proliferasyonunun sekonder biyolojik bir fenomen olduğu, asıl rolü kesin olarak tanımlanmamış antijenik uyarana karşı deriye infiltre olan T hücrelerinden salınan IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve IL-12 gibi çok sayıda proinflamatuvar sitokinin oynadığı kabul edilmektedir (83).

2.5. Klinik Özellikler

Psoriazis; klinik olarak keskin sınırlı, eritemli, beyaz skuamlı papül ve plaklarla karakterize bir hastalıktır (6,68,84). Skuamlar kazınarak kaldırılacak olursa, donmuş mum damlası kazındığındaki beyazlaşma ve katmanlar halinde kalkışına benzetilen görünüme “*Mum Lekesi Fenomeni*” denmektedir (7). Psoriaziste skuamlı plakta kazımaya devam edilecek olursa, lezyondan yapışık,

nemli bir tabaka kaldırılabilir. Buna “*Son Zar Fenomeni*” denir. Bu, epidermisin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psoriasis için patognomonik bir bulgudur (29). Kazıma işlemine birkaç saniye daha devam edilirse parlak eritematöz yüzeyde küçük kanama odakları gözlenir. Buna da “*Auspitz Belirtisi*” denir. Auspitz belirtisi, tanısız özelliğe sahiptir ancak atipik formlarda bulunmaz (7). Koebner fenomeni, kutanöz travmayı takiben sağlam derisinde psoriaziform lezyonların ortaya çıkmasıdır. Koebner fenomeni pozitifliği daha çok stabil olmayan formlar ve hastalık alevlenmelerinde görülür. Psoriaziste genellikle travmadan 10-20 gün sonra yeni lezyonlar gelişir. Koebner fenomeni psoriaziste %38-76 oranında pozitiflik gösterir (85).

Psoriazisin klinik görünümü lezyonun yerleşim yeri ve meydana geliş süresine göre farklılıklar gösterir. Psoriasis, lezyonların morfolojik görünüşlerine ve yerleşim yerlerine göre sınıflandırılabilir (84).

Psoriazisin klinik olarak sınıflandırılması: (68)

1. Psoriasis vulgaris
2. Guttat Psoriasis
3. Küçük Plak Psoriasis
4. İnvers Psoriasis
5. Eritrodermik Psoriasis
6. Püstüler Psoriasis
 - a) Jeneralize püstüler Psoriasis (Von Zumbusch tipi)
 - b) Egzantematik Püstüler Psoriasis

c) Annuler Püstüler Psoriazis

d) Lokalize Püstüler Psoriazis

7. Sebopsoriazis

8. Napkin Psoriazis

9. Lineer Psoriazis

2.5.1. Psoriazis Vulgaris

Klasik psoriazis formu olarak kabul edilmektedir ve tüm yaş grupları içinde en yaygın bildirilen klinik formdur. Tüm psoriazisli hastaların %80-90'nı oluşturur (86). Kısmen simetrik dağılımlı, keskin kenarlı, eritemli, skuamlı plaklar izlenir. Tutulan vücut yüzey alanının derecesi, sınırlıdan yaygına kadar değişiklik gösterebilir. Saçlı deri, dirsekler, dizler ve sakral alanın yanı sıra el ve ayaklar predileksiyon bölgeleridir. (6). Plaklar tek tek olabileceği gibi birleşerek geniş alanları kaplayabilir (30). Genital bölge hastaların %30'unda tutulur (6).

Psoriatik lezyonlar şekil ve büyüklüklerine göre değişik isimler alır. Toplu iğne başı büyüklüğündeki lezyonlar punktata; damla şeklinde olanlar guttat, madeni para büyüklüğünde olanlar plak; vücudun tümüne yakınına kaplayanlar universal psoriazis olarak adlandırılır. Şekillerine göre ortadan kısmi iyileşme göstererek halka şeklini alanlar annüler, etrafa doğru genişleyip birbirleriyle birleşerek sirsine bir görünüm gösterenler girat, skuamların üst üste birikerek konik şekilli salyangoza benzer görünüm alması ise rupioid psoriazis adını alır. Persistan, kalın ve geniş skuamların sırt, ekstremiteler ve kalçalarda oluşturduğu görünüm ise elefant psoriazis olarak isimlendirilir (84).

Psoriasis hastalarında en sık izlenen subjektif yakınma kaşıntıdır (%63-84) ve genellikle lezyonların yayıldığı dönemlerde sık görülmektedir (87).

Hastalığın seyri kronik olmasına rağmen tamamen düzelme dönemleri olabilir. Hastaların %5'inde 5 yıldan uzun süren düzelme dönemleri bildirilmiştir (6). Tedavi ile iyileşen psoriatik lezyonların yerinde çoğu kez postinflamatuar hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon veya depigmentasyon kalır. İzlenen hipopigmentasyon psoriatik lökoderma olarak adlandırılır. Psoriatik plaktaki melanin üretiminin inhibisyonuna bağlıdır. İyileşen plakların çevresinde milimetrik, eritemsiz hipopigmente bir zon gelişmesi de Woronoff halkası olarak bilinmektedir (6,68).

Palmoplantar psoriasis, el ve ayakların volar yüzlerinde kırmızı, simetrik, keskin kenarlı, üzerleri yapışık sarı renkli skuamlarla kaplı 1-4 mm çapında keratotik lezyonlarla karakterizedir. Lezyonlar oldukça sert olup genellikle tenar ve hipotenar bölgelerde yerleşirler. Lezyonlar el ve ayak sırtına taşıp bu bölgelere de yerleşim gösterebilirler. Sıklıkla avuç içinde veya parmak çizgilerine gelen yerlerde ağrılı fissürler görülebilir (84).

2.5.2. Guttat Psoriasis

Hastalığın %2'sini oluşturan bu varyant çocukluk döneminde sık olarak izlenmektedir (6). Akut başlangıçlı çok sayıda küçük, eritemli, yağmur damlası benzeri papüller olup, üzerleri skuamlı olabilir. Sıklıkla HLA-Cw6 ile birliktelik bildirilmiştir. Faringeal streptokoksik enfeksiyon, döküntüleri tetikleyen en önemli nedendir. Hastaların bir çoğunda 1-2 hafta öncesinde geçirilmiş üst

solunum yolu enfeksiyonu öyküsü bulunmaktadır (86). Hastaların yaklaşık yarısında geçirilmiş streptokoksik enfeksiyona bağlı olarak antistreptolizin O, anti-DNaz B ve streptozim titresinde yükseklik saptanmaktadır. Guttat psoriazisin çocuklardaki prognozu, haftalar, aylar içinde oluşan spontan remisyonlarla çok iyidir. Yetişkinlerde guttat psoriazis kronikleşebilir (6).

2.5.3. Küçük Plak Psoriazis

Küçük plak psoriazis klinik olarak guttat psoriazise benzese de, yaşlı popülasyonda görülmesi ve kronik gidişinin yanında, 1-2 cm çapında lezyonlardan oluşması ile guttat psoriazisten ayrılır (68).

2.5.4. İnvers (Fleksural/ İntertrijinjöz) Psoriazis

Aksilla, meme altı, perine, inguinal bölge, popliteal ve antekubital fossa gibi fleksural bölgelerin tutulduğu tipe denir. Genellikle obez ve yaşlılarda, çocuk ve genç erişkinlere oranla daha sık izlenir. Her ne kadar psoriatik lezyonlar anhidrotik olsa da, çevre derideki hiperhidrozun etkisi ile maserasyon ve friksiyona bağlı olarak, bu bölgelerdeki lezyonlar skuamaların izlenmediği, eritemli keskin sınırlı infiltrate plaklar şeklinde görülür. Kaşıntı sıklıkla eşlik eder (7,68,88).

2.5.5. Eritrodermik Psoriazis

Eritrodermik psoriazis, yüz, el, ayak, tırnak, gövde ve ekstremiteler de dahil bütün deri yüzeyini etkileyen, belirgin eritem ve skuamla karakterize

psoriasis tipidir. Eritrodermik psoriazisteki skuamlar psoriasis vulgaristeki gibi kalın ve yapışık değil, daha yüzeyeldir (30,68,88). Hastalığa ateş, genel durum bozukluğu, sıvı-elektrolit dengesizliği, anemi, hipoalbuminemi gibi sistemik bulgu eşlik edebilir. Hastalık dirençli kronik psoriasis formundan gelişebileceği gibi, akut olarak eritrodermi formuyla da başlayabilir (7,68). Diğer eritrodermi nedenlerinden, klasik lokalizasyonlardaki kronik plak hikayesi, karakteristik tırnak değişikliklerinin olması, lezyonlu bölgelerde arada sağlam deri alanlarının olmasıyla ve yüz tutulumunun olmamasıyla ayrılır (6).

2.5.6. Püstüler Psoriasis

Püstüler psoriasis, steril püstüllerle seyreden inatçı bir klinik tablodur. Lokalize ve generalize klinik tipleri vardır (7).

2.5.6.1. Jeneralize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch Tipi)

Generalize püstüler psoriasis, psoriazisin yaygın eritemli zeminde generalize steril püstüller, sistemik belirtiler, ateş ve tekrarlayan ataklarla karakterize nadir görülen, ölümcül olabilen, aktif ve stabil olmayan bir klinik tipidir. Genellikle erişkinlerde ve her iki cinsten eşit sıklıkla izlenir (84). Gebelik, diyabet, stres, hipokalsemi, enfeksiyonlar, kontakt dermatit, iritan lokal tedaviler, güneş, arsenik, pirogallol, progesteron, iyodürler, salisilatlar, lityum, fenilbutazon, oksifenbutazon, penisilin, nistatin ve kortikosteroidlerin aniden kesilmesi, psoriazisin püstüler forma dönmesine veya doğrudan püstüler psoriasis başlamasına neden olabilir (89). Genel durum bozukluğu, 40°C'yi

bulan ateş, halsizlik, bulantı, poliartralji gibi sistemik semptomlar deri lezyonlarına eşlik eder. Oral mukozada püstüller ve çoğrafik dil bulunabilir. Laboratuvar bulgusu olarak lokösitoz, lenfopeni, anemi, hipokalsemi, hipoalbuminemi ve sedimentasyon hızında artış görülebilir (84).

2.5.6.2. Egzantematik Püstüler Psoriazis

Egzantematik püstüler psoriazis, viral enfeksiyon sonrasında jeneralize plak psoriazis ile beraber yaygın püstüler lezyonların görülmesi ile karakterizedir. Jeneralize formun aksine bu formda, eşlik eden sistemik bulgular olmayıp hastalık tekrar etmeye eğilimlidir (68).

2.5.6.3. Annuler Püstüler Psoriazis

Jeneralize püstüler psöriazisin nadir görülen bir formudur. Daha çok çocuklarda görülür. Keskin sınırlı eritem olarak başlayan lezyon, daha sonra ödematöz bir hal alıp, eritema sentrifiguma benzer şekilde çevreye doğru genişler. Aktif olarak genişleyen kenar üzerinde püstüller oluşur. Püstüller kuruyarak yerinde skuam bırakır (89).

2.5.6.4. Lokalize Püstüler Psoriazis

Lokalize püstüler psoriazis, palmopantar püstüler psoriazis ve *Akrodermatitis Kontinua of Hallopeau* olmak üzere iki şekilde görülür (68).

Palmopantar püstüler psoriazis, palmar ve plantar bölgeyi tutan hiperkeratoz ve püstül formasyonu ile karakterizedir (7). Hastalık kadınlarda ve

20-60 yaş arasında daha sık olarak görülür (68). Hastalık sigara içiçiliği ile yakından ilişkilidir (90).

Akrodermatitis Kontinua of Hallopeau; dermatitis repens, akrodermatitis perstans olarak da bilinir; parmak uçlarından başlayarak zamanla proksimale doğru yayılan tekrarlayıcı, steril püstüllerle karakterize kronik seyirli bir hastalıktır. Lezyonlar sıklıkla lokalize travmaları takiben gelişir. Tırnak yatağı ve matrikste yerleşen püstüller, tırnak plağı kaybına ve onikodistrofiye neden olabilir (84).

2.5.7. Sebopsoriazis

Sebopsoriazis; saçlı deri, glabella, nazolabial katlantı, perioral, peristernal ve intertriginöz alanlar gibi seboreik bölgelerde lokalize olan eritematoz plaklar ile karakterizedir. Etiyolojide Pityriosporum ovalenin rolü net olmamakla birlikte, antifungal tedavi etkili olabilmektedir (68).

2.5.8. Napkin Psoriazisi

Genellikle 2-8 aylık bebeklerde, arabezi bölgesinde izlenen psoriazis lezyonlarını nitelendirmek için kullanılan bir terimdir. Diaper dermatitten klinik olarak ayrılması gereken hastalık, tedaviye iyi cevap verir. Ancak bebeklerin yetişkin hayatta gelişebilecek psoriazis açısından takibi önerilir (86).

2.5.9. Lineer Psoriazis

Lineer psoriazis, psoriazisin nadir görülen formlarından olup, özellikle alt ekstremitelerde lineer olarak gözlenir. Gövdede dermatomal yerleşimli lezyonlar da görülebilir (68).

2.5.10. Coğrafik Dil

Psoriaziste spesifik bir mukoza tutulumu olmamakla birlikte, coğrafik dilin psoriazisli hastalarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Tipik lezyonlar özellikle dil yerleşimli keskin sınırlı, annuler şekilli, gri, beyaz veya sarımsı renkte plaklar şeklindedir. Zamanla lezyonun çapı yavaşça artarken, santralde kırmızı atrofik bir zon gelişir (91).

2.5.11. Psoriaziste Tırnak Tutulumu

Psoriazisli hastalarda tırnak tutulumu %10-80 oranında izlenmektedir. El tırnakları ayak tırnaklarından daha fazla etkilenmektedir. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, hastaların %14'ü mevcut tırnak değişikliklerine bağlı olarak, günlük hayatta önemli kısıtlamalar yaşadıklarını belirtmişlerdir (6). Psoriazis tırnak matriks ve yatağını etkileyerek çeşitli bulgulara neden olmaktadır. Psoriazis tırnak matriksini etkilediğinde; lunulada kırmızı yuvarlak alanlara, tırnak plağında lökonişi, pitting (yüksük tırnak) ve ufalanmaya neden olur. Tırnak yatağı tutulumunda; yağ damlası (Salmon lekesi), subungual hiperkeratoz, splinter hemoraji ve onikolize yol açar. Bu bulgular genellikle aynı hastada el ve ayak tırnaklarında bir arada görülebilir (91). Salmon lekesi özellikle psoriazis için

spesifik olarak kabul edilir (68). Tırnak tutulumu olan hastalarda psoriatik artrit insidansı artmıştır (6).

2.5.12. Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit tüm popülasyonda %0,04-0,2 oranında gözlenir (92). Psoriatik artrit psoriazisli hastaların %5-30'unda görülür (6). Hastalık her iki cinste eşit görülmektedir. Psoriatik artrit seronegatif spondiloartropati grubunda değerlendirilir (91). Hastaların %75'inde cilt lezyonları eklem tutulumundan daha önce başlar, %15 kadarında eş zamanlı başlangıç izlenirken, %10'unda ise eklem tutulumu cilt lezyonlarından önce izlenir (93). Hastaların %40-50'sinde HLA-B27 antijeni pozitifdir. Bu oran sakroileit ve spinal tutulumu olan olgularda daha da yüksektir. Yapılan çeşitli çalışmalarda HLA-B27 ile sakroileit ve spinal tutulum, HLA-Cw6 ile oligoartiküler tutulum, HLA-DR4 ile simetrik poliartiküler tutulum ve şiddetli eroziv artrit arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (91).

Psoriatik artrit, 1973 yılında Moll ve Wright tarafından tiplerine göre sınıflandırmıştır. Günümüzde halen geçerliliğini koruyan sınıflandırmaya göre psoriatik artritin 5 klinik tipi mevcuttur (7):

1. Distal interfalangeal eklem tutulumu: En sık görülen formudur
2. Asimetrik oligoartiküler tutulum
3. Simetrik poliartiküler tutulum: Romatoid artrite benzer tutulum şeklidir
4. Spondilit ve sakroileit
5. Arthritis mutilans

El ve ayakların hem distal hem de proksimal interfalangeal eklemlerinin inflamasyonu, psoriatik artrit en yaygın bulgusudur. Romatoid artrit aksine, metakarpofalangeal eklem psoriatik artrit nadiren tutulur. Bir parmağın proksimal interfalangeal veya hem distal interfalangeal hem de proksimal interfalangeal eklem tutulumu klasik ‘sosis parmak’ deformitesi ile sonuçlanır (91).

Daktilitte bütün parmağın inflamasyonu söz konusudur. Etkilenen parmaktaki eklemlerin inflamasyonu kadar tendon kılıfının da inflamasyonu mevcuttur. Hastaların %30’unda izlenir. Psoriatik artrit için spesifik kabul edilmekle birlikte reaktif artrit de görülebilmektedir (94).

Mutilan artrit psoriatik artrit en az görülen varyantıdır. Hastalarda eklem hasarı ve kalıcı deformiteyle sonuçlanan şiddetli, ilerleyici eklem inflamasyonu vardır. Parmaklar kısalır, genişler ve osteoliz ve teleskopik fenomen nedeniyle palpasyonla daha yumuşak hale gelir (94).

2.6. Histopatoloji

Klinik olarak tipik psoriasis düşünülen olgularda, sıklıkla patolojik incelemeye gerek duyulmaz. Bunun yanında tanıyı doğrulamak ya da ayırıcı tanı gerektiğinde yapılabilecek tek laboratuvar inceleme histopatolojik incelemedir. Alınan biyopsi kesitleri rutin olarak hematoksilen ve eozin boyamada incelenir. Histopatolojik görünüm lezyonların evresine göre değişiklik gösterir (95).

Erken dönem lezyonların histopatolojisi spesifik değişim göstermezken, papillaların bir kaçında süperfisyal perivasküler T hücre infiltrasyonu, dermal

papillada kan damarlarının kıvrımlanmasında artış, orta düzeyde dermal ödem, T lenfosit ve nötrofil egzositozuyla beraber, minimal dermal spongios ile karakterizedir. Granüler tabakada fokal kayıp gözlenebilir (68).

Tam gelişmiş bir guttat lezyon ya da büyüyen bir psoriatik plağın sınırları aktif lezyon olarak nitelendirilir. Aktif lezyonda histopatolojik bulgular psoriazis için tanısaldır. Rete çıkıntılarının aşağıya doğru aynı seviyeye kadar uzamaları sonucunda düzenli akantoz izlenir. Suprapapiller epidermis, uzamış rete çıkıntılarına kıyasla daha incelmış görünür. İntersellüler ödem ve hipogranüloza bağlı olarak, epidermis üst tabakalarındaki hücreler büyümüş ve soluk görünür. Sıklıkla kornifiye tabakada, birleşen parakeratoz alanlarıyla beraber, granüler tabakada azalma ya da kayıp izlenir. Parakeratoz ve beraberinde ortokeratoz izlenir. Parakeratoz içinde nötrofil kümelenmeleri, yani "*Munro Mikroabseleri*" izlenebilir (96).

Püstüler psoriaziste erken lezyonlarda epidermis hafif akantolitik iken, daha eski ya da persistan lezyonlarda düzenli psoriaziform hiperplazi görülür. Nötrofiller dilate kan damarlarından papüler dermise ve epidermise göç eder, stratum korneumun altında, üst malpighi tabakada dejenere olarak, Kogoj'un sponjiotik püstüllerini oluştururlar. Farklı evrelerde intraepidermal püstüllerin varlığı genellikle püstüler psöriazis için tanı koydurucudur (95).

Tırnak psoriazisinde tırnak plağı, hiponişyum ya da tırnak kıvrımları gibi tırnağın hemen her bölümü etkilenebilir. Tırnak plağında hiperkeratoz, fokal parakeratoz ve parakeratotik tabakaya doğru nötrofil ekzositozu görülür, spongios sıktır. Klinik olarak görülen pitting, parakeratotik alanların dökülmesi sonucu

oluşur. Tırnak psoriazisi tanısı koymadan önce PAS boyamanın yapılması önemlidir, çünkü onikomikoz ve psoriasis benzer histolojiye sahiptir (95).

2.7. Tanı

Psoriazisin tipik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Hastalıkta tanı tipik klinik görünüm ve histopatolojik inceleme ile konulur (7).

2.7.1. Ayırıcı Tanı

Psoriasis ile birçok hastalık ayırıcı tanıya girmektedir. Hastalığın ayırıcı tanısında lezyonların lokalizasyonu ve hastalığın klinik tipi önemlidir (7).

Psoriasis vulgaris lezyonları klasik olarak eritemli skuamlı plaklar ile seyrettiğinde ve lezyonlar klasik lokalizasyonlarında olduğunda; başlıca liken planus, seboreik dermatit, numuler dermatit, mikozis fungoides, pityriasis rozea, tinea korporis, liken simpleks kronikus, pityriasis rubra pilaris (PRP), parapsoriasis, subakut kutanöz lupus eritematozus, inflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevüs ve kontakt dermatit ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır (7,97).

Saçlı deri lezyonlarında seboreik dermatit, kontakt dermatit, çocuk hastalarda tinea kapitis süperfisyalis ayırıcı tanıda düşünülmalıdır. Korona olmuşsa seboreik dermatit, sifiliz gibi diğer korona yapan durumlardan ayrılmalıdır (7).

Guttat psoriasis pityriasis rozea, pityriasis likenoides kronika, liken planus, küçük plak parapsoriazisi, pityriasis likenoides et varioliformis akuta

(PLEVA) ve ilaç erüpsiyonu ile klinik olarak karışabilir. Guttat psoriazisin sekonder sifiliz ile de mutlaka ayırıcı tanısı yapılmalıdır (6,68).

Eritrodermik psoriazis; mikozis fungoides, liken planus, PRP, pemfigus foliaceus, atopik dermatit, seboreik dermatit, kontakt dermatit, iktiyozis, ilaç erüpsiyonları gibi eritrodermi nedenlerinden, daha önce mevcut psoriazis öyküsü ve tırnak tutulumu olmasıyla ayrılır (97).

Püstüler psoriaziste; impetigo, superfisial follikülit, reaktif artrit sendromu, kandidiyazis dışlanması gereken hastalıklardır. Pemfigus foliaceus, lineer immunglobulin A pemfigusu, Sneddon Wilkinson Hastalığı, migratuar nekrolitik eritem, geçici neonatal püstüler melanozis, yenidoğan döneminin akropüstülozisi, akut jeneralize egzantematöz püstülozis de ayırıcı tanıda düşünülmelidir (68).

Tırnak tutulumu ile giden olgularda tırnağın mantar enfeksiyonları, liken planus ve egzama dışlanmalıdır (7,97).

2.8. Tedavi

Psoriazis, depresyon ve kronik akciğer hastalığından sonra, ruhsal etkileri en fazla olan üçüncü hastalık ve konjestif kalp yetmezliğinden sonra da fiziksel etkileri en fazla olan ikinci hastalıktır. Ancak hastaların 1/3'ü mevcut tedavilerin yararsızlığına inanmaktadır (7).

Hastalığın kronik yapısı ve etyopatogenezindeki zenginliğe paralel olarak, tedavisinde de oldukça fazla sayıda yöntem ve ajan günümüze kadar kullanılmıştır. Psoriazisle ilişkili immün mekanizmaların daha fazla aydınlatılmasıyla birlikte, daha spesifik tedaviler olarak nitelenebilecek biyolojik

ajanların günümüzde popüler olarak kullanılmaya başlanmasına rağmen, geçmişten gelen bir çok tedavi yöntemi halen güncelliğini korumaktadır (98).

Psoriasis tedavisinde topikal ajanlar, sistemik ajanlar, fototerapi ve biyolojik ajanlar olmak üzere başlıca dört yöntem kullanılır (99). Tedavi seçiminde hastanın yaşı, cinsiyeti, genel durumu, psoriasis yaygınlığı, süresi ve tipi, daha önce uygulanan tedaviler, eşlik eden hastalıklar, hastanın sosyoekonomik, duyu durumu ve hastalığın yaşam kalitesine etkisi göz önüne alınmalıdır. Uygulanacak tedavinin etkinliği güvenilirliği, kolay uygulanabilir oluşu ve hasta uyumu son derece önemlidir (7).

Tedavide temel amaç DNA sentezini inhibe ederek mitozu baskılamak, epidermal turnover normale döndürmek ve antiinflamatuvar etki sağlamaktır (7).

2.8.1. Topikal Tedaviler

Psoriasis tedavisini sınıfladığımızda, birinci basamakta topikal tedaviler ilk akla gelen tedaviler olmalıdır. İkinci basamakta fototerapi ve sistemik ajanlar, üçüncü basamakta ise biyolojik ajanların kullanımı akılcı bir stratejidir. Tek başına topikal tedavi kullanılacaksa, hafif ve orta düzey şiddetindeki hastaların bu tedavileri kullanmaları yarar sağlayacaktır (100).

2.8.1.1. Kortikosteroidler

Psoriasis tedavisinde en sık kullanılan ajan grubudur. Antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünsupresif etkileri antipsoriatik etkiyi sağlar. Eritem ve skuamı azaltmanın yanında, kaşıntı baskın semptomsa özellikle tercih edilmelidir

(101). Hafif ve orta şiddette psoriaziste ve diğer topikal ajanların irritasyon yapabileceği fleksural ve genital bölgelerde, sıklıkla ilk tedavi seçeneğidir (6).

Topikal steroidlerin tedavide bazı avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Başlıca avantajları; en hızlı etki eden topikal ajan olmaları ve hızlı emilerek irritasyon yapmamaları, bu nedenle genital bölge ve yüz dahil olmak üzere tüm bölgelerde kullanılabilmesidir. Başlıca dezavantajları ise; stria, telenjektazi, hipertrikoz gibi deride istenmeyen yan etkilere neden olabilmeleri, deri enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturmaları, taşıflaksi gelişimi nedeniyle zamanla etkinliklerinin azalması ve bu nedenle uzun süreli kullanılamamaları ve geniş bölgelere uzun süre uygulanırsa, sistemik etki nedeniyle gelişebilecek surrenal supresyon, iyatrojenik Cushing, osteoporoz ve depresyon gibi sistemik yan etkileridir (100).

2.8.1.2. Vitamin D₃ analogları

Topikal tedavide kortikosteroidlerden sonra en sık tercih edilen ajanlardır. Etkilerini hücre çekirdeğinde genomik olarak vitamin D reseptörüne bağlanarak veya bağlanmadan nongenomik olarak gösterebilirler. Antiinflamatuvar, antiproliferatif ve katelisidinler üzerinden antimikrobiyal etki gösterirler (102,103). Keratinositlerde diferansiasyonu stimüle edip, DNA sentezi ve proliferasyonunu inhibe ederler. Buna ek olarak immünmodülatör etkileri de vardır. Nötrofil ve monosit fonksiyonlarını azalttıkları tespit edilmiştir (104).

Kalsipotriol, takalsitol ve maksakalsitol tedavide kullanılan vitamin D₃ analoglarıdır (68). Vitamin D analoglarının tek başına kullanımından daha çok,

kortikosteroidlerle kombine tedavide kullanımı sıklıkla tercih edilmektedir. Özellikle klobetazol propiyonat ile kalsipotriol kombinasyonu en sık tercih edilen ve üzerinde çalışma yapılan kombinasyondur. D vitamini analoglarının tedavide etkinliğinin (PASI 75 değeri) %35-%50 arasında değiştiği bildirilmiştir. En sık izlenen yan etki irritasyondur ve ilacın kullanımını belirli alanlarda kısıtlar (100).

2.8.1.3. Retinoik asitler (Tazaroten)

%0.1 ve %0.05 konsantrasyonlarında, jel ve krem formları olan topikal bir retinoiddir. Keratinosit diferansiasyonunu artırıp, proliferasyonu azaltır. Özellikle plak kalınlığını ve deskuamasyonu azaltırken, eritem üzerine etkisi azdır. Gece yatmadan önce günde bir kez uygulanır. En önemli yan etkisi irritasyondur (104). Tazaroten kullanan hastalarla yapılan bir çalışmada pruritus hastaların %23'ünde, yanma %18'inde, irritasyon %9'unda ve eritem %8'inde gözlenmiştir. Bu nedenle topikal kortikosteroidlerle kombine kullanımı önerilmektedir. Tazaroten ile tedavi edilebilecek maksimum vücut yüzey alanı %10-20'dir (6).

2.8.1.4. Antralin (1.8-dihydroxyanthrone; cignolin, dithranol)

Serbest radikaller oluşturarak DNA sentezini inhibe eden antralin, keratinositler üzerinde doğrudan antimitotik etkiye sahiptir. Ayrıca nötrofil süperoksit oluşumu ve monositlerden IL-6, IL-8 ve TNF- α üretimini baskıladığı gösterilmiştir. Lokal yan etkilerinden deri, giysi ve eşyaları boyaması, irritasyon yapması kullanımını kısıtlamaktadır. Sadece lezyonlu deriye, az miktarda

uygulanmalıdır. Kronik plak psoriaziste tercih edilmeli, yüz, genital bölge ve kıvrım bölgelerinde kullanılmamalıdır (68, 105).

2.8.1.5. Katran

Katran, DNA sentez supresyonu, mitotik aktivitede azalma ve antiinflamatuvar özellikleri ile psoriasis tedavisinde etki gösterir (68). Başlıca avantajları; güvenli ve ucuz olması, steroidlerle ve keratolitiklerle kombine kullanılabilmesi, kalın plaklarda etkin olması, uzun remisyon sağlayabilmesi, saçlı deride losyon, şampuan şeklinde uygulanabilmesidir. Dezavantajları ise; kokulu, boyayıcı, irrite edici olması ve uygulama zorluğudur. Yan etkileri; follikülit, kontakt dermatit, keratoakantom, pigmentasyon oluşturmaları ve en önemlisi ise karsinojenite riskidir (100).

2.8.1.6. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Takrolimus ve pimekrolimus, kalsinörin inhibisyonu ile T lenfosit sinyal transdüksiyonunu ve IL-2 transkripsiyonunu bloke eden makrolid antibiyotiklerdir (68). Tedavide sadece yüz ve kıvrım bölgelerinde ve çocuk hastalarda önerilmektedir. İritasyon etkileri vardır ve geniş lezyonlarda maliyeti oldukça yüksektir (100).

2.8.1.7. Keratolitikler

Psoriasis lezyonlarında oldukça belirgin hiperkeratoz ve parakeratoz bulunur. Klinikte bu durum kalın, bazen yapışık kepeklerle karşımıza çıkmaktadır.

Kalın skuamların özellikle topikal tedavilerin penetrasyona engel olabildikleri gibi, bazen uzun süre kalıcı özellikte olduklarında, sistemik tedavilerde tedavi etkinliğinde zorluk oluşturmaktadır. Bu nedenle psoriasis tedavisinde eğer hiperkeratotik skuamlar varsa, keratolitikler tedavide özellikle başlangıç döneminde önemli yer tutmaktadır. Keratolitik amaçlı en çok kullanılan topikal ajan salisilik asittir. %3-5-10 oranında vazelin içindeki salisilik asit karışımları vücut için, %3-5 oranında salisilik asidin, hint yağı ve zeytinyağı içindeki solusyonları saçlı deri için kullanılabilir (100).

2.8.1.8. Topikal Antimetabolitler

En sık kullanılan topikal antimetabolit 5-florourasildir. %5'lik krem sınırlı lezyonları olan hastalarda kullanılabilir. Lezyon yerinde irritasyon yapabilir ve geniş alanlara sürüldüğünde sistemik yan etkiler ortaya çıkarabilir (104). Tırnak psoriasisinde topikal ve intralezyonel olarak kullanılabilir (7).

2.8.2. Fototerapi ve Fotokemoterapi

2.8.2.1. Dar-bant Ultraviyole B

Psoriasis tedavisinde uzun yıllardır kullanılmakta olan ultraviyole B (UVB) spektrumu içinde en etkili dalga boyunun 311-312 nm dalga boyundaki ışınlar olduğunun bulunmasından sonra geliştirilmiş bir yöntemdir. DNA sentezini inhibe ederek epidermal keratinosit hiperproliferasyonunu önler, T hücrelerinin apoptozunu ve immünsupresyon yapan sitokinlerin salgılanmasını uyarır.

Tedaviye minimal eritem dozunun %50-70'i ile başlanması, haftada üç gün süreyle tedavi verilmesi ve toleransa göre %20 doz arttırmaları önerilir (106).

UVB'nin kısa vadeli yan etkileri; eritem, kaşıntı, kserozis, seyrek olarak bül oluşumu ve rekürren herpes simpleks enfeksiyonunda artıştır. Uzun dönem yan etkileri ise; özellikle yüz bölgesinde daha fazla olmak üzere foto-yaşlanma ve deri kanseri riskindeki artıştır (107).

2.8.2.2. Psoralen ve ultraviyole A (PUVA)

Dalga boyu spektrumu 320-400 nm arasındaki ultraviyole (UV) ışınları UVA olarak isimlendirilir. Potent bir fotosensitizer olan psoralen ile UVA'nın birlikte uygulandığı rejim PUVA olarak bilinir (107). PUVA, DNA sentezi ve mitozu inhibe ederek keratinosit proliferasyonunu azaltır, antijen sunucu hücre fonksiyonlarını baskılar ve T-lenfositler, polimorfonükleer hücreler ve çeşitli sitokinler aracılığıyla antiinflamatuvar etki gösterir. Sıklıkla oral yolla 8-metoksipsoralenin (8-MOP), 0.6-0.8 mg/kg dozda alınmasından 1-3 saat sonra UVA uygulanmasıyla yapılır. 8-MOP ayrıca topikal veya banyo PUVA yoluyla da uygulanabilir (106).

PUVA tedavisi ile ortaya çıkabilen akut yan etkiler arasında kaşıntı, eritem, cilt kuruluğu, fotoonikoliz, subungual kanama ve PUVA ağrısı yer almaktadır. Psoralen ile ilişkili yan etkiler arasında; mide bulantısı ve kusma, baş ağrısı, bronkokonstrüksiyon, karaciğer enzim yüksekliği sayılabilir. PUVA tedavisinin katarakta yol açabilme olasılığı nedeniyle, psoralen alındıktan sonra 12-24 saat süreyle gözün korunması gereklidir. PUVA'nın uzun dönem yan etkileri

ise hipertrikoz, PUVA lentigoları, foto-yaşlanma ve artmış deri kanseri riskidir (108).

2.8.2.3. Hedefe Yönelik Fototerapi

Hedefe yönelik fototerapi, lokalize deri lezyonları olan hastalarda, sadece lezyonlu derinin tedavi edilip, sağlam derinin gereksiz UVB ışınından korunması prensibine dayanmaktadır. Psoriatik plakların sağlam deriye oranla daha yüksek doz UVB ışınlarını tolere edebilmeleri nedeniyle, hedefe yönelik fototerapi cihazları ile yüksek doz UVB ışınının, çevre deriye zarar vermeksizin lezyonlu alana uygulanabilmesi, tedavi etkinliğini arttırmaktadır (108,109).

2.8.3. Excimer Lazer

308 nm excimer lazer fokal olarak lezyonlu deriye uygulanabilir. Diz ve dirsek yerleşimi gibi lokalize lezyonu olan dirençli psoriasis olgularında kullanılabilir (68,110).

2.8.4. Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavinin etki mekanizması, fotosensitizan bir maddenin ışık etkisi ile aktive olması ve oluşan oksijen radikallerinin hücre destrüksiyonu yaratmasına dayanmaktadır. Fotosensitizan olarak 5-Aminolevulinik asit kullanımı ile, fotodinamik tedavinin dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanımı yaygınlaşmıştır (111). Psoriasis tedavisinde fotodinamik tedavinin etkili

olduğunu gösteren yayınlar olmakla beraber, etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (68).

2.8.5. Klimatoterapi

Klimatoterapi güneş ışığı, deniz suyu, termomineral içerikli sular, peloidler, çamur ve gazların kullanıldığı bir tedavi biçimidir. Klimatoterapide kullanılan doğal kaynakların hangi mekanizmalarla psoriazis tedavi ettiği bilinmemekle birlikte, kullanılan kaynağın tek başına etkinliği ile birlikte güneş, temiz hava ve bireyin çeşitli stres düzeyleri oluşturan rutin hayatından sıyrılması gibi faktörlerin de katkısının olduğu düşünülmektedir (112).

2.8.6. Sistemik Tedaviler

Psoriazis tedavisinde sistemik tedavi endikasyonları şu şekilde sıralanabilir (7).

1. Eritrodermik psoriazis
2. Genelize püstüler psoriazis
3. Psoriatik artrit
4. Şiddetli psoriazis vulgaris (PASI 10 ve/veya vücut yüzey alanı %10'un üzeri)
5. Orta şiddette psoriazis vulgaris (topikal tedavilere yanıtız/uyumsuz, fototerapiye yanıtız ya da fototerapinin kontrendike olduğu hastalar, yaşam kalitesinde %10'dan fazla azalma, hasta tercihi)

Psoriazis tedavisindeki mevcut sistemik tedaviler ise geleneksel tedaviler, ikincil ajanlar ve biyolojik ajanlar olmak üzere üç grupta incelenebilir (7).

1-Geleneksel tedaviler:

- Metotreksat
- Siklosporin
- Asitretin

2-İkincil ajanlar:

- Fumarik asit esterleri
- Sulfasalazin
- Hidroksiüre
- 6-Tiyoguanin
- Mikofenolat mofetil
- Takrolimus
- Leflunomid
- Azatioprin

3-Biyolojik ajanlar

TNF α antagonistleri

- Adalimumab
- Etanersept
- İnfliksımab

T Hücrelerini veya Antijen Sunan Hücreleri Hedefleyen Ajanlar

- Alefasept

İnterlökinleri Hedefleyen Ajanlar

- Ustekinumab

2.8.6.1. Geleneksel Tedaviler

2.8.6.1.1. Metotreksat

Bir folik asit analogu olan metotreksat, dihidrofolat redüktazı yarışmalı olarak inhibe eder. İnhibe olan dihidrofolat redüktaz üzerinden tetrahidrofolik asit oluşumunu önler, timidin ve pürinlerin, dolayısıyla DNA sentezinin ve hatta ilacın yüksek dozlarında protein sentezinin inhibisyonunu sağlar (113).

Metotreksat, psoriazisin sistemik tedavisinde 45 yılı aşkın bir süredir kullanılan ve hastalığın tüm tiplerinde etkili olan bir ajandır. Artmış keratinosit proliferasyonunu inhibe etmesinin yanı sıra antiinflamatuvar ve immünmodulatuvar etki gösterir (106).

Metotreksat başlangıçta sıklıkla 5-15 mg/hf dozda kullanılır. İyi tolere edilirse her iki haftada bir 2.5 mg arttırılarak, maksimum 30 mg/hf'ya kadar çıkılabilir. İlaç haftada bir gün 15-25 mg parenteral olarak, intravenöz (IV) veya intramusküler (IM); ya da 24 saatlik sürede iki-üç doza bölünerek oral yolla alınabilir (106). Remisyon sağlandıktan sonra, uzun dönem kullanım açısından mümkün olan en düşük doz seçilerek tedavi devam ettirilir. Etkisi yavaş ortaya çıkan bir ilaç olduğundan, doz artışlarında klinik etki için en az dört hafta beklenilmesi önerilmektedir (114).

Metotreksatın başlıca yan etkileri; bulantı, karın ağrısı, halsizlik, anoreksi, stomatit, saç dökülmesi, transaminazlarda yükselme, kemik iliği supresyonu, gastrointestinal ülser, ateş, enfeksiyonlara eğilim, depresyon, nefrotoksisite,

karaciğerde fibrozis ve hepatotoksisite, interstisyel pnömoni, alveolit, pulmoner fibrozistir (98,115).

Hepatotoksisite, metotreksat kullanımını sınırlayan en önemli yan etkidir. Diyabetes mellitus (DM), obezite, alkolizm, hepatit, hiperlipidemi, karaciğere toksik maddelerle maruziyet öyküsü, herediter karaciğer hastalığı varlığı, toksisite riskini arttıran önemli faktörlerdir. Bu faktörler kontrol altında tutulduğunda, karaciğer hasarı riskinin düşürülebileceği görüşü hakimdir (114). Karaciğer biyopsisi en tartışmalı konulardan biridir. Tüm hastalarda ilk 1.5 g birikimsel dozun ardından ve sonrasında her 1-1.5 g doz sonrasında biyopsi tekrarı önerilmektedir. Ancak karaciğer biyopsisi invaziv ve %2 morbiditesi olan bir işlemdir. Bu yüzden biyopsi gereksinimini ortadan kaldırarak invaziv olmayan tetkik arayışları sürmektedir. Bu anlamda son yıllarda en çok araştırılan yöntem prokollagen III propeptittir (PIIINP). Başlangıçta karaciğer patolojisi olmayan hastalarda PIIINP düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi halinde, karaciğer biyopsisi gereksiniminin ortadan kalkacağını destekleyen veriler nedeniyle, bazı Avrupa ülkelerinde biyopsi endikasyonu çok azaltılmıştır (106).

Gastrointestinal ve hematolojik yan etkilerin yönetiminde, metotreksata ek olarak folik asit kullanımı konusunda farklı görüşler bulunmakla birlikte, folik asit 1-5 mg/gün dozunda, metotreksatın alınmadığı günlerde kullanımı önerilmektedir (98,115).

2.6.8.1.2. Siklosporin

Siklosporin T lenfosit aktivasyonunun birinci fazını inhibe ederek immünsupresyon sağlar. Siklofiline bağlanarak siklosporin/siklofilin kompleksini oluşturur. Bu kompleks kalsinörine bağlanmak suretiyle kalsinörünü inhibe eder. Böylece aktive T lenfositlerin transkripsiyon faktörlerine bağlı sinyal ileti yolları bloke olmuş olur. Bu blokaj sonrası IL-2 ve IFN- γ gibi birçok inflamatuvar sitokin seviyeleri azalır (114).

Siklosporin hızla remisyon sağlamak amacıyla kısa süreli, ya da diğer ajanlara dirençli hastalarda 1-2 yıl süreyle kullanılabilir (116,117). Geleneksel ajanlar içerisinde en hızlı etkisi ortaya çıkan ajan olduğundan, hızlı remisyon gerektiğinde ilk seçilebilecek ilaçtır. Ayrıca çok gerekli ve kritik durumlarda gebelikte de kullanılabilir (106). Başlangıç dozu ikiye bölünmüş olarak alınan 2,5-3 mg/kg/gün'dür. Sıklıkla ilk 4 hafta aynı dozda kalındıktan sonra, hastalık kontrolü sağlanana kadar 0,5 mg/kg/gün dozlarla arttırılabilir. Maksimum doz 5 mg/kg/gün'dür. Şiddetli hastalık halinde 5 mg/kg/gün dozunda başlanarak zamanla aşamalı doz azaltımı gerçekleştirilebilir (114).

Siklosporine bağlı göreceli olarak sık izlenen yan etkiler; böbrek fonksiyonlarında bozulma, hipertansiyon, gingival hiperplazi, gastrik yakınmalar, tremor, halsizlik, baş ağrısı, el ve ayaklarda yanma hissi, hiperlipidemi ve hipertrikozdur. Bunun dışında nadir izlenen yan etkiler; anemi, akne gelişimi, konvülsiyonlar, kilo alımı, hiperglisemi, hiperkalemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları, iskemik kalp hastalığı, pankreatit, polinöropati, myopati, görme bulanıklığı, lökopeni, trombositopeni, hemolitik üremik sendrom ve

mikroanjiopatik hemolitik anemidir (113). Bu yan etkiler arasında ilacın kullanımını kısıtlayan temel sorun nefrotoksisitedir. Doz ve süreyle ilişkili görülmektedir (106). Bazal serum kreatinin değerinde %30'un altındaki artışlar uygun sıvı alımı ile yönetilebilir. %30 ve üzerindeki artışlarda, kreatin normal sınırlarda olsa dahi, %25'lik doz azaltımı önerilmektedir (113).

2.8.6.1.3. Asitretin

Sistemik retinoidler, psoriasis tedavisinde, keratinositlerin proliferasyon ve diferansiasyonunu düzenlemeleri, antiinflamatuvar ve apoptozu indükleyici etkileri nedeniyle 1980'li yıllardan beri kullanılmaktadır (106). Asitretinin etki mekanizması tam olarak açıklanabilmiş değildir. Retinoidler steroid reseptör ailesinden retinoik asit reseptörlerine bağlanır, oluşan ligand/reseptör kompleksinin özgül düzenleyici alanlara bağlanıp, gen ekspresyonunu düzenleyerek etki ettiği düşünülmektedir (113). Psoriasis tedavisinde kullanılan tüm diğer ajanlardan farklı olarak immünsupresyon yapmamaktadırlar. Sistemik retinoidler psoriasisin tüm formlarında etkili olmakla birlikte, tam iyileşme hastaların %30'unda, belirgin iyileşme ise %50'sinde elde edilebilmektedir. Bu nedenle diğer sistemik ajanlardan daha düşük başarı olasılığı söz konusudur. Asitretin, tek başına kullanılabildiği gibi, yan etkileri açısından kontrendikasyon olmadığı sürece tüm diğer yöntemlerle birlikte de kullanılabilirler. En başarılı birlikte kullanım örneği fototerapidir. Fototerapinin etkinliğini artırır; yan etkilerini, total doz ve süresini ise azaltır. Bunun yanı sıra fototerapiye bağlı deri kanseri oluşumun engelleyebileceklerine ilişkin veriler mevcuttur (106).

Asitretin yanıtı diğer tedavi ajanlarına göre yavaş gerçekleşir. Maksimum yanıt için 3-6 aylık bir süre gerekebilmektedir. Uygun doz; etkinlik, tolerans ve yan etkiler birlikte değerlendirilerek belirlenir. Başlangıç dozu olarak 0,3-0,5 mg/kg/gün önerilmektedir. Maksimal doz 1 mg/kg/gün'dür; fakat bir çok hasta maksimum yanıtı sağlayacak bu dozu tolere edememektedir (114).

Başlıca izlenen yan etkiler; keilit, kserozis, kaşıntı, palmoplantar soyulma, mukozalarda kuruluk, dermatit, fotosensitivite, saçlarda dökülme, hipertrigliseridemi, burun kanamasıdır. Diğer az rastlanan yan etkileri; paronişi, karın ağrısı, bulantı, eklem ağrısı, kas ağrıları, parestezi, kseroftalmi, gece körlüğü, baş ağrısı, psödotümör serebri, anormal karaciğer fonksiyon testleridir (98,115).

Gebelikte asitretin tedavisi mutlak kontrendikedir. Gebelik planı ancak tedavi kesildikten üç yıl sonra düşünülebilir (114).

2.8.6.2. İkincil Ajanlar

2.8.6.2.1. Fumarik Asit Esterleri

Fumarik asit esterleri içerisindeki ana etken madde olan dimetil fumarat, intrasellüler tiollerle etkileşerek, indirgenmiş glutatyonda uzamış bir artışa yol açmaktadır. Bu durum redox-hassas kinazların inhibisyonuna ve sonuçta nükleer faktör kappa B (NFκB) inhibitörünün fosforilasyon ve ubikinonizasyonun inhibisyonuna neden olmaktadır. NFκB, birçok proinflamatuvar sitokini ve adezyon molekülünü kodlayan genlerin transkripsiyonunda önemli rol

oynamaktadır. Bu nedenle fumarik asit esterleri; güçlü bir antiinflamatuvar etki gösterir, T lenfositleri inhibe eder, sitokin proliferini Th1'den Th2 fenotipine kaydırır ve keratinosit proliferasyonunu inhibe eder (114).

İlaç 0,4-0,8 g/gün dozunda kullanılır. Maksimum doz 1,2 g/gündür. En sık izlenen yan etki gastrointestinal yakınmalardır ve hastaların üçte ikisinde izlenir. En önemli yan etkileri lökopeni, lenfopeni ve eozinofilidir. Lenfosit sayısında önemli düşüşler olursa, doz azaltımı ve duruma göre tedavinin sonlandırılması önerilir (113).

2.8.6.2.2. Sulfasalazin

Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte; antiinflamatuvar etkisinin dihidrofolat redüktaz ve folat absorpsiyonunun inhibisyonu üzerinden, folat metabolizması ile ilişkili olarak gerçekleştiği düşünülmektedir (114). Başlangıç dozu günde iki kez 500 mg'dır, doz 3-4 g/güne kadar yükseltilebilir. Başlıca yan etkileri gastrointestinal intolerans, baş ağrısı, artralji, ilaç ateşi, oligospermidir. Nadir ancak ciddi yan etkilerinden biri de lökopeni ve agranülositozdur (115).

2.8.6.2.3. Hidroksiüre

Hidroksiürenin, derinin bazal tabasında DNA replikasyonunu inhibe ettiği ve hücre turnover hızını düşürdüğü düşünülmektedir. Çeşitli doz rejimleri mevcuttur. Başlangıçta 1 g/gün, daha sonra 3g/güne kadar arttırılan dozlarda kullanımı yanında, 3-4,5 g/hafta dozlarda da kullanılmıştır. Hidroksiüre kullanımı

ile en sık görülen yan etki lökopeni, trombositopeni ve anemiye yol açan kemik iliği supresyonudur (114).

2.8.6.2.4. Tioguanin

6-tioguanin, doğal hipoksantin ve guanin analogu olup, pürin sentezini inhibe eder. Randomize olmayan sınırlı sayıda çalışmada farklı dozlarda, başlangıçta 120 mg haftada iki kez, ardından 160 mg haftada üç kez olarak kullanılmıştır (118). Kemik iliği supresyonu, gastrointestinal yan etkiler ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma oluşturabilir. Hepatik venooklüziv hastalık izole olarak bildirilmiştir (119).

2.8.6.2.5. Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil T lenfosit proliferasyonu üzerine etki gösterir. Guanin nükleotidinin, de novo sentezini bloke ederek, B ve T lenfositlerini baskılar (114). Bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal yan etkilere; anemi, trombositopeni ve lökopeni gibi hematolojik yan etkilere; dizüri ve miksiyon sıklığında artış gibi genitoüriner yan etkilere neden olabilir (115). Psoriasis tedavisinde 2 g/gün dozunda önerilir ve gastrointestinal yan etkilerini azaltmak için tedavi dozu iki veya dörde bölünür (119).

2.8.6.2.6. Takrolimus

Takrolimus, *Streptomyces tsukubaensis* tipi mantarların doğal metaboliti olan makrolid bir antibiyotiktir. Kalsinörin inhibisyonu ile T lenfosit aktivasyonunu inhibe etmektedir. Yan etki profili siklosporine benzerdir (114).

2.8.6.2.7. Leflunomid

İntrasellüler pirimidin üretiminde önemli bir enzim olan dihidroorotat dehidrogenazı inhibe ederek, TNF- α aktivitesini azaltarak etki ettiği düşünülmektedir (120). Başlangıç dozu ilk üç gün 100mg/gün ve ardından 20mg/gün idame dozudur. Leflunomid kullanımı ile sıklıkla bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal yakınmalar; baş ağrısı, sersemlik hissi ve kilo kaybı ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca karaciğer enzimlerinde yükselme, lökopeni, kutanöz erüpsiyonlar, artmış enfeksiyon riski diğer yan etkileri oluşturur (114).

2.8.6.2.8. Azatioprin

Azatioprin bir pürin analogu immünsupresiftir. Mitozu inhibe ettiği, otoantikor gelişimini önlediği ve T lenfosit yanıtını baskıladığı bilinmektedir (121). Tiopürin metil transferaz testi sonuçlarına göre 0,5-3 mg/kg/gün dozlarında kullanılmaktadır (114). Azatioprin kullanımı ile hepatotoksisite, gastrointestinal yakınmalar, lökopeni, trombositopeni, anemi veya pansitopeni ortaya çıkabilmektedir. Tiopürin metil transferaz eksikliği olanlarda şiddetli myelosupresyon gelişebilmektedir (115).

2.8.6.3. Biyolojik Ajanlar

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 biyolojik ajanlar kullanılmaya başlanmıştır (122).

Psoriasis hastalarında şiddet derecelendirmesi, PASİ veya vücut yüzey alanı tutulumu (VYA) ile dermatoloji yaşam kalite indeksi (DYKİ) kullanılarak yapılmaktadır. PASİ veya VYA alanı ile DYKİ'si 10'un üzerinde ise şiddetli psoriasis olarak kabul edilir. Bu olgularda, konvansiyonel sistemik tedavilere kontraendikasyon, cevapsızlık veya yan etki gelişimi varlığında, biyolojik tedavilere geçiş endikasyonu konmaktadır. PASİ 10'un altında olmasına rağmen görünür alanların tutulumu, saçlı deride şiddetli tutulum, genital tutulum, avuç içi /ayak tabanı tutulumu, en az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi, kaşıntı, ağrı, yanma gibi şikayetler, rekalsitran plaklar ve artrit gibi özel durumların varlığında, şiddetli olmayan psoriasis hastalarında da aynı şekilde konvansiyonel sistemik tedavilere kontrendikasyon, cevapsızlık veya yan etki gelişimi varsa, biyolojik tedavilere geçiş endikasyonu konmaktadır (123).

Biyolojik ajanlar; TNF- α antagonistleri, T hücrelerini veya antijen sunan hücreleri hedefleyen ajanlar ve interlökinleri hedefleyen ajanlar olarak sınıflandırılır (124).

2.8.6.3.1. TNF- α Antagonistleri

TNF- α , T lenfositler, makrofajlar ve keratinositler tarafından üretilen pro-inflamatuar bir sitokindir ve psoriatik deride yüksek miktarda bulunmuştur. IL-1, IL-6 ve IL-8 dahil sitokinlerin üretimini uyarır, transkripsiyon faktörü κ ve β 'yı artırır ve keratinosit çoğalmasını sağlar. Tüm bu sinyaller deri ve eklemler başta olmak üzere, birçok organda patolojik inflamasyona yol açabilir. TNF- α nötralizasyonu ile psoriasis ve psoriatik artrit patofizyolojisindeki inflamatuvar kaskad bozulmuş olur (125).

2.8.6.3.1.1. Adalimumab

Adalimumab ilk tamamen insan anti-TNF- α monoklonal antikorudur. Hem çözünür hem de transmembran TNF- α 'ya bağlanarak, TNF- α 'nın reseptörüne bağlanmasını engeller. İlk hafta 80 mg subkutan olan yükleme dozunun ardından, bir hafta sonra 40 mg ve takiben 15 günde bir 40 mg subkutan uygulanır (124).

2.8.6.3.1.2. Etanersept

Etanersept; TNF- α reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı domainleri olan p75 subüni ile, ona bağlı insan IgG1 Fc parçasını içeren çözünür füzyon proteinidir. Dimer yapısındaki ilaç, vücutta bulunan monomerik yapıdaki reseptörlere, doğal TNF- α 'dan 50-1000 kat yüksek afinite gösterir. Etanersept sadece çözünür TNF- α 'ya bağlanır, hücre membranına bağlı olanlara etkisi yoktur. İlk 12 hafta haftada iki kez 50 mg subkutan ve takiben 50 mg/ hafta subkutan uygulanır (124).

2.8.6.3.1.3. İnfliksimab

İnfliksimab, mürin ve insan DNA sekanslarından elde edilen, değişken bölgesi fare kaynaklı ve sabit bölgesi insan kaynaklı kimerik monoklonal IgG1 antikorudur. Hem çözünür hem de transmembran TNF- α moleküllerine bağlanır ve kompleman fiksasyonu ile antikor aracılı sitolize yol açar (113). İlaç 0. 2. ve 6. haftalarda ve ardından her 8 haftada bir 5mg/kg dozda 2-3 saatte IV infüzyon şeklinde uygulanır (126).

TNF- α antagonistlerinin yan etkileri arasında enfeksiyonlara yatkınlık, tüberküloz reaktivasyonu, konjestif kalp yetmezliği, maligniteler, demiyalizan hastalıklar, enjeksiyon yeri reaksiyonları ve deri erüpsiyonları yer almaktadır (127,128).

2.8.6.3.2. T Hücrelerini veya Antijen Sunan Hücreleri Hedefleyen Ajanlar

2.8.6.3.2.1. Alefasept

Alefasept, Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından psoriasis tedavisinde onay alan ilk biyolojik ajandır (124). T hücrelerinde eksprese edilen, CD2'yi bağlayan, lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen 3'nün (LFA-3) dış bölgesi ve insan IgG'nin Fc bölgesini içeren füzyon proteinidir. Psoriasis tedavisinde önerilen doz haftada bir kez 15 mg IM uygulama, önerilen toplam tedavi süresi 12 haftadır. 12 haftalık tedaviden sonra, CD4+ T hücre sayısının normal sınırlarda

olması koşuluyla ve en az 12 haftalık bekleme döneminden sonra ikinci bir 12 haftalık tedavi uygulanabilir (124,126).

2.8.6.3.3. İnterlökinleri Hedefleyen Ajanlar

2.8.6.3.3.1. Ustekinumab

Ustekinumab, tamamen insan IgG1 rekombinant monoklonal antikorudur. IL-12 ve IL-23 sitokinlerin ortak p40 alt birimlerini yüksek spesifisite ve benzerlikle bağlar. Böylece IL-12R β 1 reseptörünün NK hücreler ve T lenfositleri ile etkileşimi önlenir. IL-12 ve IL-23 ile gerçekleşecek T hücre aktivasyonu azalır. Ustekinumabın farmakokinetik profili, vücut ağırlığından etkilenir. 100 kg ağırlığa kadar 45 mg dozunda, 100 kg'nin üstünde ağırlığa sahip hastalarda 90 mg dozunda kullanılır. 0. 4. yükleme dozu sonrasında, 12 haftada bir subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır (124).

2.9. Psoriasis Komorbiditeleri

Psoriasis, toplumda sık görülen bir deri hastalığı olup, birçok hastalık ve sistemik bozukluk psoriaze eşlik edebilmektedir (129). Psoriasis ile komorbidite gösteren hastalıklar psoriatik artrit (PsA), obezite, metabolik sendrom, kardiyovasküler, otoimmün ve psikiyatrik hastalıklar, uyku apnesi, alkolik olmayan steatohepatoz ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olarak bilinmektedir (130). Yapılan çalışmalarda, bu morbiditelerin psoriasisli hastalarda yaşam beklenti süresini kısalttığı, bu nedenle de önem taşıdıkları üzerinde

durulmaktadır. Hastaların eşlik edebilecek bu morbiditeler açısından uyarılması, bilgilendirilmesi ve dönem dönem bu hastalıklar açısından taranması, aslında psoriasis tedavisinin bir parçası olmalıdır (131).

2.9.1. Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit seronegatif spondiloartropatilerden biridir ve psoriasisli hastalarda %6-42 oranında görülmektedir. Psoriatik artrit çoğunlukla eroziv seyretmekte, bu nedenle de tanı alındığında uygun şekilde tedavi edilmelidir (131).

2.9.2. Obezite ve Metabolik Sendrom

Obezite, vücudun gereksiniminden fazla enerji içeren gıda alımı nedeniyle, yağ dokusu oranında artış olması ve bunun sonucunda da vücut ağırlığının artması olarak tanımlanmaktadır. Obezite için en yaygın kullanılan ölçüm Beden Kitle İndeksi (BKİ) ölçümüdür. BKİ vücut ağırlığının, boyun karesine bölünmesi ile hesaplanır. BKİ'nin 30-40 kg/m² arasında olması obezite, BKİ≥40 kg/m² olması ise morbid obezite olarak tanımlanmaktadır (132). Obezite psoriasisli hastalarda %48'lere kadar artmış sıklıkta görülebilmektedir (131). Naldi ve ark.'nın 560 hastayı dahil ettikleri vaka kontrollü çalışmada, BKİ 26-29 arasında olanlarda 1,6 kat, BKİ 30'un üzerinde olanlarda 1,9 kat daha fazla psoriasis riski olduğu gösterilmiştir (132).

Metabolik sendrom multipl bir kardiyovasküler risk faktörüdür, sendromun hem kendisi hem de tek başına öğelerinin her biri kardiyovasküler komplikasyonlar için artmış riske işaret eder. 1988'de Reaven tarafından sendrom

X adıyla tanıtılan, insülin direnci sendromu adı ile de anılan metabolik sendrom; abdominal obezite, yüksek trigliserid düzeyi, aterojenik dislipidemi (düşük HDL), yüksek kan basıncı, yüksek kan şekeri değerleri ve /veya insülin direnci ile kendini gösterir (133). Metabolik sendromun çoğu komponentinin psoriazisli hastalarda sık olarak görüldüğü bilinmektedir (134). Psoriazisli hastalarda yapılan bir çalışmada metabolik sendrom prevalansında anlamlı artış saptanmıştır (135).

Günümüzde yağ dokusunun metabolik olarak aktif bir organ olduğu ve IL-6, TNF- α , rezistin, leptin, plazminojen aktivatör inhibitörü, anjiotensinojen ve C-reaktif protein (CRP) gibi sitokinleri salgıladığı bilinmektedir (131,132). Yapılan çalışmalarda, bu sitokinlerin psoriazis hastalık şiddeti ile orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. Bu ortak sitokinlerin hem obezitede, hem metabolik sendromda hem de psoriaziste inflamasyonu tetiklediği düşünülmektedir. Bu bilgileri destekler şekilde 2000'den fazla hasta ile yapılan bir çalışmada, yüksek BKİ olan psoriazis hastalarının tedavi yanıtlarının düşük olduğu tespit edilmiştir (131).

2.9.3. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar psoriazisli hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Dislipidemi, DM, metabolik sendrom ve obezitenin bu hastalarda daha sık rastlandığı göz önünde bulundurulduğunda, bu sıklığın artışı aslında beklenen bir bulgudur (136).

Psoriazis, kardiyovasküler hastalıklar ve ateroskleroz ortak patogenezi paylaşmaktadır. Benzer immünolojik olaylar, inflamatuvar sitokinler, lokal ve sistemik inflamatuvar belirteçlerin varlığı, bunların endotel ve keratinositleri

etkilemesi söz konusudur. Psoriasis ve aterosklerozun her ikisi de Th1 aracılıklı hastalıklardır. İnflamatuvar hücrelerin aktivasyonu, salınan sitokinler ve proteazlar, psoriatic lezyon ve aterosklerotik plağın oluşumuna neden olmaktadır (5,133). Hem ateroskleroz hem de psoriasis patogeneğinde, TNF- α ve IL-12'nin ortak sitokin olarak rol oynadığı da bu bilgileri desteklemektedir (131).

Yüksek TNF- α seviyeleri ile karakterize olan psoriasisli hastalarda, pulmoner emboli ve serebrovasküler hastalık sıklığının da anlamlı olarak yüksek olduğu bilinmektedir. Ahlehoff ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, psoriasis şiddeti ile iskemik serebrovasküler hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiş, ayrıca psoriasis ve atrial fibrilasyon arasında da ilişki olduğu saptanmıştır. Kohort bir çalışmada, yaş, cinsiyet, DM, hipertansiyon, sigara kullanımı ve hiperlipidemi gibi komorbiditeleri olmayan hastalarda dahi, şiddetli psoriasis kardiyak olaylar açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan oldukça geniş kapsamlı bir diğer epidemiyolojik çalışmada ise, şiddetli psoriasisli hastalar ortalama olarak 5.4 yıl takip edilmiş ve psoriasis miyokard infarktüsü (MI) için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Akut MI riskinin özellikle genç yaşta ve şiddetli psoriasisli olan hastalarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Psoriatic hastalarda ayrıca fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) gibi aterotrombotik belirteçlerde de yükselme olduğu bilinmektedir (130).

2.9.4. Otoimmün Hastalıklar

Psoriazisli hastalarda inflamatuvar barsak hastalıkları, otoimmün büllöz hastalıklar, vitiligo gibi çeşitli otoimmün hastalıkların birlikteliği gösterilmiştir (131).

Psoriazisli hastalarda Crohn hastalığı görülme riski 3 kez artmışken, Crohn hastalığı olanlarda psoriazisin ortaya çıkışı, normal popülasyona göre 7 kat fazladır. Crohn hastalığının da psoriazis gibi Th1 dominant inflamatuvar bir hastalık olması nedeni ile, her iki hastalığın klinik birlikteliklerinden ortak patogenezi sorumlu tutulmaktadır. Her iki hastalığın birlikte gözlemlendiği vakalarda, anti-TNF ajan tedavisi ile elde edilen yüksek başarı da ortak inflamatuvar patogenezi desteklemektedir (130).

Psoriazise eşlik eden birçok otoimmün büllöz hastalık, olgu sunumları şeklinde literatürdeki yerini almıştır. En sık rapor edilen birliktelik büllöz pemfigoid ile olup; pemfigus vulgaris, skatrisyel pemfigoid, pemfigus foliaceus, dermatitis herpetiformis ile birliktelik gösteren olgular da mevcuttur. Psoriazis hastalarında otoimmün büllöz hastalıkların gelişimine ilişkin bir teori epitop yayılması teorisidir. Önceden mevcut olan psoriazis lezyonlarında ultraviolenin de katkısı ile oluşan hasarın, saklı desmoglein antijenlerinin epidermiste ortaya çıkmalarına uygun ortam hazırladığı ve bunun sonucunda gelişen otoimmün reaksiyonlar ile de çeşitli hastalıkların ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (129).

Psoriazisin vitiligo ile ilişkisi net olarak anlaşılamamış olmakla beraber; çok sayıda birliktelik gösteren olgu rapor edilmiştir. Her iki hastalık da toplumda sık görülen hastalıklar olduğundan, birlikteliklerin raslantısal olduğu

savunulmuştur (129). Vitiligo ve psoriasisın anatomik birliktelikleri otoimmünite ve Koebner fenomeni ile açıklanmaya çalışılmıştır. İmmünpatogenezele ilgili yapılan çalışmalarda, vitiligolu hastaların perilezyonel derisinde TNF- α düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca in vitro çalışmalarda melanositlerde nörotensin ile indüklenen TNF- α yapımında artış saptanmıştır. TNF- α 'nın psoriatik lezyonlardaki immün yanıtta anahtar sitokin olduğu bilinmektedir. TNF- α 'nın bu iki hastalığın patogenezindeki bağlantı noktası olduğu düşünülmektedir (137).

Multipl skleroz, tip 1 DM, Graves hastalığı ve çölyak hastalığı birliktelik gösteren diğer otoimmün hastalıklardır (131).

2.9.5. Psikiyatrik Hastalıklar

Psoriazisli hastalarda normal popülasyona göre artmış sıklıkta psikolojik hastalıklar görülmektedir (131).

Psoriazisli hastalarda depresyon birçok çalışmada yüksek görülmektedir. 100 hastada yapılan bir çalışmada depresyon sıklığı %51 olarak bulunmuştur. Psoriaziste kaşıntı ile depresyon düzeyinin ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Kaşıntının uyku bozukluklarına yol açarak depresyona dolaylı bir katkıda bulunduğu da ifade edilmiştir (39). Bazı çalışmalarda psoriaziste depresyon düzeyi ve psoriazis ciddiyeti arasında ilişki bulunmuştur (46). Suisidal düşünce bazı çalışmalarda diğer kronik hastalıklarda görülen %2,5 luk orana yakın ve onlara benzer iken, bazı çalışmalarda bundan daha fazla bulunmuştur (39).

Psoriazisli hastalarda anksiyete bozuklukları ve obsesif kompulsif bozukluklar oldukça sıktır. Hastaların yaklaşık %51-58'i anksiyete yaşadıklarını belirtmişlerdir (138). Hastaların yaklaşık %60'ı hastalıklarının başlangıcından yaşadıkları kaygı ve stresin sorumlu olduğuna inandıklarını belirtmişlerdir (39). Ginsberg ve ark. orta ve şiddetli psoriazisli hastaların yaklaşık %19'unun spor salonu, berber ve yüzme havuzu gibi ortamlarda, sosyal reddedilme yaşadıklarını belirtmişlerdir (138).

Yaşam kalitesi ölçütlerinde psoriazisin; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet ve hatta kanser kadar yaşam kalitesini etkilediği gösterilmiştir. Bu sebeple de psoriazis için geliştirilmiş olan yaşam kalitesi anketlerinin tedavi seçiminde etkin olarak kullanılması önerilmektedir (131).

2.9.6. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), uyku sırasında üst solunum yolunun intermitant, tam veya parsiyel obstrüksiyonu ile karakterize birçok sistemi etkileyen bir hastalıktır. Genel popülasyonda %2-4 oranında izlenen hastalık, bir çalışmada psoriazisli hastalarda %11 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır. Obstrüktif uyku apne sendromu ve psoriazis arasındaki ilişki, her iki hastalıkta izlenen metabolik sendrom ve obezite gibi ortak komorbitelerle ilişkili olabilir (139).

2.10. Oksidatif Stres

Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküllerdir. Bu tip maddeler, ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiflerdir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir (140).

Sağlıklı bireylerde; normal metabolizma sırasında endojen olarak ve ultraviyole, sigara, mikroorganizmalar ve hava kirliliği gibi ekzojen nedenlerle oluşan reaktif oksijen türevleri (ROT), vücudun savunma mekanizması olan antioksidan sistemle uzaklaştırılır. Sağlıklı vücutta, oksijen radikalleri ile antioksidan savunma mekanizması tam bir denge halinde çalışır. Bu dengenin radikallerin lehine bozulmasıyla ortaya çıkan duruma ise oksidatif stres denir. (2,141,142).

Başlıca reaktif oksijen radikalleri moleküler oksijen (O_2), süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($^{\cdot}OH$), hipoklorik asittir ($HOCL$) (1). Bu moleküller eşleşmemiş elektron içerirler ve kimyasal olarak aşırı reaktiflerdir (143). ROT, nitrojen radikalleri ile birlikte normal metabolizma sırasında sıklıkla oluşur ve oldukça kısa ömürlüdür (1,143). Moleküler oksijen hücrel metabolizma sırasında süperoksit anyonuna, hidrojen perokside, hidroksil radikale ve sonuçta suya dönüşür. Bu reaksiyonların çoğu enerji üretimiyle ilişkili olarak mitokondride gerçekleşir (2).

2.10.1. Serbest radikallerin etkileri

Artmış ROT nedeniyle oluşan biyomoleküler hasar, lipid peroksidasyonu, DNA mutasyonu ya da kırılması, enzim aktivasyonu ya da inaktivasyonu, protein oksidasyonu ya da yıkılmasıyla sonuçlanır (2,141,142). Bu hasar sıklıkla hidroksinonenal ve malondialdehit gibi reaktif biyomoleküllerin üretimine ikincil oluşur (2).

2.10.1.1. Serbest radikallerin membran lipidlerine etkileri (Lipid peroksidasyonu)

Biyomoleküllerin birçoğu serbest radikallerden etkilenmekle birlikte, lipidler en hassas olanlarıdır. Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı, lipid peroksidasyonu olarak bilinir ve oldukça zararlıdır. Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür (140, 144).

Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan bir serbest radikal etkisi sonucu, membran yapısında bulunan poliansatüre yağ asidi zincirinden bir hidrojen atomu uzaklaştırılması ile başlar. Bunun sonucunda yağ asidi zinciri bir lipid radikali niteliği kazanır. Oluşan lipid radikali dayanıksız bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Molekül içi çift bağların pozisyonlarının değişmesiyle, dien konjugatları ve daha sonra lipid radikalının moleküler oksijenle etkileşmesi sonucu, lipid peroksil radikali meydana gelir. Lipid peroksil radikalleri, membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek, yeni lipid radikallerinin

oluşumuna yol açarken, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroksiperoksidlerine dönüşürler. Böylece olay kendi kendine katalizlenerek devam eder. Lipid peroksidasyonu ya toplayıcı reaksiyonlarla sonlandırılır ya da otokatalitik yayılma reaksiyonlarıyla devam eder (140).

2.10.1.2. Serbest radikallerin proteinlere etkileri

Proteinler serbest radikallerin etkilerine karşı, poliansatüre yağ asitlerinden daha az hassastırlar ve başlayan zarar verici zincir reaksiyonlarının hızla ilerleme ihtimali daha azdır. Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme dereceleri, aminoasid kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür ihtiva eden moleküllerin serbest radikallerle reaktivitesi yüksek olduğundan; triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin, sistein gibi aminoasitleri içeren proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler (140).

2.10.1.3. Serbest radikallerin nükleik asitler ve DNA'ya etkileri

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Sitotoksiste, büyük oranda nükleik asid baz modifikasyonlarından doğan kromozom değişikliklerine veya DNA'daki diğer bozukluklara bağlıdır. Hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve değişikliklere yol açar. Aktive olmuş nütrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksid, membranlardan kolayca geçer ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir. Bu yüzden DNA, serbest radikallerden kolay zarar görebilecek önemli bir hedeftir.

Süperoksida maruz kalan DNA moleküllerinin, hayvanlara enjekte edildiklerinde daha fazla antijenik özellik gösterdikleri belirlenmiştir. Otoimmün hastalıklar olan sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit, dolaşımda anti-DNA antikorları bulunur (140).

2.10.1.4. Serbest radikallerin karbonhidratlara etkileri

Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine de önemli etkileri vardır. Monosakkaridlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehidler meydana gelirler. Bunlar diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi, patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar. Okzoaldehitler DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturma özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Böylece, kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar (140).

2.10.2. Deri ve Oksidatif Stres

Oksidatif hasar sonucunda; deride eritem, ödem, kırıksıklık, fotoyaşlanma, inflamasyon, otoimmün reaksiyon, hipersensitivite, keratinizasyon bozuklukları, preneoplastik ve neoplastik lezyonları içeren olumsuz etkiler ortaya çıkabilir (2).

Reaktif oksijen türevlerinin; vitiligo, psoriasis, atopik dermatit, deri kanserleri, polimorf ışık erüpsiyonu başta olmak üzere fotosensitif hastalıklar, akne vulgaris, kontakt dermatit, fiziksel ürtiker, Behçet hastalığı, esansiyel hiperhidroz ve deri yaşlanması dahil birçok deri hastalığının patogeneğinde, etki

mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, hastalık etyopatogenezlerinde rolü olduğu gösterilmiştir (1,2,145).

2.10.3. Antioksidan savunma sistemleri

ROT ile indüklenen hücresel hasarı önlemek ya da geciktirmek için doğal antioksidan moleküller bulunmaktadır. Bunlar; betakaroten, askorbat, tokoferoller, ürik asit, glutatyon, koenzim Q10 (ubiquinon, CoQ10) gibi düşük molekül ağırlıklı bileşikler, yüksek molekül ağırlıklı antioksidan enzimler, metallotionin ve ferritin gibi proteinleri içerirler (146). Düşük molekül ağırlıklı antioksidanlardan betakaroten (A vitamini) ve askorbat (C vitamini), lipid ve lipid olmayan hücresel kompartmanlarda, oksijenin hasar yapıcı etkilerini azaltır. Sitozolik askorbat, tokorefolün rejenerasyonunda rol aldığından hücresel antioksidan sentezinde destekleyicidir. Tokoferolün primer fonksiyonu, lipid peroksidasyon zincir reaksiyonunun önlenmesi ve hücresel lipid kompartmanlarında oksijenin azaltılmasıdır. Yüksek molekül ağırlıklı hücresel major antioksidan enzimler ve proteinler, ROT'nin ya da ürünlerinin etkilerini düzenler. Bu moleküller, SOD, CAT, GPx, GR, tiyoredoksin/ tiyoredoksin redüktaz sistem, metallotioninler ve ferritinden oluşur (2).

Süperoksit dizmutaz: SOD enzimi süperoksidin, hidrojen peroksid ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler (144). Sellüler bölmelerdeki süperoksid düzeylerini kontrol etmede önemli bir rol oynar. Böylece hücreleri süperoksid serbest radikallerinin zararlı etkilerinden korur ve lipid peroksidasyonunu inhibe eder (140).

SOD'un katalize ettiği reaksiyonun hızı, spontan reaksiyonun yaklaşık 4000 katıdır (140). İnsanda SOD'un iki tipi bulunmaktadır. Bunlar, sitozolde bulunan dimerik, Cu ve Zn ihtiva eden izomer (Cu-Zn SOD) ve mitokondride bulunan tetramerik Mn ihtiva eden izomerdir (Mn SOD) (147). Genel olarak hücrede en bol bulunan izomer sitozolik Cu-Zn SOD'dur. Cu-Zn SOD 21 nolu kromozumda, Mn SOD 6 nolu kromozumda lokalizedir. Her iki SOD'un katalizlediği reaksiyon aynıdır. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır. Bu enzim sayesinde intrasellüler süperoksid düzeyleri düşük tutulur. SOD'un ekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür (140).

Romatoid artrit, diyabetik, hipertrigliseridemik hastalarda ve Behçet hastalığında da süperoksid üretimi ile süperoksid toplayıcı aktivite arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (140).

Glutatyon Peroksidaz: GSH-Px, hidroksiperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. GSH-Px tetramerik, 4 selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. Fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında, serbest radikal peroksidasyonu sonucu, fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesinde azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (140).

Nitrik oksit: Kısa ömürlü ve oldukça reaktif bir oksijen türevi olan NO, hücredeki haberci moleküllerden birisi olup, muskarinik veya histamin reseptörleri gibi çeşitli reseptörlerin aktivasyonu sonucu, NO-sentetaz tarafından L-argininden sentezlenir. Guanilat siklaza etki ederek guanozin trifosfattan (GTP),

siklik guanozin monofosfat (cGMP) sentezini sağlar ve bu molekül aracılığı ile etki eder. NO, Fe-S proteinlerinden demiri çıkararak yerine kendisi bağlanır. Böylece fenton reaksiyonunu stimüle eder ve bu mekanizma ile karsinogenezde rol oynar (140).

Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, kontakt dermatit, atopik dermatit, psoriasis gibi inflamatuvar hastalıklarda, serumda yüksek NO düzeyleri gösterilmiştir (4).

Malondialdehit: Oksidatif hasar sırasında, lipid peroksidasyonu sonucu oluşan lipid hidroperoksitlerinin yıkımı, geçiş metalleri iyon katalizini gerektirir. Lipid hidroperoksitleri yıkıldığında, çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Bu bileşikler, ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanından etrafa dağılarak, hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda, tiobarbitirik asit ve MDA meydana gelir (140). Malondialdehit, lipid peroksidasyonun ana göstergesidir ve lipid peroksidasyonunun derecesiyle güçlü korelasyon gösterir (140,148). Lipid peroksidasyonu, zincir reaksiyonu sonucunda direk olarak membran yapısı; reaktif aldehitler üretimi sonucunda da indirek olarak diğer hücre bileşenleri zarar görür. Böylece, birçok hastalığa ve doku hasarına sebep olur. Lipid radikallerinin hidrofobik yapıda olması nedeniyle, reaksiyonların çoğu membrana bağlı moleküllerle meydana gelir. Membran permeabilitesi ve mikroviskozitesi ciddi şekilde etkilenir. Peroksidasyonla oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu da, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi

intrinsek membran özelliklerini değiştirir. Bu etkiler, MDA'nın mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olmasını da açıklamaktadır (140).

8-hidroksi 2-deoksi guanozin: DNA yakınlarında sentezlenen hidroksil radikalleri, pürin ve pirimidin bazlarına etkileyerek mutasyonlara sebep olur. Oksidatif stresten en çok etkilenen bazlar DNA'daki guanin ve sitozindir. Deoksiguanozindeki 8 numaralı karbona bir oksijen atomunun bağlanması ile 8-hidroksiguanozin oluşturur. Bu bileşik fizyolojik pH'da 8-oksoguanozine dönüşür ki, bu da DNA'da anormal baz dizilişine ve böylece mutasyonlara sebep olur (140). Bu nedenle 8-OHdG, DNA oksidasyonunun bir belirteci olarak kabul edilmektedir (148).

2.10.4. Psoriasis ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres, psoriasis başlangıcı ya da kronikleşmesinde rol oynadığı düşünülen faktörlerden birisidir. Psoriasis artmış keratinosit proliferasyonu, anormal keratinosit diferansiyasyonu, dermal vasküleritede değişiklikler, hücrel antioksidan aktivitede artış, dermal/epidermal T hücreleri, monosit/makrofajlar ve polimorfonükleer lökositlerin varlığıyla karakterizedir. Keratinositler, fibroblastlar ve endotelial hücreler tarafından oluşturulan ROT'nin, nötrofiller üzerine kemotaktik etkileri olduğu gösterilmiştir. Psoriatik lezyonlarda nötrofil birikimi, fagositik reaksiyon sırasında aşırı süperoksit yapımına sebep olur (149).

Aşırı ROT üretimi, membranlarda lipid peroksidasyonunu başlatarak, hücre ölümüne ve fosfolipaz A2'yi aktive ederek araşidonik asit mediatörlerinin salınımına neden olur. Lipid peroksidasyonunun sonucu olarak adenil siklaz

deaktive ve guanil siklaz aktive olur. cAMP/cGMP oranı azalır ki bu da psoriazisteki epidermal hiperproliferasyondan sorumludur (2, 149).

Psoriatik hastalarda SOD aktivitesi ile ilgili farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Genel kanı, psoriaziste düşük SOD aktivitesinin, antioksidan sistemdeki yetersizliği gösterdiği yönündedir. Ayrıca psoriatik hastaların eritrositlerinde CAT aktivitesinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bu yükselmenin antioksidan sistemdeki yetersizlikten kaynaklandığı düşünülmüştür (149). Serum malondialdehit seviyelerinin de psoriazis ciddiyeti ile orantılı olarak yükselmiş olduğu ve tedavi sonrası ise normal seviyelere gerilediği gösterilmiştir (3).

Psoriatik hastalarda azalmış plazma betakaroten ve alfa tokoferol seviyesi, artmış malondialdehit seviyesi, eritrositlerde azalmış CAT ve GPx aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Yüksek malondialdehit seviyeleri, eritrosit membranlarında peroksidatif olaylardaki artışı gösterir. Polimorfonükleer lökositlerde, respiratuar patlama sırasındaki süperoksid ve hidrojen peroksid salınımı, derideki reaktif oksijen türevi seviyelerini artırır (2).

Mitojenle aktive olan protein kinaz/ aktivatör protein 1, NF κ B, janus kinaz sinyal yolağı ve transkripsiyon aktivatörleri gibi hücrel sinyal yollarının, redoks duyarlı oldukları iyi bilinmektedir ve psoriazis progresyonunda etkin oldukları gösterilmiştir (1). Moleküler seviyede, protein kinaz (PK) C ve A fonksiyonları arasındaki çapraz ilişki, polimorfonükleer lökositlerdeki respiratuar patlama ve ROT üretiminin azaltılmasında rol alır. In vitro olarak süperoksid ve hidrojen peroksid maruziyetini takiben, dermal fibroblastlar PKA aktivitesinde

azalma gösterirler (2). In vivo olarak psoriatik fibroblastlarda PKA aktivitesi azalmıştır (150). Bu da ROT'un fibroblast PKA aktivitesini ve cAMP bağlanmasını değiştirdiğini destekler. PKA aktivitesinin azalması önemlidir çünkü hücre içi cAMP yükselmesinin, hücre büyümesi ve bölünmesi üzerine inhibitör etkileri vardır. ROT psoriasis gelişimindeki önemli olaylardan olan defektif stratum korneum oluşumunda rol oynayan hücre proliferasyonunu ve indifferansiye keratinosit oluşumunu uyarır. Psoriazisteki anormal keratinosit artışı, kısmi olarak polimorfonükleer lökositlerdeki yükselmiş O_2^- oluşumuna bağlı olabilir (2).

Artmış NO sentezinin psoriasis patogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir. NO; adezyon moleküllerinin sentezi, keratinosit hiperprolifereyonu, mast hücre degranülasyonu, vazodilatasyon ve nötrofil kemotaksisine neden olan ve psoriasis patogenezinde etkili olan substance P ve kalsitonin ilişkili peptitin salınımını uyarır (151). Cals-Grierson ve Ormerod NO'un epitelial hücreleri stimüle ederek, keratinosit proliferasyonu ve angiogenezi uyaran çeşitli büyüme faktörlerini ve kemokinleri salgıladıklarını göstermişlerdir (152). Gokhale ve ark. 36 psoriasis hastasını içeren çalışmalarında, kontrol grubuna oranla psoriasisli hastalarda, serum NO düzeyini yüksek saptamışlar ve hastalık şiddeti ile serum NO düzeyinin korele olduğunu göstermişlerdir (153). 22 psoriasis vulgaris hastasının tedavi öncesi ve sonrası serum NO düzeylerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, tedavi öncesi serum NO düzeylerinin tedavi sonrası serum NO düzeylerinden yüksek olduğu gösterilmiş (4).

8-OHdG, DNA'nın oksidatif hasarını gösteren sensitif bir biomarkerdir. Nakai ve ark. yaptıkları bir çalışmada, kontrol grubuna oranla psoriasis hastalarında üriner 8-OHdG seviyesini yüksek saptamışlar (148).

Psoriazisteki patojenik rollerine rağmen, ROT'un terapötik olarak da yararlı etkileri olabileceği görünmektedir. Psoriaziste yaygın olarak kullanılan ditranol (antralin) maruziyeti sonrası oksidatif stres oluşması, indirekt olarak ROT'un terapötik etkileri olabileceğini göstermektedir. Antralin uygulanan sahada oluşan oksidatif stres; GM-CSF, IL-6, IL 8 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin yapımındaki artışla doğru orantılıdır. Antralin, insan monosit O₂⁻ oluşumunun potent inhibitörüdür. Bu da psoriasis etiyolojisinde rol alan respiratuvar patlamayı azaltabileceğinin göstergesi olabilir. Tokoferol içeren antioksidanların, özgün olmayan ROT toksisitesini iyileştirdiği ve psoriasis tedavisinde psoralen uygulanmasını takiben görülen eritem ve hiperpigmentasyonu selektif olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (2). SOD ve tokoferol, antralinle indüklenen ROT etkisini terapötik etkinlikte azalma olmaksızın azaltır (154).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu seçimi

Çalışmaya Eylül 2011-Aralık 2011 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran psoriasisli vulgaris tanılı hastaların dosya kayıt ve arşiv bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilecek tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve gönüllü onay formu alındı. Çalışmaya 18-65 yaş arasında klinik ve histopatolojik olarak psoriasis vulgaris tanısı almış ve kliniğimizde takip edilen, 18'i erkek ve 15'i kadın olmak üzere, toplam 33 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların daha önce alınan kan ve doku örnekleri çalışma gününe kadar saklanmıştır.

Kontrol grubuna ise psoriasis vulgarisi veya başka herhangi bir inflamatuvar deri hastalığı olmayan, hasta grubu ile ortalama yaş ve cinsiyet açısından benzer 14'ü erkek ve 17'si kadın olmak üzere, toplam 31 sağlıklı gönüllü alındı.

Sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde; çalışmada en az 3 yıldır sigara kullananlar sigara içen gruba dahil edilirken, sigara içmeyenler ve 3 yıldır sigara kullanmayı bırakanlar ise sigara kullanmıyor olarak kabul edilerek çalışmaya dahil edildi.

Gebelik, laktasyon, alkol kullananlar, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar ile diyabet, obezite, aterosklerotik kalp hastalığı, metabolik hastalık gibi sistemik hastalık öyküsü olanlar, enfeksiyonu olanlar, anti-inflamatuvar ve immünsupresif tedavi alanlar, aşırı ve düzenli egzersiz yapanlar,

hastalıkları nedeniyle örneklemeden önceki bir ayda topikal veya son üç ayda sistemik tedavi alanlar, son üç ayda major travma veya cerrahi öyküsü olanlar ve düzenli antioksidan kullananlar çalışmaya dahil edilmediler. Yine psoriasis vulgaris dışında inflamatuvar deri hastalığı öyküsü olması, psoriatik artrit ve psoriasis vulgaris dışında psoriasisın diğer formlarına sahip psoriasis hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Kullanılan Yöntemler

Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı ve tüm gönüllülerden çalışma konusunda bilgilendirildiklerine dair yazılı onay formu alındı. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, dermatolojik muayenesi, mukoza tutulumu, tırnak tutulumu ve tutulum tipi, PASI skoru, hastalık süresi, sigara kullanımı, özgeçmişteki diğer sistemik hastalıklar, tetikleyen faktörler, deri biyopsi tanısı, daha önce almış olduğu tedaviler ve aile öyküsü geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik değerlendirilmesi PASI (Psoriasis Area and Severity Index) skorum sistemi ile yapılmıştır.

PASI skor formülü aşağıda belirtildiği şekilde hesaplanmıştır:

$$=0,1(Eb+Ib+Db)Ab+0,2(Eu+Iu+Du)Au+0,3(Eg+Ig+Dg)Ag+0,4(Ea+Ia+Da)Aa$$

E: Eritem, I: İndurasyon, D: Deskuamasyon düzeyleri bakımından hafif: 1, orta: 2, şiddetli: 3 ve çok şiddetli: 4 şeklinde puanlandırılır ve her bir lezyon baş (b), üst ekstremité (u), gövde (g), alt ekstremité (a) olmalarına göre katsayılarıyla (baş: 0,1, üst ekstremité: 0,2, gövde: 0,3, alt ekstremité: 0,4) ve tutulum alanlarıyla (A)

çarpılarak ve daha sonra ayrı ayrı toplanarak hesaplanır. Tutulum alanı değeri, vücut yüzeyinin tutulum oranına karşılık gelir. Tutulum alanı: A: 1 (%1-9) A: 2 (%10-29), A: 3 (%30-49), A: 4 (%50-69), A: 5 (%70-89), A: 6 (%90-100) şeklinde 1-6 arasında puanlama yapılır.

Hastalar PASI skoruna göre PASI skoru 10,00 ve/veya altında (hafif hastalık) ve PASI skoru 10,10'den büyük olanlar (şiddetli hastalık) olmak üzere 2 gruba randomize edildi.

Gönüllülerin sigara kullanım süresi, günlük sigara kullanım adeti ve sigara/paket yıl süreleri değerlendirilmiştir. Sigara/paket yıl hesabı, günde içilen sigara paket sayısı ile sigara içme süresinin (yıl olarak) çarpılmasıyla hesaplanmıştır.

3.2.1. Serum örneklerinin değerlendirilmesi

NO, MDA, 8-OHdG, SOD ve GPx ölçümü için hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden, 10-12 saat açlık sonrası sabah aç karnına, antekübital bölgeden yaklaşık dörder ml venöz kan örneği alınmış. Kanlar etilendiamin tetraasetat (EDTA) içeren tüpe aktarıldıktan sonra +4°C'de ve 1000 (rpm) devirde 10dk santrifüj yapıldıktan sonra plazması ayrılarak -80°C'de çalışma gününe kadar saklanmıştır.

3.2.2. Doku örneklerinin değerlendirilmesi

Hastalardan gövde ön veya arka yüzünde yerleşmiş deri lezyonlarından bir kez 0,5x1 cm boyutunda insizyonel biyopsi alınmış. Sağlıklı gönüllülerden

mammoplasti veya jinekomasti operasyonu sırasında cerrahi işlem sırasında elde edilen 0,5x1 cm boyutunda deri doku örnekleri alındı.

Alınan doku örnekleri sıvı nitrojen tankına alındıktan sonra çalışma gününe kadar -80°C’de çalışma gününe kadar saklanmıştır.

MDA tayini için hazır kit (Cayman, kit katalog no: 10009055, kit lot no: 447193) kullanıldı. Bu ölçüm asidik ve sıcak (90-100°C) ortamda MDA ve Tiyobarbiturik asit (TBA) etkileşimi sonucunda oluşan MDA-TBA eklenme ürününün 530-540 nanometre spektrumunda kolorimetrik yöntemiyle ölçümüne dayanmaktadır (155).

NO tayini için hazır kit (Cayman, kit katalog no: 780001, kit lot no: 445966) kullanıldı. NO ölçümü iki aşamada yapılmaktadır. İlk aşamada nitrat redüktaz kullanarak, ortamda olan nitrat molekülleri nitrite çevirilir. İkinci aşamada ortama Griessreagenti eklenerek nitrit koyu mor rengine boyanır ve kolorimetrik olarak ölçülür (156).

SOD aktivitesi, hazır kit (Cayman, kit katalog no: 706002, kit lot no: 445840) kullanılarak ölçülmüştür. SOD ölçümü Sun’un 1988’de tanımladığı yöntem ile üç aşamada yapılmaktadır. İlk aşamada ortamdaki ksantinden ksantin oksidaz ile süperoksit oluşturur. İkinci aşamada oluşturulan süperoksit, SOD enzimi ile ortadan kaldırılır. Üçüncü aşamada kalan süperoksit miktarı nitroblue-tetrazolium (NBT) ile boyanarak bu renk şiddetinin spektrofotometrik olarak ölçülmesi yapılır (157). Bir IU %50 inhibisyon için gerekli SOD miktarı olarak tanımlanmıştır.

GPx tayini için, hazır kit (Cayman, kit katalog no: 703102, kit lot no: 447529) kullanıldı. Bu çift enzim yöntemi, GPx ile hidrojen peroksitin redüksiyonunu ve glutatyon redüktaz ile nikotinamid dinükleotid hidrojen fosfat (NADPH)'ın nikotinamid dinükleotid fosfat (NADP)'a oksidasyonunu içermektedir. Enzim aktivitesi 37°C'de NADPH'ın NADP'ye oksidasyonu sonucunda oluşan reaksiyon içeriğinin, optik dansitesinde meydana gelen azalma ile belirlenmiştir (158).

DNA-RNA oksidatif hasar tayini için hazır kit (Cayman, kit katalog no: 589320, kit lot no: 445463) kullanıldı. Bu yöntemde, oksidatif hasarla parçalanmış guanin ürünleri ve 8-hidroksi-deoksiganin-asetilkolinesteraz konjugatının, sınırlı olan DNA-RNA oksidatif hasar monoklonal antikorlarıyla birleşmek için yarışması esasına dayanır. 412 nm'de oluşan sarı renk ölçülür ve oluşan renk şiddetiyle, 8-OHdG'nin miktarı ters orantılıdır (159).

3.3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Verilerin analizi, SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile; varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca (en küçük–en büyük) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle araştırıldı. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği

bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle, ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle araştırıldı. Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde, Conover'ın parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durumlar belirlendi.

Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Olabilirlik Oran testiyle değerlendirildi. Günlük içilen sigara sayısı ile PASI skorları arasında anlamlı ilişki olup olmadığı ise Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırıldı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza klinik ve histopatolojik olarak psoriasis vulgaris tanısı almış ve kliniğimizde takip edilen, 17(%51,5)'si sigara kullanan ve 16 (%48,5)'sı sigara kullanmayan olmak üzere, toplam 33 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 18'i (%54,5) erkek, 15'i (%45,5) kadın olup; yaş ortalaması $34,9 \pm 9,9$ yıl olarak belirlenmiştir. Kontrol grubuna ise psoriasis vulgarisi veya başka herhangi bir inflamatuvar deri hastalığı olmayan, hasta grubu ile ortalama yaş ($38,4 \pm 9,3$) ve cinsiyet açısından uyumlu, 12'si (%38,7) sigara kullanan ve 19'su (%61,3) sigara kullanmayan, toplam 31 sağlıklı gönüllü alındı.

Çalışmamızda; vaka ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,150$). Gruplar arasında kadın ve erkeklerin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,453$). Vaka ve kontrol grupları arasında sigara öyküsü, sigara içen olgular içerisinde sigara kullanım süresi ve dağılımı, günlük tüketilen sigara sayısı ve dağılımı, sigara paket yıl ve dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Tablo 1'de vaka ve kontrol gruplarına göre olguların demografik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Olguların Demografik Özellikleri

Değişkenler	Vaka Grubu (n:33)	Kontrol Grubu (n:31)	p-değeri
Yaş (yıl)	34,9±9,9	38,4±9,3	0,150†
Cinsiyet			0,453‡
<i>Erkek</i>	18 (%54,5)	14 (%45,2)	
<i>Kadın</i>	15 (%45,5)	17 (%54,8)	
Sigara Öyküsü	17 (%51,5)	12 (%38,7)	0,304‡
Sigara Kullanım Süresi (yıl)*	15 (4-30)	15,5 (3-30)	0,845¶
Sigara Kullanım Süresi*			0,900#
<i>≤10 yıl</i>	5 (%29,4)	4 (%33,3)	
<i>11-20 yıl</i>	8 (%47,1)	6 (%50,0)	
<i>>20 yıl</i>	4 (%23,5)	2 (%16,7)	
Günlük Sigara Sayısı*	17 (10-40)	20 (5-30)	0,845¶
Günlük Sigara Tüketim*			0,532#
<i>≤10 adet</i>	4 (%23,5)	3 (%25,0)	
<i>11-20 adet</i>	9 (%53,0)	8 (%66,7)	
<i>>20 adet</i>	4 (%23,5)	1 (%8,3)	
Sigara Paket/Yıl*	13 (2,5-60)	13,4 (2,2-30)	0,948¶
Sigara Tüketimi*			0,998#
<i>≤10 paket/yıl</i>	7 (%41,2)	5 (%41,7)	
<i>11-20 paket/yıl</i>	7 (%41,2)	5 (%41,7)	
<i>>20 paket/yıl</i>	3 (%17,6)	2 (%16,7)	

†: Student's t testi, ‡: Pearson'un Ki-Kare testi, ¶: Mann Whitney U testi, #: Olabilirlik Oran testi, p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, * Sigara öyküsü olan olgular içerisinde hesaplandı.

Vaka grubundaki olguların medyan hastalık süresi 8 yıl olup, bu süre 1 ile 35 yıl arasında değişmekteydi. Vaka grubu içerisinde sigara içen olguların %76,5'i hastalıktan önce sigara içmeye başlarken, %26,5'i hastalık tanısı konulduktan sonra sigaraya başlamıştı. PASI şiddeti ile günlük içilen sigara sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($r=0,437$ ve $p=0,080$). Vaka grubundaki olguların %36,4'ünde aile öyküsü mevcuttu. Olguların %42,4'ünde tırnak tutulumu izlendi. 10 (%71,4) olguda izlenen pitting, en sık izlenen tırnak tutulum şekliydi. Olguların medyan PASI skoru 9,2 olup, 5,6 ile 20,4 arasında değişmekteydi. Olguların %42,4'ünde PASI skoru 10'dan büyüktü. Tablo 2'de vaka grubu içerisindeki olguların klinik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 2. Vaka Grubu İçerisindeki Olguların Klinik Özellikleri

Değişkenler	n:33
Hastalık Süresi (yıl)	8 (1-35)
Sigaraya Başlama Zamanı *	
<i>Hastalıktan Önce</i>	13 (%76,5)
<i>Hastalıktan Sonra</i>	4 (%23,5)
Aile Öyküsü	12 (%36,4)
Tırnak Tutulumu	14 (%42,4)
<i>Pitting</i>	10 (%71,4)
<i>Subungual hiperkeratoz</i>	4 (%28,6)
<i>Salmon lekesi</i>	5 (%35,7)
Ortalama PASI	9,2 (5,6-20,4)
PASI	
≤ 10	19 (%57,6)
> 10	14 (%42,4)

* Sigara öyküsü olan olgular içerisinde hesaplandı.

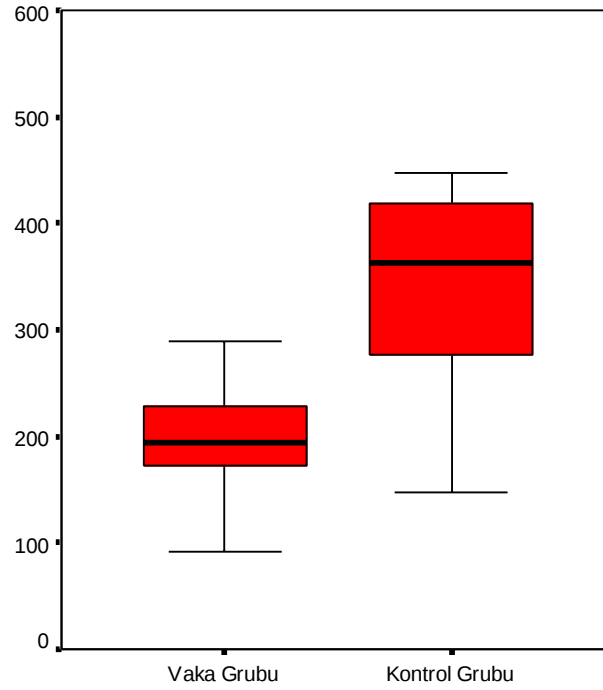
Vaka grubu içerisinde sigara kullanan ve kullanmayan grup arasında, medyan PASI skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,736$). Vaka grubu içerisinde sigara içmeyen, 10 paket yıl ve daha az sigara içen ve 10 paket yıldan fazla sigara içen gruplar arasında da medyan PASI skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,936$) (Tablo-3).

Tablo 3. Vaka Grubu İçerisinde Sigara Öyküsü ve Miktarına Göre PASI Skorları

Değişkenler	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük	p-değeri
Sigara Öyküsü						0,736 [†]
<i>Yok</i>	9,7	3,3	9,2	5,6	16,2	
<i>Var</i>	10,2	3,8	9,2	6,2	20,4	
Sigara Paket Yıl						0,936 [‡]
<i>Kullanmıyor</i>	9,7	3,3	9,2	5,6	16,2	
<i>≤10 paket yıl</i>	10,0	3,5	8,6	6,2	16,6	
<i>>10 paket yıl</i>	10,4	4,1	9,4	6,8	20,4	

†: Mann Whitney U testi, ‡: Kruskal Wallis testi.

Vaka ve kontrol grupları arasında, medyan plazma SOD ve doku MDA yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,209$ ve $p=0,267$). Vaka grubunda, kontrol grubuna göre medyan plazma GPX düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,001$) (Şekil 1). Kontrol grubuna göre vaka grubunun medyan 8-OHdG, plazma MDA, plazma NO ve doku NO düzeyleri ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,002$; $p=0,015$; $p=0,022$ ve $p<0,001$) (Şekil 2, 3, 4 ve 5). Tablo 4’te vaka ve kontrol gruplarına göre, plazma ve dokudan elde edilen oksidatif stres belirteçlerinin ölçümleri gösterilmiştir.

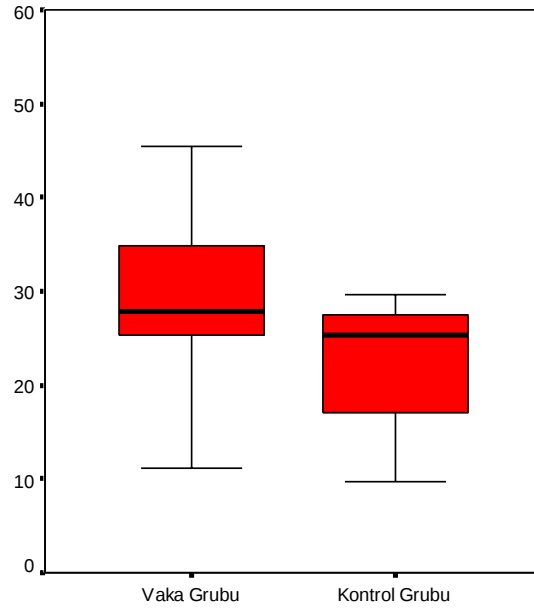


Şekil 1. Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Plazma GPX Düzeyleri

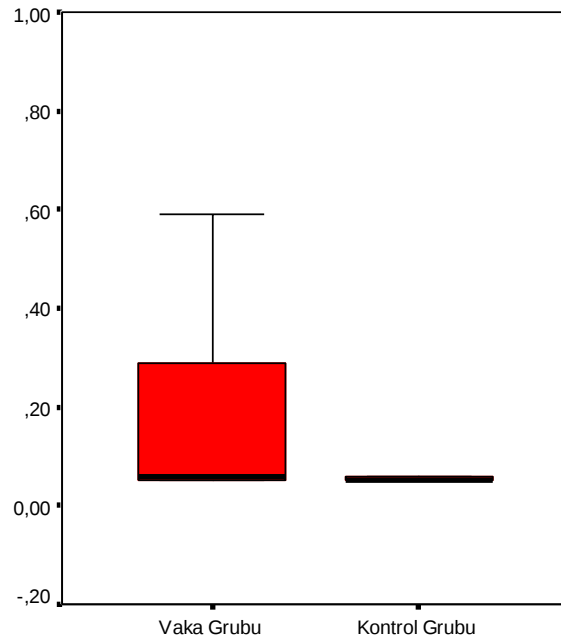
Tablo 4. Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Plazma ve Dokudan Elde Edilen Oksidatif Stres Belirteçlerinin Ölçümleri

Değişkenler	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük	p-değeri †
Plazma SOD						0,209
<i>Vaka Grubu</i>	5,2	1,7	4,9	0,1	9,2	
<i>Kontrol Grubu</i>	5,8	2,0	5,3	2,8	12,3	
Plazma GPX						<0,001
<i>Vaka Grubu</i>	212,4	75,8	194,0	92,0	520,0	
<i>Kontrol Grubu</i>	373,2	189,3	362,0	148,0	1299,0	
8-OHdG						0,002
<i>Vaka Grubu</i>	32,3	14,9	27,9	10,2	80,4	
<i>Kontrol Grubu</i>	23,6	7,5	25,3	9,7	50,7	
Plazma MDA						0,015
<i>Vaka Grubu</i>	0,19	0,20	0,06	0,05	0,82	
<i>Kontrol Grubu</i>	0,09	0,10	0,05	0,05	0,35	
Doku MDA						0,267
<i>Vaka Grubu</i>	2,28	1,48	1,76	0,59	5,29	
<i>Kontrol Grubu</i>	1,96	1,47	1,18	0,59	6,47	
Plazma NO						0,022
<i>Vaka Grubu</i>	41,5	32,4	32,7	14,5	171,6	
<i>Kontrol Grubu</i>	30,7	16,2	24,3	15,3	75,6	
Doku NO						<0,001
<i>Vaka Grubu</i>	440,9	184,8	411,2	217,7	1177,0	
<i>Kontrol Grubu</i>	245,0	118,1	198,6	80,6	477,7	

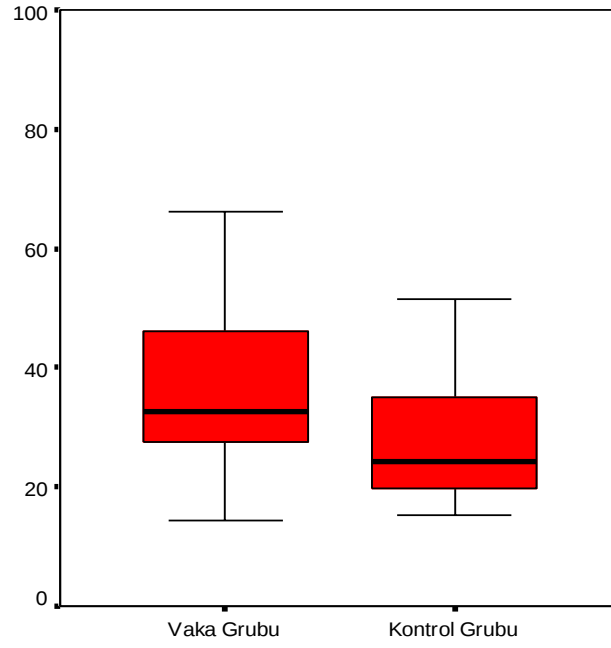
†: Mann Whitney U testi, p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi



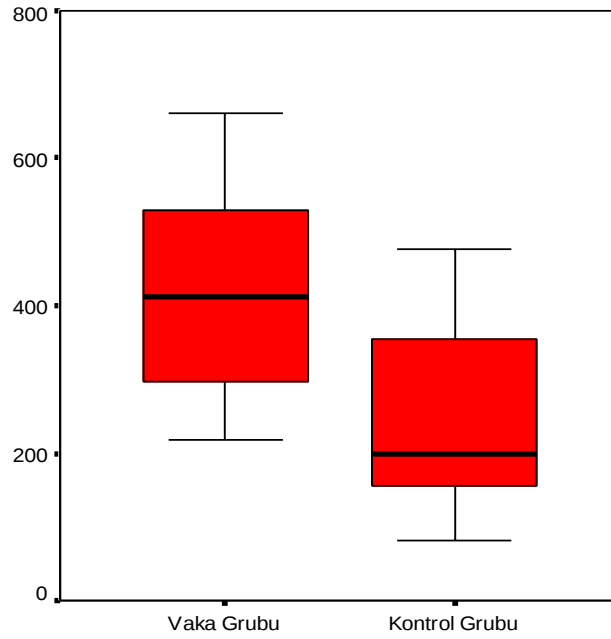
Şekil 2. Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre 8-OHdG Düzeyleri



Şekil 3. Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Plazma MDA Düzeyleri



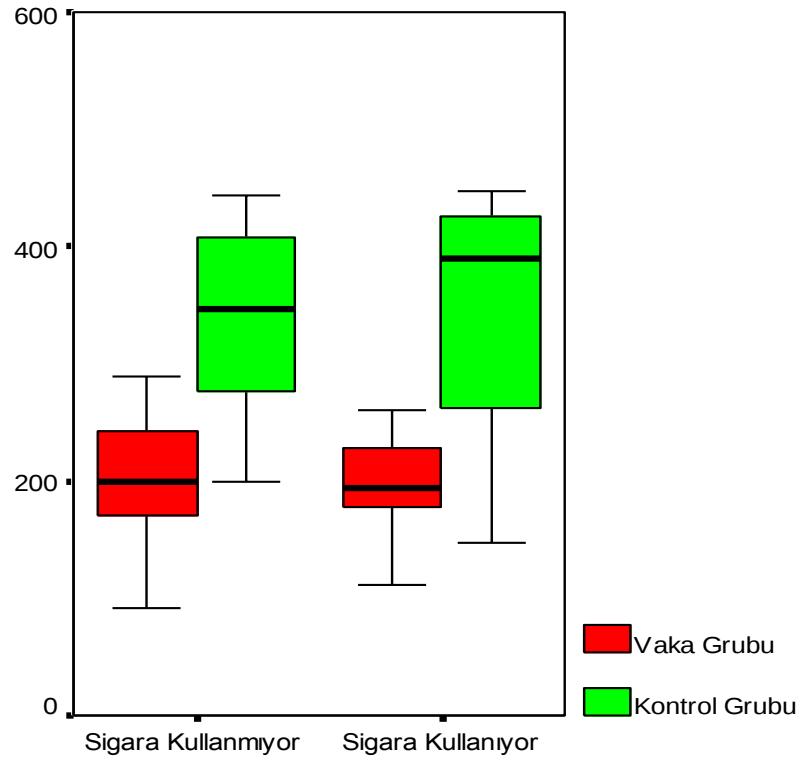
Şekil 4. Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Plazma NO Düzeyleri



Şekil 5. Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Doku NO Düzeyleri

Çalışmamızda; vaka grubu içerisinde sigara kullanan ve sigara kullanmayan gruplar arasında medyan plazma SOD yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,817$). Kontrol grubu içerisinde sigara kullanan ve sigara kullanmayan gruplar arasında medyan plazma SOD yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,459$). Sigara kullanan olgular içerisinde, vaka ve kontrol grupları arasında medyan plazma SOD düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,227$). Sigara kullanmayan olgular içerisinde, vaka ve kontrol grupları arasında medyan plazma SOD düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,545$).

Vaka grubu içerisinde sigara kullanan ve sigara kullanmayan gruplar arasında medyan plazma GPX yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,986$). Kontrol grubu içerisinde sigara kullanan ve sigara kullanmayan gruplar arasında, medyan plazma GPX yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,589$). Sigara kullanan olgular içerisinde, kontrol grubuna göre vaka grubunun medyan plazma GPX düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). Sigara kullanmayan olgular içerisinde, kontrol grubuna göre vaka grubunun medyan plazma GPX düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$) (Şekil 6).



Şekil 6. Sigara Öyküsü ve Gruplarına Göre Plazma GPX Düzeyleri

Vaka grubu içerisinde sigara kullanan ve sigara kullanmayan gruplar arasında, medyan 8-OHdG yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,292$). Kontrol grubu içerisinde sigara kullanan ve sigara kullanmayan gruplar arasında, medyan 8-OHdG yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,459$). Sigara kullanan olgular içerisinde, kontrol grubuna göre vaka grubunun medyan 8-OHdG düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,002$). Sigara kullanmayan olgular içerisinde, vaka ve kontrol grupları arasında medyan 8-OHdG düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,172$). Tablo 5’te grupların sigara öyküsüne göre plazma SOD, plazma GPX ve 8-OHdG ölçümleri gösterilmiştir.

Tablo 5. Grupların Sigara Öyküsüne Göre Plazma SOD, Plazma GPX ve 8-OHdG Ölçümleri

Değişkenler	Vaka Grubu	Kontrol Grubu	p-değeri †
Plazma SOD			
<i>Sigara Kullanmayan</i>	5,1 (3,8-6,8)	5,3 (2,8-10,9)	0,545
<i>Sigara Kullanan</i>	4,8 (0,1-9,2)	5,6 (4,0-12,3)	0,227
p-değeri ‡	0,817	0,459	
Plazma GPX			
<i>Sigara Kullanmayan</i>	199,0 (92,0-290,0)	346,0 (199,0-443,0)	<0,001
<i>Sigara Kullanan</i>	194,0 (112,0-520,0)	389,5 (148,0-1299,0)	<0,001
p-değeri ‡	0,986	0,589	
8-OHdG			
<i>Sigara Kullanmayan</i>	27,0 (10,2-50,7)	26,1 (9,7-50,7)	0,172
<i>Sigara Kullanan</i>	27,9 (11,2-80,4)	22,2 (14,9-28,7)	0,002
p-değeri ‡	0,292	0,459	

†: Sigara kullanmayan ve kullanan gruplar içerisinde vaka ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡: Vaka ve kontrol grupları içerisinde sigara kullanmayan ve kullanan gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Vaka grubu içerisinde sigara kullanan ve sigara kullanmayan gruplar arasında, medyan plazma MDA yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,790$). Kontrol grubu içerisinde sigara kullanan ve sigara kullanmayan gruplar arasında, medyan plazma MDA yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,589$). Sigara kullanan olgular içerisinde vaka ve kontrol grupları arasında, medyan plazma MDA düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,211$). Sigara kullanmayan olgular

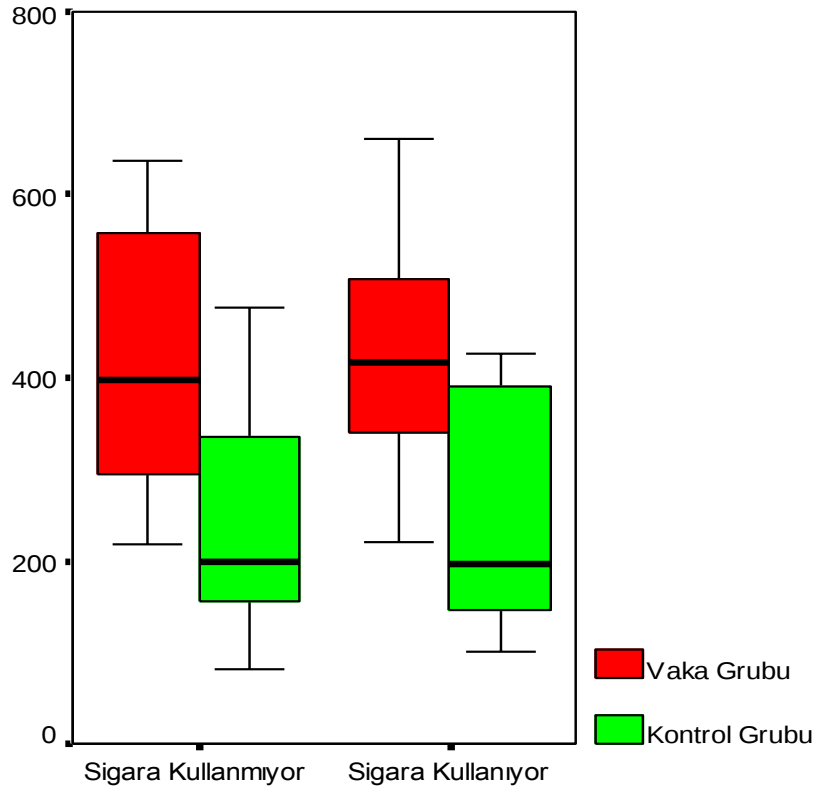
içerisinde vaka ve kontrol grupları arasında, medyan plazma MDA düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,117$).

Vaka grubu içerisinde sigara kullanan ve sigara kullanmayan gruplar arasında, medyan doku MDA yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,025$). Kontrol grubu içerisinde sigara kullanan ve sigara kullanmayan gruplar arasında, medyan doku MDA yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,889$). Sigara kullanan olgular içerisinde vaka ve kontrol grupları arasında, medyan doku MDA düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,777$). Sigara kullanmayan olgular içerisinde vaka ve kontrol grupları arasında, medyan doku MDA düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,052$).

Vaka grubu içerisinde sigara kullanan ve sigara kullanmayan gruplar arasında, medyan plazma NO yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,929$). Kontrol grubu içerisinde sigara kullanan ve sigara kullanmayan gruplar arasında, medyan plazma NO yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,509$). Sigara kullanan olgular içerisinde vaka ve kontrol grupları arasında, medyan plazma NO düzeyleri yönünden Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,027$). Sigara kullanmayan olgular içerisinde vaka ve kontrol grupları arasında, medyan plazma NO düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,257$).

Vaka grubu içerisinde sigara kullanan ve sigara kullanmayan gruplar arasında, medyan doku NO yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi

($p=0,873$). Kontrol grubu içerisinde sigara kullanan ve sigara kullanmayan gruplar arasında, medyan doku NO yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,857$). Sigara kullanan olgular içerisinde, kontrol grubuna göre vaka grubunun medyan doku NO düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$) Sigara kullanmayan olgular içerisinde, kontrol grubuna göre vaka grubunun medyan doku NO düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). (Şekil 7). Tablo 6’da grupların sigara öyküsüne göre plazma MDA, doku MDA, plazma NO ve doku NO ölçümleri gösterilmiştir.



Şekil 7. Sigara Öyküsü ve Gruplara Göre Doku NO Düzeyleri

Tablo 6. Grupların Sigara Öyküsüne Göre Plazma MDA, Doku MDA, Plazma NO ve Doku NO Ölçümleri

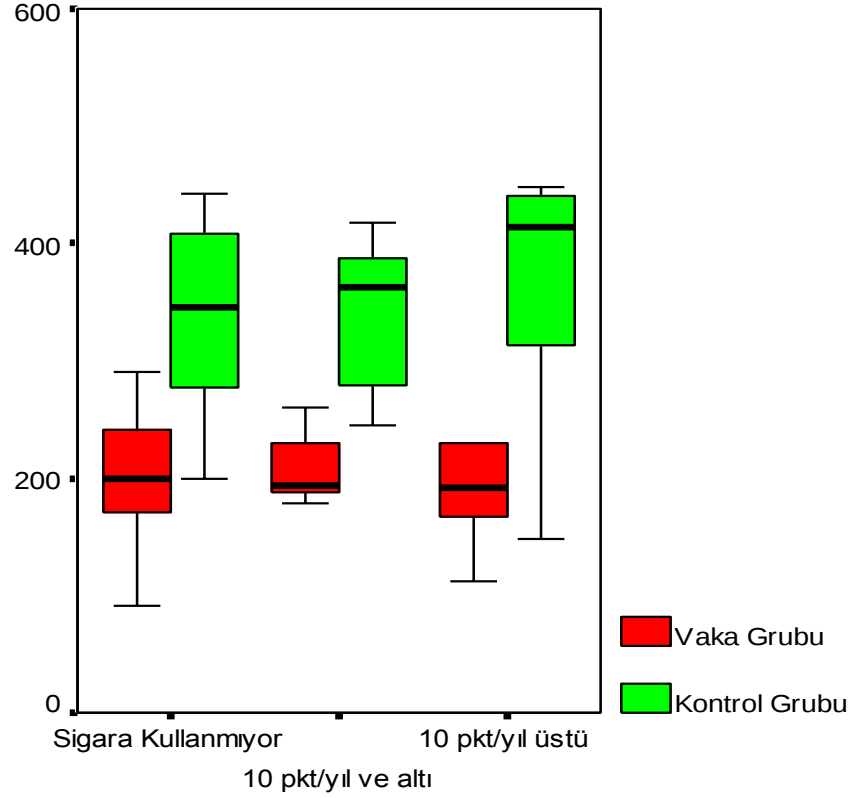
Değişkenler	Vaka Grubu	Kontrol Grubu	p-değeri †
Plazma MDA			
<i>Sigara Kullanmayan</i>	0,11 (0,05-0,59)	0,05 (0,05-0,35)	0,117
<i>Sigara Kullanan</i>	0,06 (0,05-0,82)	0,05 (0,05-0,35)	0,211
p-değeri ‡	0,790	0,589	
Doku MDA			
<i>Sigara Kullanmayan</i>	2,3 (0,6-5,3)	1,2 (0,6-6,5)	0,052
<i>Sigara Kullanan</i>	1,8 (0,6-4,1)	1,5 (0,6-4,1)	0,777
p-değeri ‡	0,025	0,889	
Plazma NO			
<i>Sigara Kullanmayan</i>	32,4 (14,5-171,6)	24,3 (15,3-70,3)	0,257
<i>Sigara Kullanan</i>	32,7 (21,9-49,7)	24,0 (16,1-75,6)	0,027
p-değeri ‡	0,929	0,509	
Doku NO			
<i>Sigara Kullanmayan</i>	397,5 (217,7-1177,0)	198,6 (80,6-477,7)	<0,001
<i>Sigara Kullanan</i>	417,0 (219,4-662,0)	195,6 (99,8-426,2)	<0,001
p-değeri ‡	0,873	0,857	

†: Sigara kullanmayan ve kullanan gruplar içerisinde vaka ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡: Vaka ve kontrol grupları içerisinde sigara kullanmayan ve kullanan gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sigara kullanan vaka ve kontrol grubu, sigara kullanım oranlarına göre 10 paket/yıl ve altı ve 10 paket/yıl üstü olmak üzere 2 gruba tekrar randomize edilerek; sigara içme oranlarının plazma SOD, plazma GPX, plazma 8-OHdG, plazma MDA, doku MDA, plazma NO ve doku NO üzerine etkisi değerlendirildi.

Vaka grubu içerisinde sigara kullanmayan, 10 paket/yıl ve altında sigara içen ve 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan gruplar arasında, medyan plazma SOD yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,960$). Kontrol grubu içerisinde sigara kullanmayan, 10 paket/yıl ve altında sigara içen ve 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan gruplar arasında, medyan plazma SOD yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,593$). 10 paket/yıl ve altında sigara içen olgular içerisinde, vaka ve kontrol grupları arasında medyan plazma SOD düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=1,000$). 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan olgular içerisinde de vaka ve kontrol grupları arasında, medyan plazma SOD düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,133$).

Vaka grubu içerisinde sigara kullanmayan, 10 paket/yıl ve altında sigara içen ve 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan gruplar arasında, medyan plazma GPX yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,908$). Kontrol grubu içerisinde sigara kullanmayan, 10 paket/yıl ve altında sigara içen ve 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan gruplar arasında, medyan plazma GPX yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,552$). 10 paket/yıl ve altında sigara içen olgular içerisinde, kontrol grubuna göre vaka grubunun medyan plazma GPX düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,005$) (Şekil 8). 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan olgular içerisinde de vaka ve kontrol grupları arasında, medyan plazma GPX düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık ise bulunmadı ($p=0,055$).



Şekil 8. Plazma GPX Düzeylerinin Sigara Kullanımı ve Gruplara Göre Dağılımı

Vaka grubu içerisinde sigara kullanmayan, 10 paket/yıl ve altında sigara içen ve 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan gruplar arasında, medyan 8-OHdG yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,538$). Kontrol grubu içerisinde sigara kullanmayan, 10 paket/yıl ve altında sigara içen ve 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan gruplar arasında, medyan 8-OHdG yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,524$). 10 paket/yıl ve altında sigara içen olgular içerisinde vaka ve kontrol grupları arasında, medyan 8-OHdG düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,073$). 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan olgular içerisinde de vaka ve kontrol grupları

arasında, medyan 8-OHdG düzeyleri yönünden Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,025$). Tablo 7’de plazma SOD, GPX ve 8-OHdG ölçümlerinin sigara kullanımı ve gruplara göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 7. Plazma SOD, GPX ve 8-OHdG Ölçümlerinin Sigara Kullanımı ve Gruplara Göre Dağılımı

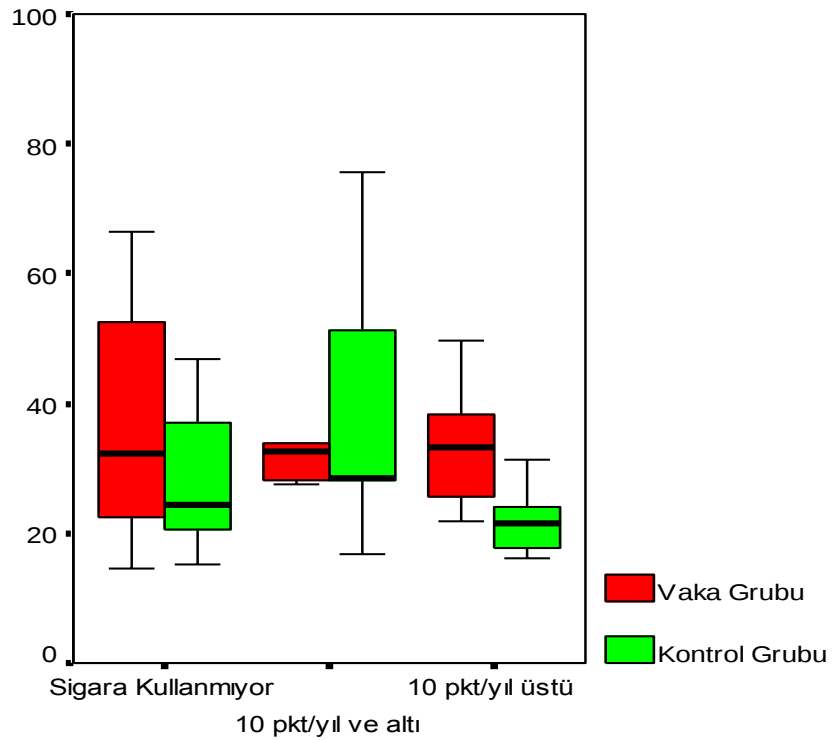
Değişkenler	Vaka Grubu	Kontrol Grubu	p-değeri †
Plazma SOD			
<i>Sigara Kullanmayan</i>	5,1 (3,8-6,8)	5,3 (2,8-10,9)	0,545
<i>≤10 Paket/Yıl</i>	4,9 (3,2-9,2)	5,4 (4,0-6,7)	1,000
<i>>10 Paket/Yıl</i>	4,8 (0,1-9,0)	5,8 (5,1-12,3)	0,133
p-değeri ‡	0,960	0,593	
Plazma GPX			
<i>Sigara Kullanmayan</i>	199,0 (92,0-290,0)	346,0 (199,0-443,0)	<0,001
<i>≤10 Paket/Yıl</i>	194,0 (178,0-260,0)	362,0 (245,0-418,0)	0,005
<i>>10 Paket/Yıl</i>	191,0 (112,0-520,0)	413,0 (148,0-1299,0)	0,055
p-değeri ‡	0,908	0,552	
8-OHdG			
<i>Sigara Kullanmayan</i>	27,0 (10,2-50,7)	26,1 (9,7-50,7)	0,172
<i>≤10 Paket/Yıl</i>	27,9 (27,0-29,6)	27,0 (16,6-28,7)	0,073
<i>>10 Paket/Yıl</i>	28,7 (11,2-80,4)	21,8 (14,9-27,9)	0,025
p-değeri ‡	0,538	0,524	

†: Sigara paket yıl grupları içerisinde vaka ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡: Vaka ve kontrol grupları içerisinde sigara paket yıl grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Kruskal Wallis testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Vaka grubu içerisinde sigara kullanmayan, 10 paket/yıl ve altında sigara içen ve 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan gruplar arasında, medyan plazma MDA yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,899$). Kontrol grubu içerisinde sigara kullanmayan, 10 paket/yıl ve altında sigara içen ve 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan gruplar arasında, medyan plazma MDA yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,763$). 10 paket/yıl ve altında sigara içen olgular içerisinde, vaka ve kontrol grupları arasında, medyan plazma MDA düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,343$). 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan olgular içerisinde de vaka ve kontrol grupları arasında, medyan plazma MDA düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,417$).

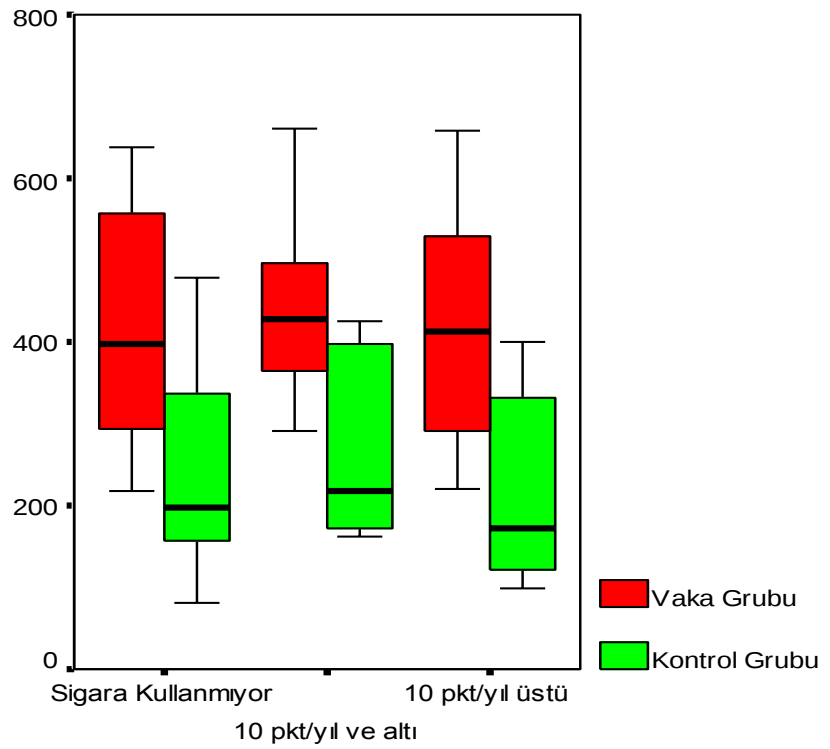
Vaka grubu içerisinde sigara kullanmayan, 10 paket/yıl ve altında sigara içen ve 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan gruplar arasında, medyan doku MDA yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,081$). Kontrol grubu içerisinde sigara kullanmayan, 10 paket/yıl ve altında sigara içen ve 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan gruplar arasında, medyan doku MDA yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,892$). 10 paket/yıl ve altında sigara içen olgular içerisinde vaka ve kontrol grupları arasında, medyan doku MDA düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,755$). 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan olgular içerisinde de vaka ve kontrol grupları arasında, medyan doku MDA düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,962$).

Vaka grubu içerisinde sigara kullanmayan, 10 paket/yıl ve altında sigara içen ve 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan gruplar arasında, medyan plazma NO yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,970$). Kontrol grubu içerisinde sigara kullanmayan, 10 paket/yıl ve altında sigara içen ve 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan gruplar arasında, medyan plazma NO yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,192$). 10 paket/yıl ve altında sigara içen olgular içerisinde vaka ve kontrol grupları arasında, medyan plazma NO düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=1,000$). 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan olgular içerisinde, kontrol grubuna göre vaka grubunun medyan plazma NO düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,002$) (Şekil 9).



Şekil 9. Plazma NO Düzeylerinin Sigara Kullanımı ve Gruplara Göre Dağılımı

Vaka grubu içerisinde sigara kullanmayan, 10 paket/yıl ve altında sigara içen ve 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan gruplar arasında, medyan doku NO yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,852$). Kontrol grubu içerisinde sigara kullanmayan, 10 paket/yıl ve altında sigara içen ve 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan gruplar arasında, medyan doku NO yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,573$). 10 paket/yıl ve altında sigara içen olgular içerisinde vaka ve kontrol grupları arasında, medyan doku NO düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,073$). 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan olgular içerisinde, kontrol grubuna göre vaka grubunun medyan doku NO düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,014$) (Şekil 10).



Şekil 10. Doku NO Düzeylerinin Sigara Kullanımı ve Gruplara Göre Dağılımı

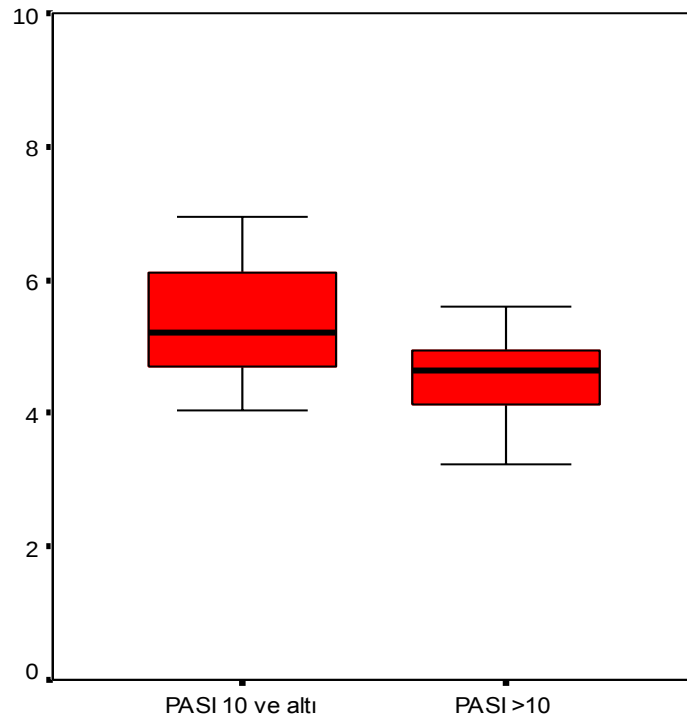
Tablo 8’de plazma MDA, doku MDA, plazma NO ve doku NO ölçümlerinin sigara kullanımı ve gruplara göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 8. Plazma MDA, Doku MDA, Plazma NO ve Doku NO Ölçümlerinin Sigara Kullanımı ve Gruplara Göre Dağılımı

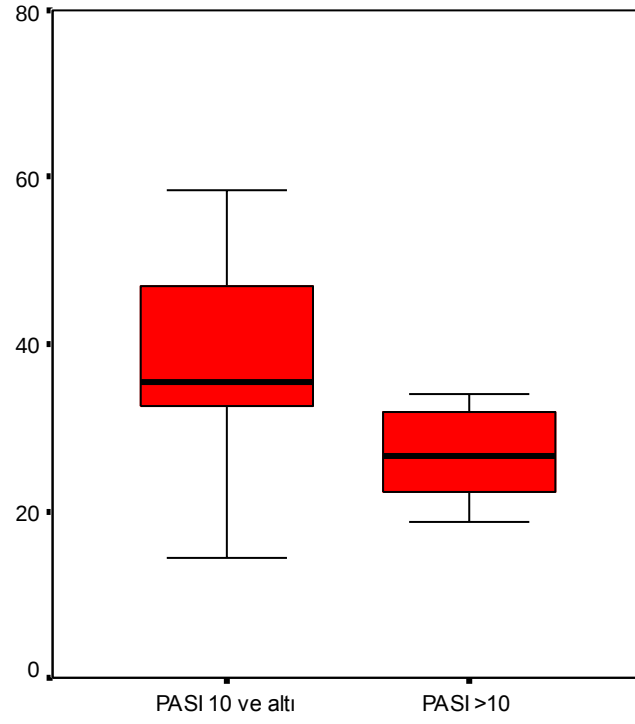
Değişkenler	Vaka Grubu	Kontrol Grubu	p-değeri †
Plazma MDA			
<i>Sigara Kullanmayan</i>	0,11 (0,05-0,59)	0,05 (0,05-0,35)	0,117
<i>≤10 Paket/Yıl</i>	0,06 (0,05-0,35)	0,05 (0,05-0,29)	0,343
<i>>10 Paket/Yıl</i>	0,05 (0,05-0,82)	0,05 (0,05-0,35)	0,417
p-değeri ‡	0,899	0,763	
Doku MDA			
<i>Sigara Kullanmayan</i>	2,3 (0,6-5,3)	1,2 (0,6-6,5)	0,052
<i>≤10 Paket/Yıl</i>	1,8 (0,6-4,1)	1,8 (0,6-4,1)	0,755
<i>>10 Paket/Yıl</i>	1,5 (0,6-4,1)	1,2 (0,6-4,1)	0,962
p-değeri ‡	0,081	0,892	
Plazma NO			
<i>Sigara Kullanmayan</i>	32,4 (14,5-171,6)	24,3 (15,3-70,3)	0,257
<i>≤10 Paket/Yıl</i>	32,7 (27,4-47,5)	28,6 (16,8-75,6)	1,000
<i>>10 Paket/Yıl</i>	33,1 (21,9-49,7)	21,4 (16,1-31,2)	0,002
p-değeri ‡	0,970	0,192	
Doku NO			
<i>Sigara Kullanmayan</i>	397,5 (217,7-1177,0)	198,6 (80,6-477,7)	<0,001
<i>≤10 Paket/Yıl</i>	428,7 (291,6-662,0)	218,5 (162,0-426,2)	0,073
<i>>10 Paket/Yıl</i>	411,6 (219,4-657,1)	172,8 (99,8-398,8)	0,014
p-değeri ‡	0,852	0,573	

†: Sigara paket yıl grupları içerisinde vaka ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡: Vaka ve kontrol grupları içerisinde sigara paket yıl grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Kruskal Wallis testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

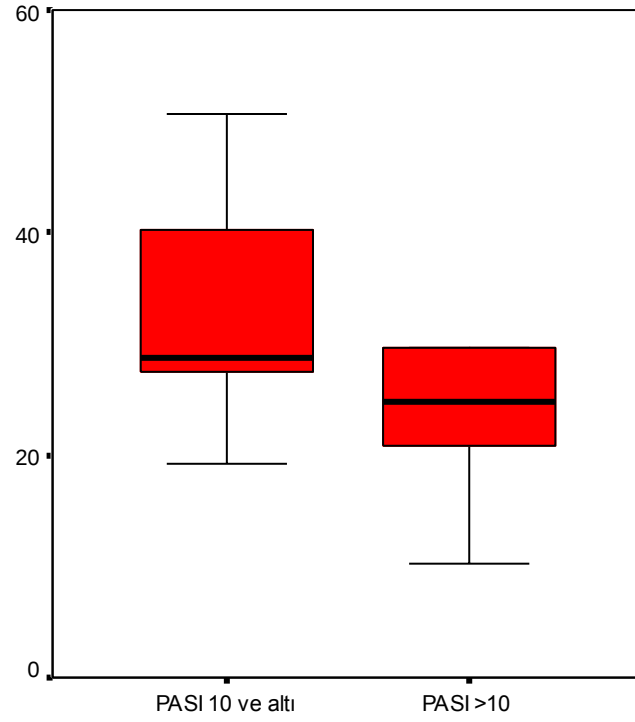
Oksidatif stresin, hastalık şiddeti ile olası ilişkisini değerlendirmek için, vaka grubu PASI 10 ve altı ile 10'un üstü olmak üzere 2 gruba randomize edilerek; PASI skoru ve plazma SOD, GPX, 8-OHdG, MDA, NO, doku MDA ve NO düzeyleri değerlendirildi. Vaka grubunda; plazma SOD, NO ve 8-OHdG medyan düzeyleri, PASI'nin 10 ve altında olduğu grupta, PASI'nin 10'un üzerinde olduğu gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,0019$; $p=0,007$; $p=0,016$) (Şekil 11, 12, 13). PASI'nin 10 ve altında olduğu grup ile PASI'nin 10'un üzerinde olduğu grup arasında plazma GPX, plazma MDA, doku MDA, doku NO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,760$; $p=0,271$; $p=0,577$; $p=0,240$) (Tablo 9).



Şekil 11. Plazma SOD Düzeylerinin PASI İle İlişkisi



Şekil 12. Plazma NO Düzeylerinin PASI İle İlişkisi



Şekil 13. 8-OHdG Düzeylerinin PASI İle İlişkisi

Tablo 9. PASI Gruplarına Göre Olguların Plazma SOD, GPX, 8-OHdG, MDA, NO, Doku MDA ve NO Düzeyleri

Değişkenler	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük	p†
Plazma SOD						0,019
<i>PASI</i> ≤10	5,8	1,6	5,2	4,0	9,2	
<i>PASI</i> >10	4,4	1,5	4,7	0,1	6,8	
Plazma GPX						0,760
<i>PASI</i> ≤10	220,8	93,0	199,0	92,0	520,0	
<i>PASI</i> >10	200,9	43,9	194,0	112,0	290,0	
8-OHdG						0,016
<i>PASI</i> ≤10	36,9	16,4	28,7	19,2	80,4	
<i>PASI</i> >10	26,2	10,0	24,9	10,2	45,4	
Plazma MDA						0,271
<i>PASI</i> ≤10	0,22	0,22	0,12	0,05	0,82	
<i>PASI</i> >10	0,13	0,15	0,06	0,05	0,53	
Doku MDA						0,577
<i>PASI</i> ≤10	2,2	1,5	1,8	0,6	5,3	
<i>PASI</i> >10	2,4	1,4	2,1	0,6	5,3	
Plazma NO						0,007
<i>PASI</i> ≤10	49,6	39,8	35,4	14,5	171,6	
<i>PASI</i> >10	30,6	12,6	26,7	18,8	66,3	
Doku NO						0,240
<i>PASI</i> ≤10	448,9	134,8	428,7	217,7	662,0	
<i>PASI</i> >10	430,0	242,3	377,2	219,4	1177,0	

† Mann Whitney U testi.

5.TARTIŞMA

Psoriasis, toplumda görölme sıklığı %2-3 olan; kompleks kronik inflamataur bir hastalıktır (40,132). Erkek ve kadınları eşit sıklıkta etkileyen hastalık her yaşta görülebilmekle birlikte, 20-30 ve 50-60 yaşlarında artış gösterir (6,17). Psoriasis, Immun Mediated Inflammatory Disease (IMID) olarak da tanımlanan kronik inflamatuvar hastalıklar içerisinde en sık görülenidir (132). Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların %6-8'ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır (9,10).

Psoriasis vulgaris, psoriasisli hastaların %80'ni oluşturan ana klinik form olup, normal deriden keskin sınırlarıyla ayrılan eritemli skuamlı plaklarla karakterizedir (160). Çalışmamıza klinik ve histopatolojik olarak psoriasis vulgaris tanısı almış ve kliniğimizde takip edilen, 17(%51,5)'si sigara kullanan ve 16 (%48,5)'sı sigara kullanmayan olmak üzere, toplam 33 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 18'i (%54,5) erkek, 15'i (%45,5) kadın olup; yaş ortalaması $34,9 \pm 9,9$ yıl olarak belirlenmiştir. Çalışmaya alınan 33 hastanın yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı literatürle paralellik göstermektedir (22).

Kontrol grubuna ise psoriasis vulgarisi veya başka herhangi bir inflamatuvar deri hastalığı olmayan, 12'si sigara kullanan ve 19'u sigara kullanmayan, toplam 31 gönüllü alındı. Vaka ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,150$). Gruplar arasında kadın ve erkeklerin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi

($p=0,453$). Bu durum her iki grubun yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden homojen olduğunu göstermektedir.

Vaka grubunun medyan hastalık süresi 8 yıl olup, bu süre 1 ile 35 yıl arasında değişmekteydi. PASI skoru ise 9,2 olup, 5,6 ile 20,4 arasında değişmekteydi ve vakaların %42,4'ünde PASI skoru 10'dan büyüktü. Vaka grubundaki olguların %36,4'ünde aile öyküsü mevcuttu. Kundakçı ve ark.'nın Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada, hastalarda pozitif aile öyküsü kadınlarda %25, erkeklerde %37 olarak saptanmıştır (28). Bu bulgu literatürle uyumludur.

Psoriasis hastalarının yaklaşık %50-56'sında tırnak tutulumu görülmekle birlikte hastaların yaşam boyu izlenmesi halinde bu oranın %80-90'lara ulaştığı bildirilmektedir. Tırnak psoriasisinde görülen başlıca bulgular, renk değişiklikleri, lökonişi, toplu iğne başı büyüklüğünde çukurcuklar (pitting), onikolizis, tırnak plağında kalınlaşma, tırnak yatağında yağ damlası görünümü (salmon lekesi), transvers sırtlanmalar, Beau çizgileri, splinter hemorajiler, subungual hiperkeratoz ve psoriatik paronişidir (161). Bizim çalışmamızda; olguların %42,4'ünde tırnak tutulumu izlendi. 10 (%71,4) olguda izlenen pitting, en sık izlenen tırnak tutulum şekliydi. Psoriasisli hastalarda tırnak tutulumu literatürde %10-80 arasında değişmektedir (6) ve en sık tırnak tutulum şekli pitting (%65,4) olarak belirtilmektedir (162). Elde ettiğimiz bulgular literatürdeki çalışmaları desteklemektedir.

Vaka ve kontrol grupları arasında; sigara öyküsü, sigara içen olgular içerisinde sigara kullanım süresi ve dağılımı, günlük tüketilen sigara sayısı ve dağılımı, sigara paket/yıl ve dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark

yoktu ($p>0,05$). Vaka grubu içerisinde sigara içen olguların 13'ü (%76,5) hastalıktan önce sigara içmeye başlarken; 4'ü (%26,5) hastalık tanısı konulduktan sonra sigaraya başlamıştı. Sigara kullanan popülasyonda psoriasis gelişme riski, normal popülasyona göre belirgin olarak artmıştır. Bu artışın özellikle de püstüler formda ve kadınlarda belirgin olduğu belirtilmektedir (48). Yeni tanı alan psoriasis hastaları üzerinde yapılan bir değerlendirilmede, sigara kullanımının %70'e varan oranlarda hastalığın başlamasıyla ilişkili olabileceği belirtilmiş, fakat hastalık şiddeti ile ilişkisi gösterilememiştir (49). Bizim çalışmamızda psoriasisli hastaların %39,4'nün hastalık başlamadan önce sigara kullanmaya başladığı tespit edilmiştir. Bu oranın literatürde belirtilen oranlara göre düşük olması hastaların bu alışkanlıklarını gizlemelerine bağlı olabilir. Bununla birlikte sigara kullanımı ile hastalık şiddetinin korele olduğunu ve bu korelasyonun günlük sigara tüketimi ile arttığını gösteren çalışmalar da vardır (50,51). Fakat bizim çalışmamızda PASI ile günlük içilen sigara sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($r=0,437$ ve $p=0,080$). Bu durum olgu sayısının düşüklüğünden kaynaklanmış olabilir.

Psoriasis, bilinmeyen antijenik uyarana yanıt olarak, artmış keratinosit proliferasyonu ve aktive olmuş T hücre birikimi ile karakterize, otoimmün bir deri hastalığıdır (54). Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, psoriasis genel olarak tip 1 sitokin üreten T hücreleri aracılığı ile gelişen bir hastalık olarak kabul edilir (55). Oksidatif stres, psoriasis başlangıcı ya da kronikleşmesinde rol oynadığı düşünülen faktörlerden birisidir. Psoriasis artmış keratinosit proliferasyonu, anormal keratinosit diferansiyasyonu, dermal vaskülaritede

değişiklikler, hücrel antioksidan aktivitede artış, dermal/epidermal T hücreleri, monosit/makrofajlar ve polimorfonükleer lökositlerin varlığıyla karakterizedir. Keratinositler, fibroblastlar ve endotelial hücreler tarafından oluşturulan ROT'un, nötrofiller üzerine kemotaktik etkileri olduğu gösterilmiştir. Psoriatik lezyonlarda nötrofil birikimi, fagositik reaksiyon sırasında aşırı süperoksit yapımına sebep olur (149).

Sağlıklı bireylerde; normal metabolizma sırasında endojen olarak ve ultraviyole, sigara, mikroorganizmalar ve hava kirliliği gibi ekzojen nedenlerle oluşan reaktif oksijen türevleri (ROT), vücudun savunma mekanizması olan antioksidan sistemle uzaklaştırılır. Sağlıklı vücutta, oksijen radikalleri ile antioksidan savunma mekanizması tam bir denge halinde çalışır. Bu dengenin radikallerin lehine bozulmasıyla ortaya çıkan duruma oksidatif stres denir (2,141,142).

Oksidatif stres değerlendirilmesinde nitrik oksit (NO), malondialdehit (MDA), 8-hidroksi 2-deoksi guanozin (8-OHdG), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidazın (GPx) gibi parametreler kullanılmaktadır. Kısa ömürlü ve oldukça reaktif bir oksijen türevi olan NO, hücredeki haberci moleküllerden birisi olup, muskarinik veya histamin reseptörleri gibi çeşitli reseptörlerin aktivasyonu sonucu, NO-sentetaz tarafından L-argininden sentezlenir (140). NO patolojik ve inflamatuvar durumlarda belirgin olarak artan lipid zarlardan kolaylıkla hücre içine geçmekte, hem hidrofilik hem de lipofilik özellik taşımaktadır (163). Deride NO'nin başlıca; keratinositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, melanositler, adipositler ve Langerhans hücreleri tarafından sentezlendiği gösterilmiştir.

NO'nin; vazodilatasyon, inflamasyon, apoptozis, yara iyileşmesi, deri bariyer fonksiyonu, antimikrobiyal etkileri ve UV tarafından indüklenen eritem, immünsupresyon ve melanogenezis üzerine etkilerinin olduğu gösterilmiştir (152). Serbest oksijen radikallerinin membran lipidleri ile etkileşmesi, zincirleme reaksiyonlarla devam eden lipid peroksidasyonunu başlatarak, membran yapısının bozulmasına, permeabilite artışına, hücrenin iyon gradiyentinin sürdürülememesine ve doku hasarına yol açabilir (140). MDA, lipid peroksidasyonun ana göstergesidir ve lipid peroksidasyonunun derecesiyle güçlü korelasyon gösterir. MDA, ayrıca DNA oksidasyonuna, DNA hasarına ve mutasyonlarına neden olabilir (3). Oksidatif strese DNA hasarının ana belirteci ise 8-OHdG olarak kabul edilmektedir (148). Enzimatik antioksidan sistemin en önemli üyeleri SOD ve GPx enzimleridir. SOD, süperoksit radikallerini daha az reaktif olan hidrojen peroksit ve moleküler oksijen formuna çevirir. GPx, vücutta hidrojen peroksitin ve lipid hidroperoksitlerin detoksifikasyonunda görev alır (140).

Sigaranın, reaktif oksijen radikallerinin üretilmesini ve proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu artırarak, hem psoriasis gelişiminde, hem de mevcut hastalığın alevlenmesinde rol aldığı düşünülmektedir (48,52). Sigara, anti-TNF- α gibi bazı tedavi ajanlarının etkinliğini de azaltabilmektedir (53).

Psoriasis vulgaris sık görülen kronik dermatolojik hastalıktır. Hastalık etyopatogenizinde etkili olabileceği düşünülen antioksidan mekanizmalar ve antioksidan mekanizmaların sigara içiciliğiyle ilişkisini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda; oksidatif stres belirteçleri olarak sıklıkla

kullanılan NO, MDA, 8-OHdG, SOD, GPx'in, psoriazisli hastalar ve sağlıklı gönüllülerde kanda ve NO, MDA'nın ise ayrıca doku düzeyini ölçerek, oksidatif stresin psoriazis vulgaris etyopatogenezindeki rolünü değerlendirmek ve sigaranın bu mekanizmayla ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmamızda; istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber vaka grubunda plazma medyan SOD düzeyi kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır ($p=0,209$). Psoriazisli hastalarla yapılan farklı çalışmalarda plazma SOD düzeyi ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Therond ve ark. psoriazisli hastaların fibroblastlarında ve eritrositlerinde artmış SOD aktivitesi olduğunu göstermişlerdir (149). Polkanov ve ark. ile Attwa ve ark.'nın çalışmalarında ise, psoriazisli hastalarda, kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, düşük eritrosit SOD düzeyi olduğu gösterilmiştir (3,149). Bizim çalışmamızda; psoriazisli hastalarda izlenen düşük SOD düzeylerinin, antioksidan sistemdeki yetersizlikten kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptamamamız vaka sayısının azlığından da kaynaklanmış olabilir.

Psoriaziste; keratinositler, fibroblastlar ve endotelial hücreler tarafından oluşturulan ROT'nin, nötrofiller üzerine kemotaktik etkileri olduğu gösterilmiştir. Psoriatik lezyonlarda nötrofil birikimi, fagositik reaksiyon sırasında aşırı süperoksit yapımına sebep olur (149). Aşırı ROT üretimi, membranlarda lipid peroksidasyonunu başlatarak, hücre ölümüne ve fosfolipaz A2'yi aktive ederek araşidonik asit mediatörlerinin salınımına neden olur. Lipid peroksidasyonu sonucunda adenil siklaz deaktif ve guanil siklaz aktive olur. cAMP/cGMP oranı

azalır ki; bu da psoriazisteki epidermal hiperproliferasiyondan sorumlu tutulmaktadır (2,149). Çalışmamızda vaka ve kontrol grupları arasında, medyan doku MDA düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemekle birlikte; vaka grubunda medyan doku MDA düzeyi, kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır ($p=0,267$). Yıldırım ve ark.'nın yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde, hasta grubunda yüksek doku MDA düzeyleri saptanmıştır (149). Çalışmamızda; medyan plazma MDA düzeyleri ise, kontrol grubuna göre vaka grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,015$). Polkanov ve ark, Ivanova ve ark. ile Attwa ve ark. yaptıkları çalışmalarda, kontrol grubuna oranla psoriazisli hastalarda artmış plazma MDA düzeyleri saptarken; Yıldırım ve ark. ise psoriazisli hastalarda artmış plazma MDA düzeyi saptamamışlardır (3,149). Psoriazisli hastalarda artmış doku ve plazma MDA düzeyleri, ROT sonucunda artan lipid peroksidasyonunun iyi birer göstergeleridir. Bizim çalışmamızda da bu değerler hasta grubunda yüksek bulunmuş olup artmış lipid peroksidasyonuna işaret etmektedir.

Çalışmamızda, kontrol grubuna göre vaka grubunun medyan plazma GPx düzeyi, istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). Polkanov ve ark. Kökçam ve ark. ile Yıldırım ve ark. yaptıkları çalışmalarda, psoriazisli hastalarda kontrol grubuna oranla plazma GPx düzeyini düşük saptamışlardır (149,164). Psoriazisli hastalarda plazma GPx düzeyinde izlenen düşüklüğün, SOD düzeyine benzer şekilde antioksidan sistemdeki yetersizlikten kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

ROT ile indüklenen DNA hasarı, büyümeyi düzenleyici genlerde mutasyonlara neden olarak, hücre siklus kontrolü ve DNA tamirinin bozukluğuyla anormal apoptoza neden olur. Birçok büyüme inhibitörü ve apoptotik genleri düzenleyen tümör supresif gen p53 bunlardan biridir. ROT, p53 geninde fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlara neden olur. ROT'un etkisiyle, siklobütıl primidin dimerleri ve fotoürünler gibi diğer DNA hasar biçimleri de görülebilir (2). Oksidatif stres, genomik ve mitokondrial DNA'da 8-OHdG oluşumunu indükler (141). 8-OHdG, DNA oksidasyonun bir belirteci olarak kabul edilmektedir (148). Nakai ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, psoriazisli hastaların idrar örneklerinde 8-OHdG'nin artmış olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da vaka grubunun medyan plazma 8-OHdG düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel daha yüksek saptandı ($p=0,002$). Başka bir çalışmada ise; d-UVB tedavisi alan psoriazisli hasta grubunda, topikal kortikosteroid tedavisi alan gruba oranla idrarda artmış 8-OHdG düzeyi saptanmıştır (165). Psoriazisli hastalarda elde ettiğimiz artmış 8-OHdG düzeyinin, bu hasta grubunda genomik instabilitayı göstermesi açısından önemli bir bulgu olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda vaka grubunun medyan plazma NO ve doku NO düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,022$ ve $p<0,001$). Artmış NO sentezinin psoriazis patogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir. NO; adezyon moleküllerinin sentezi, keratinosit hiperprolifereyonu, mast hücre degranülasyonu, vazodilatasyon ve nötrofil kemotaksisine neden olan ve psoriazis patogenezinde etkili olan substance P ve kalsitonin ilişkili peptitin salınımını uyarır (151). Cals-Grierson ve Ormerod,

NO'un epitelyal hücreleri stimüle ederek, keratinosit proliferasyonu ve anjiogenezi uyaran çeşitli büyüme faktörleri ve kemokinleri salgıladığını göstermişlerdir (152). Gokhale ve ark. 36 psoriasis hastasını içeren çalışmalarında, kontrol grubuna oranla psoriasisli hastalarda, plazma NO düzeyini yüksek saptamışlar (153). Tekin ve ark. 22 psoriasis vulgaris hastasının tedavi öncesi ve sonrası serum NO düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmalarında, tedavi öncesi serum NO düzeylerinin tedavi sonrası serum NO düzeylerinden yüksek olduğunu göstermiştir (4). Ormerod ve ark. normal ve psoriatik deri örneklerindeki NO düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, lezyonlu deride normal deriye oranla NO oranının 10 kat yüksek olduğunu saptamışlardır (166). Çalışmamızda hem doku hem de plazmada saptadığımız yüksek NO düzeyleri, NO'in hastalık etyopatogenezinde etkili olan bir ikincil haberci ve/veya oksidatif stres belirteci olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalar; sigara içen psoriasisli hastalarda hastalığın daha şiddetli seyrettiğini, daha yaygın lezyonlara neden olduğunu ve bu hastaların tedaviye cevap oranlarının, sigara kullanmayan hastalara göre daha düşük olduğunu göstermiştir. İtalya'da yapılmış bir çalışmada; günde 20 veya daha fazla sigara içen psoriasis hastalarının, günde 10 veya daha az sigara tüketen hastalara oranla, daha şiddetli ve yaygın hastalığı sahip olma riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir. Psoriasisli hastalarla yapılan başka bir çalışmada Raychaudhuri ve Gross; sigara kullanmayan hastaların %77'sinin, sigara kullanan hastaların ise %8,7'sinin en az 1 kez remisyon tariflediklerini belirtmişlerdir (48).

Günümüzde psoriazisli hastaların artmış metabolik sendrom ve dolayısıyla artmış aterosklerotik kalp hastalığı insidansı nedeniyle; arterosklerotik kalp hastalığı ve psoriazisin etyopatogenezinde bazı ortak mediyatörlerin olduğu düşüncesi yaygınlaşmaktadır. Sigara kullanımı, hem aterosklerotik kalp hastalığı hem de psoriazis etyopatogenezinde tetikleyici faktörler arasında suçlanmaktadır. Daha önceden yapılan birçok çalışmada, sigara kullanımının psoriazisi inflamatuvar ve oksidatif stres yoluyla tetikleyebildiği gösterilmiştir. Sigara içeriğinde bulunan serbest radikallerin, psoriazisli hastalarda çeşitli sitokinlerin salınımını uyararak ve hücre içi sinyal yollarını etkileyerek etkili olduğu düşünülmektedir (48). Sigara içerisinde bulunan nikotin, ROT, NO, peroksinitrat ve serbest radikallerin hastalık etyopatogenezinde etkili olabileceği düşünülmektedir (3). Sigara içerken kişi, her nefesinde 10 serbest radikale maruz kalmaktadır (48). Sigara; T hücre fonksiyonlarında anormallikler, NK hücre sayısında azalma, hümmoral immünitede zayıflık ve IL-6 ve C-reaktif protein gibi inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinde artış gibi patolojik değişikliklere neden olmaktadır. Nikotinin antijen sunucu hücreleri uyararak T hücre proliferasyonuna neden olduğu ve çeşitli sitokinlerin sentezini indüklediği gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda psoriazis etyopatogenezinde etkisi olan ve hastalık şiddeti ile korele olarak artan IL-1 β , TNF- α ve TGF- β gibi sitokinlerin sentezinin sigara tarafından uyarıldığı gösterilmiştir (3).

Mitojenle aktive olan protein kinaz/aktivatör protein 1, NF κ β , janus kinaz sinyal yolağı ve transkripsiyon aktivatörleri gibi hücre sel sinyal yollarının, redoks duyarlı oldukları bilinmektedir ve psoriazis progresyonunda etkin oldukları

gösterilmiştir (1). Moleküler seviyede, PKC ve PKA fonksiyonları arasındaki ters ilişki, polimorfonükleer lökositlerdeki respiratuar patlama ve ROT üretiminin azaltılmasında rol alır. Invitro olarak süperoksid ve hidrojen peroksid maruziyetini takiben, dermal fibroblastlar PKA aktivitesinde azalma gösterirler (2). Invivo olarak psoriatik fibroblastlarda PKA aktivitesi azalmıştır (150). Bu da ROT'un fibroblast PKA aktivitesini ve cAMP bağlanmasını değiştirdiğini destekler. PKA aktivitesinin azalması önemlidir çünkü hücre içi cAMP yükselmesinin, hücre büyümesi ve bölünmesi üzerine inhibitör etkileri vardır. ROT psoriasis gelişimindeki önemli olaylardan olan defektif stratum korneum oluşumunda rol oynayan hücre proliferasyonunu ve indifferansiye keratinosit oluşumunu uyarır. Psoriazisteki anormal keratinosit artışı, kısmi olarak polimorfonükleer lökositlerdeki yükselmiş O_2^- oluşumuna bağlı olabilir (2). Ayrıca hücre içi sinyal yollarının uyarılması sonrasında psoriasis plaklarında bulunan dendritik hücrelerin fazla miktarda NO sentezledikleri de gösterilmiştir (45).

Çalışmamızda vaka grubu içerisinde sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında; medyan plazma SOD, GPx, 8-OHdG, MDA, NO yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,817$; $p=0,986$; $p=0,292$; $p=0,790$; $p=0,929$). Vaka grubu içerisinde sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında, medyan doku MDA ve NO yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,025$; $p=0,873$).

Sigara kullanan vaka ve kontrol grubu, sigara kullanım oranlarına göre 10 paket/yıl ve altı ile 10 paket/yıl üstü olmak üzere 2 gruba tekrar randomize edilerek; sigara içme oranlarının plazma SOD, GPX, 8-OHdG, MDA, NO ile doku

MDA ve doku NO üzerine etkisi değerlendirildi. Vaka grubu içerisinde sigara kullanmayan, 10 paket/yıl ve altında sigara içen ve 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan gruplar arasında; medyan plazma SOD, GPx, 8-OHdG, MDA, NO yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,960$; $p=0,908$; $p=0,538$; $p=0,899$; $p=0,970$). Vaka grubu içerisinde sigara kullanmayan, 10 paket/yıl ve altında sigara içen ve 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan gruplar arasında, medyan doku MDA ve doku NO yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,081$; $p=0,852$).

Yeni tanı alan psoriasis hastaları üzerinde yapılan bir değerlendirilmede, sigara kullanımının %70'e varan oranlarda hastalığın başlamasıyla ilişkili olabileceği belirtilmiş, fakat hastalık şiddeti ile ilişkisi gösterilememiştir (49). Baz ve ark. ile Attwa ve ark. çalışmalarında; sigara kullanan psoriasisli hastalarda sigara kullanmayan psoriasisli hastalara oranla, plazma MDA düzeyinin sigara kullanan grupta arttığını; plazma SOD düzeyinin ise azaldığını göstermişlerdir (3,144). Fakat bizim çalışmamızda daha önceki çalışmalarda elde edilen sonuçların aksine, sigaranın ROT aracılı etkisi tespit edilmemiştir. Elde ettiğimiz bulgular; sigaranın psoriasis tetikleyici bir faktör olabileceğini ancak kronik hastalık sürecinde kullanılan sigara miktarının hastalık üzerinde etkisinin olmadığını düşündürmekle birlikte, olgu sayısının düşük olmasına da bağlı olabilir. Bu durumu destekler biçimde; vaka grubu içerisinde sigara öyküsü olan grup (PASI: 10,2) ile sigara öyküsü olmayan grup (PASI: 9,7) arasında medyan PASI skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,736$). Vaka grubu içerisinde sigara içmeyen (PASI: 9,7), 10 paket yıl ve daha az sigara

içen (PASI:10,0) ve 10 paket yıldan fazla sigara içen (PASI: 10,4) gruplar arasında da medyan PASI skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,936$).

Oksidatif stresin hastalık şiddeti ile olası ilişkisini değerlendirmek için, vaka grubu PASI 10 ve altı ile 10'un üstü olmak üzere 2 gruba randomize edilerek; PASI skoru ve plazma SOD, GPX, 8-OHdG, MDA, NO ile doku MDA ve doku NO düzeyleri değerlendirildi. Çalışmamızda; vaka grubunda PASI'nin 10'un üzerinde olduğu grupta, PASI'nin 10 ve altında olduğu gruba göre, medyan plazma SOD, NO ve 8-OHdG düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,0019$; $p=0,007$; $p=0,016$). PASI'nin 10 ve altında olduğu grup ile PASI'nin 10'un üzerinde olduğu grup arasında, plazma GPX, MDA ile doku MDA ve NO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,760$; $p=0,271$; $p=0,577$; $p=0,240$). Attwa ve ark. ile Pujari ve ark. çalışmalarında; SOD düzeyiyle PASI skoru arasında ters ilişki olduğunu göstermişlerdir (3). Benzer sonuç bizim çalışmamızda da saptanmış olup; oksidatif stresten koruyucu etkinliği olduğu bilinen SOD enzim düzeylerinin, yaygın hastalığı olan hasta grubunda düştüğü gösterilmiştir. Elde ettiğimiz bulgu, antioksidan enzim olan SOD yetersizliğinin hastalık şiddetiyle ilişkisini desteklemektedir.

Çalışmamızda, plazma 8-OHdG düzeyinin, PASI'nin 10'un üzerinde olduğu grupta, PASI'nin 10 ve altında olduğu gruba göre düşük saptanması; oksidatif stresin DNA üzerindeki olumsuz etkisinin, özellikle hastalığın erken evresinde daha fazla olabileceğini düşündürmektedir. Plazma 8-OHdG'ye benzer şekilde, plazma NO düzeyinin, PASI'nin 10'un üzerinde olduğu grupta, PASI'nin 10 ve

altında olduğu gruba göre d    k saptanması; bir hücre içi haberci molekül olan NO'nun hastalığın erken evresinde daha etkin olduğunu, bu nedenle d    k PASI skoruna sahip erken hastalık evresindeki hasta grubunda daha yüksek düzeyde salgılanmı  olabileceğini d    nd rmektedir.

Sonuc  olarak; araştırmamızda oksidatif stresin psoriasis etyopatogenezindeki olası yeri, sigaranın hastalık etyopatogenezindeki olası etkisi oldukça sınırlı bir hasta grubu üzerinde değerlendirilmiş olup, daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR :

1. Çalışmamıza dahil edilen vaka grubundaki olguların %36,4'ünde literatürle benzer şekilde aile öyküsü mevcuttur.
2. Hastalarımızın %42,4'ünde tırnak tutulumu izlenmiş olup; bu bilgi daha önce literatürde bildirilen tırnak tutulumu oranı ile benzerdir.
3. Çalışmamızda; 10 (%71,4) olguda izlenen pitting, en sık izlenen tırnak tutulum şekliydi, elde ettiğimiz bu sonuç literatürle benzer özellik göstermektedir.
4. Çalışmamızda; psoriazisli hastalardaki sigara kullanım oranının literatürdeki verilerden daha düşük bulunmasının nedeninin, hastalarımızın bu alışkanlıklarını gizlemelerine bağlı olabileceği düşünülmüştür.
5. Sigara kullanımı ile hastalık şiddetinin korele olduğunu ve bu korelasyonun günlük sigara tüketimi ile arttığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte; çalışmamızda PASI ile günlük içilen sigara sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi. Bu durum olgu sayısının düşüklüğünden kaynaklanmış olabilir.
6. Çalışmamızda; istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber vaka grubunda plazma medyan SOD düzeyi kontrol grubuna göre düşük saptandı. Psoriazisli hastalarda izlenen düşük SOD düzeylerinin, antioksidan sistemdeki yetersizlikten kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

7. Çalışmamızda vaka ve kontrol grupları arasında, medyan doku MDA düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemekle birlikte; vaka grubunda medyan doku MDA düzeyi, kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca; medyan plazma MDA düzeyleri ise, kontrol grubuna göre vaka grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekti. Psoriazisli hastalarda artmış doku ve plazma MDA düzeyleri, ROT sonucunda artan lipid peroksidasyonunun iyi birer göstergeleridir. Bizim çalışmamızda da bu değerler hasta grubunda yüksek bulunmuştur ve artmış lipid peroksidasyonunu göstermektedir.
8. Çalışmamızda, kontrol grubuna göre vaka grubunun medyan plazma GPx düzeyi, istatistiksel olarak daha düşük saptandı. Psoriazisli hastalarda plazma GPx düzeyinde izlenen düşüklüğün, SOD düzeyine benzer şekilde antioksidan sistemdeki yetersizlikten kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.
9. ROT ile indüklenen DNA hasarı, büyümeyi düzenleyici genlerde mutasyonlara neden olarak, hücre siklus kontrolü ve DNA tamirinin bozukluğuyla anormal apoptoza neden olur. 8-OHdG, DNA oksidasyonun bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda da vaka grubunun medyan plazma 8-OHdG düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Psoriazisli hastalarda elde ettiğimiz artmış 8-OHdG düzeyinin, bu

hasta grubunda genomik instabiliteyi göstermesi açısından önemli bir bulgu olduğu düşünülmüştür.

- 10.** Çalışmamızda vaka grubunun medyan plazma NO ve doku NO düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Hem doku hem de plazmada saptadığımız yüksek NO düzeyleri, NO'nin hastalık etyopatogenezinde etkili olan bir ikincil haberci olabileceğini ve/veya artmış oksidatif stresin bir belirteci olduğunu düşündürmektedir.
- 11.** Çalışmamızda vaka grubu içerisinde sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında; medyan plazma SOD, GPx, 8-OHdG, MDA, NO yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Vaka grubu içerisinde sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında, medyan doku MDA ve doku NO yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Literatürde daha önce yapılan bir çalışmada sigaranın artmış oksidatif stres üzerinden hastalığın başlangıcında etkili olduğunu belirten yayınların aksine; bizim çalışmamızda sigaranın ROT aracılı etkisi tespit edilmemiştir. Bu durum sigaranın oksidatif stresten başka bir yolla hastalığın tetiklenmesinde etkili olabileceğini düşündürmekle beraber, olgu sayısının azlığıyla da ilişkili olabilir.
- 12.** Çalışmamızda; vaka grubu içerisinde sigara kullanmayan, 10 paket/yıl ve altında sigara içen ve 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan gruplar arasında; medyan plazma SOD, GPx, 8-OHdG, MDA, NO yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Vaka grubu içerisinde

sigara kullanmayan, 10 paket/yıl ve altında sigara içen ve 10 paket/yıldan fazla sigara kullanan gruplar arasında, medyan doku MDA ve doku NO yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Elde ettiğimiz bulgular; sigaranın psoriasis tetikleyici bir faktör olabileceğini ancak kronik hastalık sürecinde kullanılan sigara miktarının hastalık üzerinde etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

13. Çalışmamızda; vaka grubu içerisinde sigara öyküsü olan grup (PASI: 10,2) ile sigara öyküsü olmayan grup (PASI: 9,7) arasında medyan PASI skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Vaka grubu içerisinde sigara içmeyen (PASI: 9,7), 10 paket yıl ve daha az sigara içen (PASI:10,0) ve 10 paket yıldan fazla sigara içen (PASI: 10,4) gruplar arasında da medyan PASI skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Yapılan çalışmalar; sigara içen psoriasisli hastalarda hastalığın daha şiddetli seyrettiğini, daha yaygın lezyonlara neden olduğunu ve bu hastaların tedaviye cevap oranlarının, sigara kullanmayan hastalara göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Fakat bizim çalışmamızda benzer sonuçların izlenmemesi, olgu sayısının düşüklüğünden kaynaklanmış olabilir.

14. Çalışmamızda; vaka grubunda PASI'nin 10'un üzerinde olduğu grupta, PASI'nin 10 ve altında olduğu gruba göre, medyan plazma SOD düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulundu. Daha önce yapılan çalışmalarda; SOD düzeyiyle PASI skoru arasında ters ilişki olduğunu göstermiştir. Benzer sonuç bizim çalışmamızda da saptanmış olup;

oksidatif streten koruyucu etkinliği olduğu bilinen SOD enzim düzeylerinin, yaygın hastalığı olan hasta grubunda düştüğu gösterilmiştir. Elde ettiğimiz bulgu, antioksidan enzim olan SOD yetersizliğinin hastalık şiddetiyle ilişkisini desteklemektedir.

- 15.** Plazma 8-OHdG düzeyinin, erken evrede hastalıkta yüksek saptanması; oksidatif stresin DNA üzerindeki olumsuz etkisinin, özellikle hastalığın erken evresinde daha fazla olabileceğini düşündürmektedir.
- 16.** Plazma 8-OHdG'ye benzer şekilde, plazma NO erken evre hastalıkta yüksek saptanması; bir hücre içi haberci molekül olan NO'nun hastalığın erken evresinde daha etkin olduğunu düşündürmektedir.
- 17.** Bu araştırmada; oksidatif stresin psoriasis etyopatogenezindeki olası yeri, sigaranın hastalık etyopatogenezindeki olası etkisi oldukça sınırlı bir hasta grubu üzerinde değerlendirilmiş olup, daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1) Sikar Aktürk A, Ozdoğan HK, Bayramgürler D, Cekmen MB, Bilen N, Kıran R. Nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and tissue of psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 833-7.
- 2) Karaca S, Guder H. Antioxidant system in dermatology. *Turk J Dermatol* 2009; 3: 32-9.
- 3) Attwa E, Swelam E. Relationship between smoking-induced oxidative stress and the clinical severity of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25: 782-7.
- 4) Tekin NS, Ilter N, Sancak B, Ozden MG, Gurer MA. Nitric oxide levels in patients with psoriasis treated with methotrexate. *Mediators Inflamm*. 2006; Volume 2006, Article ID 16043, Pages 1–5.
- 5) Spah F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis; common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol* 2008; 159: 10-7.
- 6) Peter CM van de Kerkhof and Joost Schalkwijk. Psoriasis. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*, first edition. Mosby Elsevier, Spain 2008: pp. 115-35.

- 7) Gülekon A: Psoriasis ve Benzeri Dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL Dermatoloji 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008: s.745-56.
- 8) Güneş AT, Altın D. Psoriasisın tarihçesi ve epidemiyolojisi. T Klin J Int Med Sci 2005; 1: 1-4.
- 9) Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. Clin Dermatol 2007; 25: 535-46.
- 10) Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Psoriasis. In: Dermatology (2nd ed) Springer-Verlag, Berlin 2000, pp. 585-608.
- 11) Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds), Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (6th ed) McGraw-Hill, New York 2003, pp. 407-27.
- 12) Kundakçı 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.
- 13) Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. Clin Exp Dermatol 2001; 26: 321-5.
- 14) Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol 1985; 13: 450-6.
- 15) Das RP, Jain AK, Ramesh V. Current concepts in the pathogenesis of psoriasis. Indian J Dermatol 2009; 54: 7-12.

- 16) Brandrup F, Hauge M, Henningsen K, Eriksen B. Psoriasis in an unselected series twins. *Arch Dermatol* 1978; 114: 874-8.
- 17) Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 16-7.
- 18) Elder JT, Nair PJ, Voorhees JJ. Epidemiology and genetics of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 24-7.
- 19) Mallon E, Newson R, Bunker CB. HLA-Cw6 and the genetic predisposition to psoriasis: a meta-analysis of published serologic studies. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 693-5.
- 20) Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 745-51.
- 21) Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Bichakjian CK, Lenk W. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1349-56.
- 22) Veal CD, Clough RL, Barber RC, Mason S, Tillman D, Ferry B. Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS1 and candidate loci. *J Med Genet* 2001; 38: 7-13.
- 23) Allen M, Ishida-Yamamoto A, McGrath J. Corneodesmosin expression in psoriasis vulgaris differs from normal skin and other inflammatory skin disorders. *Lab Invest* 2001; 81: 969-76.

- 24) Asumalahti K, Laitinen T, Itkonen-Vatjus R, Lokki ML, Suomela S, Snellman E. A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR, is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1533-42.
- 25) Tazi AR, Camp NJ, Cork MJ, Mee JB, Keohane SG, Duff GW. Novel genetic association between the corneodesmosin gene and susceptibility to psoriasis. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1135-40.
- 26) Sagoo GS, Tazi-Ahnini R, Barker JWN, Elder Jt, Nair RP, Samuelsson L. Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6p21 and 4p28-q31 in Caucasian and Chinese population. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1401-5.
- 27) Holubar K. Psoriasis-100 years ago. *Dermatologica* 1990; 180: 1-4.
- 28) Kundakçı N, Oskay T, Ölmez Ü, Tutkak H, Gürgey E. Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age onset. *Int J Dermatol* 2002; 41: 345-8.
- 29) Christophers E, Mrowietz U: Psoriasis. Braun-Falco's Dermatology. Ed. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler. 3rd ed. Italy, Springer, 2009; pp. 506-26.
- 30) Griffiths CEM, Camp RDR, Barker JNWN: Psoriasis. Rook's textbook of dermatology. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths CEM. 7th ed. Oxford, Blackwell 2005; pp. 351-69.
- 31) Smith SF, Feldman SR. Tattoo sites and psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 1199-200.

- 32) Özdemir M, Koç E. Hastalığı provoke eden faktörler. Psoriasis güncel yaklaşımlar. Nobel Tıp Kitabevleri 2012: s. 25-8.
- 33) Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. Clin Exp Immunol 2004;135: 1-8.
- 34) Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: The potential impact on new therapies. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 51-6.
- 35) Griffiths CEM, Richards HL. Psychological influences in psoriasis. Clin Exp Dermatol 2001; 26: 338-42.
- 36) Barankin B, De Koven J. Psychosocial effect of common skin disease. Can Fam Psychian 2002; 48: 712-6.
- 37) Griffith CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet 2007; 370: 263-71.
- 38) Richards HL, Fortune DG, Griffiths CEM., Main JC. The conturbation of perception of stigmatisation to disability in patients with psoriasis. J Psychosom Res 2001; 50: 11-5.
- 39) Russo PAJ, Ilchef R, Cooper AJ. Psychiatric morbidity of psoriasis: a review. Australas J Dermatol 2004; 45: 155-61.
- 40) Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, Aphale A, Sigmarsson AA, Gunnarsson SI. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. Br J Dermatol 2008; 159: 342-50.
- 41) Marino MG, Carboni I, De Felice C. Risk factors for psoriasis: a retrospective study on 501 outpatients clinical records. Ann Ig 2004; 16: 753-8.

- 42) Naldi L, Chatenoud L, Linder D. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 61–7.
- 43) Rucevic I, Perl A, Barisic-Drusko V. The role of the low energy diet in psoriasis vulgaris treatment. *Coll Antropol* 2003; 27: 41–8.
- 44) Higa-Sansone G, Szomstein S, Soto F, Brasecsco O, Cohen C, Rosenthal RJ. Psoriasis remission after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg* 2004; 14: 1132–4.
- 45) Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol* 2005; 153: 706-14.
- 46) Akay A, Pekcanlar A, Bozdağ K.E, Altıntaş L, Karaman A. Assesment of depression in subject with psoriasis and lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002, 16: 347-52.
- 47) Kirby B, Richards H.L, Mason DL, Fortune DG, Main CJ, Griffiths CEM. Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology* 2008; 158: 138-40.
- 48) Armstrong AW, Armstrong EJ, Fuller EN, Sockolov ME, Voyles SV. Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Br J Dermatol* 2011; 165: 1162-8.
- 49) Wolk K, Mallbris L, Larsson P, Rosenblad A, Vingard E, Stahle M. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 492-7.

- 50) Fortes C, Mastroeni S, Leffondre K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1580-4.
- 51) Gupta MA, Gupta AK, Watteel GN. Cigarette smoking in men may be a risk factor for increased severity of psoriasis of the extremities. *Br J Dermatol* 1996; 135: 859-60.
- 52) Cassano N, Vestita M, Apruzzi D, Vena GA. Alcohol, psoriasis, liver disease, and anti-psoriasis drugs. *Int J Dermatol* 2011; 50: 1323-31.
- 53) Abhishek A, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Deighton CM. Anti-TNF α agents are less effective for the treatment of rheumatoid arthritis in current smokers. *J Clin Rheumatol* 2010; 16: 15-8.
- 54) Koc E, Tunca M, Akgul EO, Akar A, Kurt Y, Kurumlu Z. Effects of etanercept on urine neopterin levels in patients with psoriasis in a controlled, open-label study. *J Dermatol* 2009; 36: 191-6.
- 55) Krueger G, Ellis CN. Psoriasis-recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 94-100.
- 56) Pişkin G. Pathogenesis of Psoriasis. *J Int Med Sci* 2005; 1: 5-12.
- 57) Paukkonen K, Naukkarinen A, Horsmanheimo M. The development of manifest psoriatic lesions is linked with the invasion of CD8 + cells and CD11c + macrophages into the epidermis. *Arch Dermatol Res* 1992; 284: 375-9.
- 58) Fierlbeck G, Rassner G, Muller C. Psoriasis induced at the injection site of recombinant interferon gamma. Results of Immunohistologic investigations. *Arch Dermatol* 1990; 126: 351-5.

- 59) Nickoloff BJ, Wronce-Smith T, Bonish B, Porcelli SA. Response of murine and normal human skin to injection of allogeneic blood-derived psoriatic immunocytes: detection of T cells expressing receptors typically present on natural killer cells, including CD94, CD158, and CD161. *Arc Dermatol* 1999; 135: 546-52.
- 60) Snowden JA, Heaton DC. Development of psoriasis after syngeneic bone marrow transplant from psoriatic donor: further evidence for adoptive autoimmunity. *Br J Dermatol* 1997; 137: 130-2.
- 61) Strange P, Cooper KD, Hansen ER. T-lymphocyte clones initiated from lesional psoriatic skin release growth factors that induce keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 695-700.
- 62) Nickoloff BJ. The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1104-10.
- 63) Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 67-80.
- 64) Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1098-107.
- 65) Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 568-73.
- 66) Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR. Dysfunctional blood and target tissue CD4⁺ CD25⁺ high regulatory T cells in psoriasis: Mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005; 174: 164-73.

- 67) Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Stuart PE, Tejasvi T. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1213-26.
- 68) Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. 7th ed. New York, McGraw Hill 2008: pp. 169-93.
- 69) Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2003; 17: 257-70.
- 70) Lee MR, Cooper AJ. Immunopathogenesis of psoriasis. *Australas J Dermatol* 2006; 47: 151-9.
- 71) Van De Kerkhof PCM. The evolution of the psoriatic lesion. *Br J Dermatol* 2007; 157: 4-15.
- 72) Galadari I, Sharif MO, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. *Clin Dermatol* 2005; 23: 491-502.
- 73) Jullien D. Psoriasis physiopathology. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006; 20: 10-23.
- 74) Türk BG. Psoriasis ve immünoloji. Ed: Özdemir M ve Koç E. *Psoriasis güncel yaklaşımlar*. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s. 17-25.
- 75) Zaba LC, Krueger JG, Lowes MA. Resident and inflammatory dendritic cells in human skin. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 302-8.
- 76) Wollenberg A, Wagner M, Günther S, Towarowski A, Tuma E, Moderer M. Plasmacytoid dendritic cells: A new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1096-102.

- 77) Kryzciek I, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Aphale A, Vatan L. Induction of IL-17 + T cell trafficking and development by IFN-gamma: mechanism and pathological relevance in psoriasis. *J Immunol* 2008; 181: 4733-41.
- 78) Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2011; 303: 691-705.
- 79) Mabuchi T, Chang TW, Quinter S, Hwang ST. Chemokine receptors in the pathogenesis and therapy of psoriasis. *J Dermatol Sci* 2012; 65: 4-11.
- 80) Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through IFN- α production. *J Exp Med* 2005; 202: 135-43.
- 81) Guttman-Yassky E, Krueger JG. Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1103-15.
- 82) Pietrzak AT, Zalewska A, Chodorowska G, Krasowska D, Michalak-Stoma A, Nockowski P. Cytokines and anticytokines in psoriasis. *Clin Chim Acta* 2008; 394: 7-21.
- 83) Ceyhan AM, Yıldırım M, Ceyhan BM, Sütçü R. Psoriaziste serum neopterin ve TNF- α düzeyleri ve hastalık şiddeti ile ilişkisi. *Türkderm* 2012; 46: 7-10.
- 84) Canpolat F. Psoriasis klinik özellikler. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s. 29-47.
- 85) Sagi L, Trau H. The Koebner phenomenon. *Clin Dermatol* 2011; 29: 231-6.
- 86) Bilen N. Non-püstüler psoriasis. *J Int Med Sci* 2005; 1: 22-6.

- 87) Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan YH, Goh CL. The prevalence and clinical characteristics of pruritus patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 969-73.
- 88) Wozel G. Psoriasis in difficult locations: scalp, nails and intertriginous areas. *Clin Dermatol* 2008; 26: 448-59.
- 89) Aktaş A. Püstüler psoriasis ve tedavisi. *J Int Med Sci* 2005; 1: 27-31.
- 90) Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 510-8.
- 91) Gençoğlu G. Psoriasis ilişkili diğer tutulumlar. Ed: Özdemir M ve Koç E. *Psoriasis güncel yaklaşımlar*. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s. 48-59.
- 92) Kleinert S, Feuchtenberger M, Kneitz C, Tony HP. Psoriatic arthritis: clinical spectrum and diagnostic procedures. *Clinics in Dermatology* 2007; 25: 519-23.
- 93) Tuncer S. Psoriyatik Artrit. *J Int Med Sci* 2005; 1: 32-8.
- 94) Mease PJ. Distinguishing inflammatory from noninflammatory arthritis, enthesitis, and dactylitis in psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J Rheumatol* 2012; 39: 415-7.
- 95) Karaca Ş. Histopatoloji. Ed: Özdemir M ve Koç E. *Psoriasis güncel yaklaşımlar*. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s. 79-85.
- 96) Mobini N, Toussaint S, Kamino H. Noninfectious erythematous, papular and squamous diseases. *Lever's histopathology of skin*. Ed. Elder DE: 10 . baskı. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2009: pp. 174-9.

- 97) Karaca Ş. Tanı ve ayırıcı tanı. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s. 71-8.
- 98) Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23: 1-70.
- 99) Mevlitoğlu İ. Psoriasis tedavisi. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s. 107-10.
- 100) Borlu M. Psoriasisde topikal tedaviler. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s. 111-8.
- 101) Lebwohl M, Suad A. Treatment of psoriasis. Part 1 topical therapy and phototherapy. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 487-98.
- 102) Kim GK. The rationale behind topical vitamin d analogs in the treatment of psoriasis: where does topical calcitriol fit in? J Clin Aesthet Dermatol 2010; 3: 46-53.
- 103) Ghoreishi M, Bach P, Obst J, Komba M, Fleet JC, Dutz JP. Expansion of antigen-specific regulatory T cells with the topical vitamin d analog calcipotriol. J Immunol 2009; 189: 6071-8.
- 104) Kaya İT. Psoriasisde topikal tedavisi. J Int Med Sci 2005; 1: 68-73.
- 105) Van de Kerkhof PC, Barker J, Griffiths CEM, Kragballe K, Mason J, Menter A. Psoriasis: consensus on topical therapies. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;22: 859-70.
- 106) Ergun T. Psoriasisde sistemik tedavi kılavuzu: Yöntem seçimi ve izlemle ilgili pratik öneriler ve tartışılmalı konular. Turk J Dermatol 2007; 1: 8-14.

- 107) Cantürk MT, Aydın F. Psoriasis tedavisinde fototerapi. J Int Med Sci 2005; 1: 80-3.
- 108) Seçkin D. Psoriasisde Fototerapi. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s. 119-39.
- 109) Mudigonda T, Dabade TS, Feldman SR. A review of targeted ultraviolet B phototherapy for psoriasis. J Am Acad Dermatol 2012; 66: 664-72.
- 110) Rodewald EJ, Housman TS, Mellen BG, Feldman SR. The efficacy of 308 nm laser treatment of psoriasis compared to historical controls. Dermatol Online J 2001; 7: 4.
- 111) Birol A, Kundakçı N. Fotodinamik tedavi. T Klin Dermatoloji 2000; 10: 222-8.
- 112) Mevlitoğlu İ. Psoriasis ve klimaterapi. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s. 267-8.
- 113) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philips S, Reich K. S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. Update 2011. J Dtsch Dermatol Ges 2011; 9 (suppl 2): 1-104.
- 114) Yaylı S. Psoriasisde sistemik tedavi. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s. 140-75.
- 115) Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4: Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J Am Acad Dermatol 2009; 61: 451-85.

- 116) Ho VC. The use of ciclosporine in psoriasis: a clinical review. Br J Dermatol 2004; 150 Suppl 67: 1-10.
- 117) Griffiths CEM, Katsambas A, Dijkmans BA, Finlay AY, Ho VC, Johnston A. Update on the use of ciclosporin in immune-mediated dermatoses. Br J Dermatol 2006; 155: 1-16.
- 118) Silvis NG, Levine N. Pulse dosing of thioguanine in recalcitrant psoriasis. Arch Dermatol 1999; 135: 433-7.
- 119) Aytekin S. Psoriasis tedavisinde sistemik ilaçlar ve tedavi rejimleri. J Int Med Sci 2005; 1: 74-9.
- 120) Boyd AS. Leflunomide in dermatology. J Am Acad Dermatol 2012; 66: 673-9.
- 121) Halverstam CP, Lebwohl M. Nonstandard and off-label therapies for psoriasis. Clin Dermatol 2008; 26: 546-53.
- 122) Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 1-23.
- 123) Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res 2011; 303: 1-10.
- 124) Başkan EB. Psoriasisste biyolojik tedavi. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s. 176-201.
- 125) Zeichner JA, Lebwohl M. Potential complications associated with the use of biologic agents for psoriasis. Dermatol Clin 2007; 25: 207-13.
- 126) Erdem C. Psoriasisste biyolojik tedavi ajanları. J Int Med Sci 2005; 1: 84-8.

- 127) Özbilir Ö, Gülekon A. Psoriasisde biyolojik tedaviler. *Turkderm* 2005; 4: 233-40.
- 128) Adışen E, Gurer MA. Biyolojik ajanların yan etkileri. *Dermatose* 2006; 5: 174-80.
- 129) Yaylı S, Bahadır S. Psoriasisde eşlik eden sistemik bozukluklar. *J Int Med Sci* 2005; 1: 56-61.
- 130) Atakan N, Doğan S. Psoriasis sistemik bir hastalık mıdır? *Turk J Dermatol* 2012; 6: 119-22.
- 131) Hapa A. Eşlik eden morbiditeler ve mortalite. Ed: Özdemir M ve Koç E. *Psoriasis güncel yaklaşımlar*. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s. 101-4.
- 132) Gürer M.A, Gökalp H. Psoriasis ve obezite. *Türkderm* 2012; 46: 3-6.
- 133) Çelik R, Derviş E, Balaban D, Can G. Psoriasisli hastalarda metabolik sendrom birlikteliği. *Turkderm* 2010; 44: 204-8.
- 134) Sterry W, Strober BE, Menter A. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol* 2007; 157: 649-55.
- 135) Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 321-8.
- 136) Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol* 2009; 145: 700-3.

- 137) Doğramacı AS, Balcı DD, Çelik E. Vitiligo ve psoriasis birlikteliği: dört olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. Turk J Dermatol 2009; 3: 22-4.
- 138) Boztaş MH, Polat MU. Psoriasis ve psikiyatrik bozukluklar. Dermatol 2010; 1: 39-45.
- 139) Papadavid E, Vlami K, Dalamaga M, Giatrakou S, Theodoropoulos K, Gyftopoulos S. Sleep apnea as a comorbidity in obese psoriasis patients: a cross-sectional study. Do psoriasis characteristics and metabolic parameters play a role? J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; DOI: 10.1111/j.1468-3083.
- 140) Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza yayınları, Konya, 1995: s. 1-132.
- 141) Bickers DR, Ahtar M. Oxidative stres in the pathogenesis of skin disease. J Invest Dermatol 2006; 126: 2565–75.
- 142) Pastore S, Korkina L. Redox imbalance in T Cell-mediated skin diseases. Mediators Inflamm 2010; 2010: 1-9.
- 143) Pinel SR. Cutaneous photodamage, oxidative stres, and topical antioxidant protection. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 1-19.
- 144) Baz K, Cimen MY, Kokturk A, Yazici AC, Eskandari G, İkizoglu G. Oxidant / antioxidant status in patients with psoriasis. Yonsei Med J 2003; 44: 987–90.
- 145) Aly DG, Shahin RS. Oxidative stres in lichen planus. Acta Dermatoven APA 2010; 19: 3-11.
- 146) Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17: 663-9.

- 147) Hayashia M, Araki S, Kohyama J. Oxidative nucleotide damage and superoxide dismutase expression in the brains of xeroderma pigmentosum group A and Cockayne syndrome. *Brain and Development* 2005; 27: 34–8.
- 148) Nakai K, Yoneda K, Maeda R, Munehira A, Fujita N, Yokoi I. Urinary biomarker of oxidative stress in patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1405-8.
- 149) Yıldırım M, İnaloz HS, Baysal V, Delibas N. The role of oxidants and antioxidants in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 34-6.
- 150) Brion DE, Raynaud F, Plet A, Pascale L, Leduc B, Anderson W. Deficiency of cyclic AMP-dependent protein kinases in human psoriasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 5272-6.
- 151) Namazi MR. A complementary note on the Morhenn's hypothesis on the pathomechanism of psoriasis. *Immunology Letters* 2003; 85: 223.
- 152) Cals-Gierson MM, Ormerod AD. Nitric oxide function in the skin. *Nitric Oxide* 2004; 10: 179-93.
- 153) Gokhale NR, Belgaumkar VA, Pandit DP, Deshpande S, Damle DK . A study of serum nitric oxide levels in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71: 175-8.
- 154) Lange RW, Germolec DR, Foley JF, Luster MI. Antioxidants attenuate anthralin-induced skin inflammation in BALB/c mice: role of specific proinflammatory cytokines. *J Leukoc Biol* 1998; 64: 170-6.
- 155) Yagi K. Simple assay for the level of total lipid peroxides in serum or plasma. *Methods in molecular biology*. 1998, 108. 101-106.

- 156) Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and nitrate in biological fluids. *Anal Biochem.* 1982 ; 126: 131-8.
- 157) Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem.* 1988 Mar; 34: 497-500.
- 158) Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med.* 1967; 70: 158-69.
- 159) Shi, F, Nie B, Gan W. Oxidative damage of DNA, RNA and their metabolites in leukocytes, plasma and urine of Macaca Mulatta: 8-oxoguanosine in urine is a useful marker for aging. *Free Rad Res* 2012; 46: 1093-8.
- 160) Asefi M, Vaisi-Raygani A, Khodarahmi R. Methylentetrahydrofolate reductase (rs1801133) polymorphism and psoriasis: contribution to oxidative stress, lipid peroxidation and correlation with vascular adhesion protein 1, preliminary report. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; DOI: 10.1111/jdv.12262.
- 161) Kulluk P, Utaş S. Psoriatik tırnak tanı ve tedavisi. *Turk J Dermatol* 2009; 3: 83-88.
- 162) Klaassen KMG, Kerkhof PCM and Pasch MC. Nail psoriasis: a questionnaire-based survey. *British Journal of Dermatology* 2013; 169: 314–9.
- 163) Chiueh CC. Neuroprotective properties of nitric oxide. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 890: 301-11.

- 164) K k am  , Nazıro lu M. Antioxidants and lipid peroxidation status in the blood of patients with psoriasis. *Clinica Chimica Acta* 1999; 289: 23-31.
- 165) Goldstein AE, Lebwohl M, Wei H. Comparison of urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in patients treated with topical corticosteroids, UV-B, and psoralen UV-A therapies. *Arc dermatol* 2000; 136: 808-10.
- 166) Ormerod AD, Weller R, Copeland P. Detection of nitric oxide and nitric oxide synthases in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1998; 290 : 3–8.

8. ÖZET

Psoriasis, toplumda görülme sıklığı %2-3 olan; kompleks kronik inflamataur bir hastalıktır. Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların %6-8'ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır. Psoriasis, bilinmeyen antijenik uyarana yanıt olarak, artmış keratinosit proliferasyonu ve aktive olmuş T hücre birikimi ile karakterize, otoimmün bir deri hastalığıdır.

Oksidatif stres, psoriasis başlangıcı ya da kronikleşmesinde rol oynadığı düşünülen faktörlerden birisidir. Son yıllarda, psoriasisli hastalarda oksidatif stres parametrelerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmalarda hem malondialdehit (MDA), 8-OHdG ve nitrik oksit (NO) gibi oksidan sistem elemanlarının, hem de süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan sistemin enzimlerinin doku veya kan düzeylerinde oksidan/antioksidan dengenin bozulduğuna işaret eden veriler saptanmıştır.

Sigara kullanan popülasyonda psoriasis gelişme riski, normal popülasyona göre belirgin olarak artmıştır. Sigaranın, reaktif oksijen radikallerinin üretilmesini ve proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu arttırarak, hem psoriasis gelişiminde hem de mevcut hastalığın alevlenmesinde rol aldığı düşünülmektedir.

Çalışmamıza; klinik ve histopatolojik olarak psoriasis vulgaris tanısı almış ve kliniğimizde takip edilen, 17'si sigara kullanan ve 16'sı sigara kullanmayan olmak üzere, toplam 33 hasta dahil edildi. Kontrol grubuna ise psoriasis vulgarisi veya başka herhangi bir inflamatuvar deri hastalığı olmayan, 12'si sigara kullanan ve 19'u sigara kullanmayan, toplam 31 gönüllü alındı. Oksidatif stres belirteçleri

olarak sıklıkla kullanılan NO, MDA, 8-OHdG, SOD, GPx'in, psoriazisli hastalar ve sağlıklı gönüllülerde kanda ve NO, MDA'nın doku düzeyini ölçerek, oksidatif stresin psoriazis vulgaris etyopatogenezindeki rolünü değerlendirmeyi ve sigaranın bu mekanizmayla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda; vaka grubunda plazma medyan SOD ve GPx düzeylerii kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Psoriazisli hastalarda izlenen düşük SOD ve GPx düzeylerinin, antioksidan sistemdeki yetersizlikten kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. ROT ile indüklenen DNA hasarı, büyümeyi düzenleyici genlerde mutasyonlara neden olarak, hücre siklus kontrolü ve DNA tamirinin bozukluğuyla anormal apoptoza neden olur. 8-OHdG, DNA oksidasyonun bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda da vaka grubunun medyan plazma 8-OHdG düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. Psoriazisli hastalarda elde ettiğimiz artmış 8-OHdG düzeyinin, bu hasta grubunda genomik instabiliteyi göstermesi açısından önemli bir bulgu olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda vaka grubunun medyan plazma NO ve doku NO düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. Hem doku hem de plazmada saptadığımız yüksek NO düzeyleri, NO'nin hastalık etyopatogenezinde etkili olan bir ikincil haberci olabileceğini ve/veya artmış oksidatif stresin bir belirteci olduğunu düşündürmektedir. Medyan plazma ve doku MDA düzeyleri ise, kontrol grubuna göre vaka grubunda daha yüksek saptandı. Psoriazisli hastalarda artmış doku ve plazma MDA düzeyleri, ROT sonucunda artan lipid peroksidasyonunun iyi birer göstergeleridir. Bizim

Çalışmamızda da bu değerler hasta grubunda yüksek bulunmuştur ve artmış lipid peroksidasyonunu göstermektedir.

Çalışmamızda vaka grubu içerisinde sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında; medyan plazma SOD, GPx, 8-OHdG, MDA, NO ve medyan doku MDA ve doku NO yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Daha önce literatürde yapılan ve sigaranın artmış oksidatif stres üzerinden hastalığın başlangıcında etkili olduğunu belirten yayınların aksine; bizim çalışmamızda sigaranın ROT aracılı etkisi tespit edilmemiştir. Bu durum, sigaranın oksidatif streten başka bir yolla hastalığın tetiklenmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir veya vaka sayısının azlığıyla da ilişkili olabilir.

Tüm bu sonuçlar psoriasis etyopatogenezinde artmış oksidatif stresini göstermekle birlikte; psoriasis etyopatogenezinde oksidatif stresin rolü ve sigaranın etkisini değerlendirmek amacı ile bu parametrelerin daha geniş serilerde yapılan çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: psoriasis, oksidatif stres, sigara

9. SUMMARY

Psoriasis is a complex chronic inflammatory disease with 2-3% prevalence. 6-8% of patients presenting to Dermatology clinics are comprised of psoriasis patients. Psoriasis is an autoimmune skin disorder characterized by increased keratinocyte proliferation and activated T cell accumulation as a response to an unknown antigenic stimulant.

Oxidative stress is one of the factors thought to have a role in the beginning or chronicity of psoriasis. Recently, in studies performed with an objective to determine oxidative stress parameters, tissue or blood levels of both oxidant system elements such as malondialdehyde (MDA), 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) and nitric oxide (NO) and enzymes of antioxidant system such as superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx) have been pointing out to a disruption of the oxidant/antioxidant equilibrium.

The risk of developing psoriasis in smokers is markedly increased compared to the normal population. Smoking is considered to have a role in both development and flaring of psoriasis by inducing production of free oxygen radicals and inflammatory cytokine expression.

A total of 33 patients followed up in our department with clinical and histopathological diagnosis of psoriasis vulgaris, of which 17 were smokers and 16 were nonsmokers were included in our study. The control group was of 31 volunteers; 12 smokers and 19 nonsmokers, having neither psoriasis nor any other inflammatory skin disease. By measuring blood levels of NO, MDA, 8-OHdG,

SOD, GPx frequently used as oxidative stress markers and tissue levels of NO and MDA in psoriasis patients and healthy controls, we aimed to evaluate the role of oxidative stress in the etiopathogenesis of psoriasis vulgaris and to investigate the association of smoking with this mechanism.

In our study, median SOD and GPx levels in the patients were lower than the control group. Low SOD and GPx levels in patients with psoriasis have been thought to be caused by insufficiency of the antioxidant system. The DNA damage induced by reactive oxygen species (ROS), causes mutations in genes regulating cell growth, leading to abnormal apoptosis by disruption in cell cycle control and DNA repair mechanisms. 8-OHdG is accepted as a marker of DNA oxidation. In our study, median plasma 8-OHdG level of the case group was statistically higher than that of the control group. The increased level of 8-OHdG in psoriasis patients was thought to be an important finding as it shows genomic instability. In our study, median plasma and blood NO levels of the case groups were found to be statistically higher than the control group. High NO levels we determined in both tissue and plasma suggest that NO might be an effective second messenger in disease etiopathogenesis. Median plasma and tissue MDA levels were higher in the patients group were higher than the control group. Increased tissue and plasma MDA levels in psoriasis patients are good indicators of increased lipid peroxidation due to ROS. In our study these levels were high in the patients group and indicate increased lipid peroxidation.

In our study, between smokers and nonsmokers in the patients group, no statistically significant difference concerning median plasma SOD; GPx, 8-

OHdG, MDA, NO and median tissue MDA and NO levels were observed. Contrary to the publications pointing out to the effect of smoking through oxidative stress at the beginning of the disease, no effect of smoking through ROS was determined. This suggests smoking might be effective in the triggering of the disease through other mechanisms than oxidative stress, or these results may be associated with the paucity of patient number.

While all these results point out to increased oxidative stress in psoriasis etiopathogenesis, these parameters should be supported by studies in wider patient series to assess the role of oxidative stress and the effect of smoking on the etiopathogenesis of psoriasis.

Keywords: psoriasis, oxidative stress, smoking