



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PSORİAZİSLİ HASTALARDA ASİTRETİN, DAR
BANT UVB VE ASİTRETİN-DAR BANT UVB
UYGULAMALARININ KLİNİK SONUÇLARI İLE
PERİFERİK KANDA ICAM-1 DÜZEYLERİNİN
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice YILDIZ

KAYSERİ – 2010



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PSORİAZİSLİ HASTALARDA ASİTRETİN, DAR
BANT UVB VE ASİTRETİN-DAR BANT UVB
UYGULAMALARININ KLİNİK SONUÇLARI İLE
PERİFERİK KANDA ICAM-1 DÜZEYLERİNİN
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice YILDIZ

Danışman
Prof. Dr. Ekrem AKTAŞ

KAYSERİ – 2010

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı'nda asistanlığım süresince eğitimimde büyük emeği olan ve tezimin düzenlenmesi sırasında büyük katkısı bulunan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ekrem AKTAŞ başta olmak üzere değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Ümit UKŞAL'a, Prof. Dr. Özcan AŞÇIOĞLU'na, Prof. Dr. Serap UTAŞ'a, Doç. Dr. Ayten FERAHBAŞ'a ve Doç. Dr. Murat BORLU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca asistanlık eğitimimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, katkı ve yardımlarını gördüğüm asistan arkadaşlarıma (özellikle Dr. Pınar Kulluk'a), tezimin laboratuvar çalışmalarını yapan biyolog Hamza Öter ve Çiçek Özkan'a, tezimin istatistiksel değerlendirilmesinde yardımlarından dolayı Sayın Ruşen Erez'e teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında gösterdikleri anlayış ve desteklerinden ötürü aileme sevgilerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	43
7. KAYNAKLAR	45
EKLER.....	56
KABUL ONAY	60

KISALTMALAR

APC	: Antiden-Presenting Cells (Antijen sunan hücreler)
CD	: Cluster of differentiation (Farklılaşma kümeleri)
CRP	: C reaktif protein
CLA	: Kutanöz lenfosit ilişkili antijen
cm²	: Santimetre kare
dbUVB	: Dar bant Ultraviyole B
DM	: Diyabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DH	: Dentritik hücreler
EGF	: Epidermal growth factor (Epidermal büyüme faktörü)
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
GM-CSF	: Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor (Granülosit/Makrofaj koloni stimüle edici faktör)
HIV	: Human immunodeficiency virus
HLA	: Human Leukocyte Associated Antigen (İnsan lökosit ilişkili antijen)
ICAM	: Intercellular Adhesion Molecule (İnterselüler adezyon molekülü)
IFN	: Interferon
IGF	: Insulin-like growth factor (İnsülin benzeri büyüme faktörü)
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
J	: Joule
KGF	: Keratinocyte growth factor (Keratinosit büyüme faktörü)

Kg	: Kilogram
LFA	: Lenfosit fonksiyon ilişkili antijen
MED	: Minimal eritem dozu
mg	: Miligram
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
MOP	: Metoksi psoralen
nm	: Nanometre
PASI	: Psoriasis Area Severity Index (Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi)
PDGF	: Platelet-derived growth factor (Platelet kökenli büyüme faktörü)
PECAM-1	: Trombosit endotel adezyon molekülü-1
PSORS	: Psoriasis duyarlılık geni 1= Psoriasis Susceptibility1
PUVA	: Psoralen+ultraviyole A
Re-dar bant UVB	: Retinoid+dar bant ultraviyole B
s ICAM-1	: Solubl ICAM-1
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
TMP	: Trimetoksipsoralen
TCR	: T Cell Reseptor (T hücre reseptörü)
TC1	: Sitotoksik T hücresi 1
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
Th1	: Yardımcı T hücresi 1
TNF	: Tumor necrosis factor (Tümör nekroze edici faktör)
UV	: Ultraviyole
VCAM	: Vascular cell adhesion molecule (Vasküler hücre adezyon molekülü)
VEGF	: Vascular endothelial growth factor (Vasküler endotelial büyüme faktörü)
VLA	: Very late antigen (Çok geç antijen)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hücre adezyon molekülleri	23
Tablo 2. PASI skoru hesaplanması	28
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun bazı demografik özellikleri.....	31
Tablo 4. Tedavi gruplarına göre hastaların bazı demografik özellikleri	31
Tablo 5. Tedavi grupları arasında ve tedavi grupların tedavi öncesi ve sonrası PASI skorlarının karşılaştırılması.....	31
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun serum ICAM-1 düzeyleri.....	32
Tablo 7. Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum ICAM-1 düzeylerinin karşılaştırılması	33
Tablo 8. Hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ICAM-1 ve PASI düzeylerinin karşılaştırılması	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tedavi grupları arasında ve tedavi grupların tedavi öncesi ve sonrası PASI skorlarının karşılaştırılması	32
Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun serum ICAM-1 düzeyleri	33
Şekil 3. Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum ICAM-1 düzeylerinin karşılaştırılması	34
Şekil 4. Hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ICAM-1 ve PASI düzeylerinin karşılaştırılması	35

**PSORİAZİSLİ HASTALARDA ASİTRETİN, DAR BANT UVB VE
ASİTRETİN-DAR BANT UVB UYGULAMALARININ KLİNİK SONUÇLARI
İLE PERİFERİK KANDA ICAM-1 DÜZEYLERİNİN TEDAVİ ÖNCESİ VE
SONRASI KARŞILAŞTIRILMASI**

ÖZET

Amaç: Psoriasis nedeni tam bilinmeyen, genetik yatkınlığın rol oynadığı, kronik seyirli, T hücreleri ile ilişkili immün kökenli bir hastalıktır. Bu çalışmada asitretin, dar bant ultraviyole (UV) B ve asitretin+dar bant UVB (re- dar bant UVB) tedavilerinin klinik etkilerinin karşılaştırılması planlanmıştır. Ayrıca T hücrelerinin deriye ulaşmasını kolaylaştıran interselüler adezyon molekülü (ICAM) -1 değerlerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini, verilen tedavilerle düzeyindeki değişikliklerini belirlemek ve psoriasis patogenezinin ışık tutmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 45 erişkin psoriasisli hasta ve kontrol grubu için 21 sağlıklı birey alındı. Çalışmada; asitretin (Grup-1, n=15), dar bant UVB (Grup-2, n=15), re- dar bant UVB (Grup-3, n=15) tedavileri alan üç grup yer aldı ve beş haftalık takip süresi olan bir klinik çalışma şeklinde yürütüldü. Tedavi öncesi ve sonrasında serum ICAM-1 düzeylerine bakıldı. Hastalık aktivitesini belirlemek amacıyla tedavi öncesi ve sonrasında *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) skorları hesaplandı.

Bulgular: Hastaların PASI skorlarında tedavi sonrası tedavi öncesine göre azalma gözlemlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi. Re-dar bant UVB grubunda PASI skorunda azalma daha belirgindi. Hastaların tedavi öncesi ICAM-1 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek idi. Hasta grubunda ICAM-1 düzeyinde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre belirgin bir azalma görüldü. Bu azalma asitretin ve re-dar bant grubunda daha belirgindi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Dar bant UVB grubundaki hastalarda ise tedavi sonrası ICAM-1 düzeylerinde azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). ICAM-1 düzeyleri, hastalık aktivitesi ile yakından

ilişkiliydi. Tedavi sonrasında PASI skoru ve ICAM-1 düzeyindeki azalma paralellik gösteriyordu.

Sonuç: Bu çalışmada asitretin ile dar bant UVB kombinasyon tedavisi, tek başına uygulanan asitretin ve tek başına uygulanan dar bant UVB tedavisi ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında, psoriasis lezyonlarında kısa sürede belirgin bir iyileşme ve PASI skorunda belirgin bir azalma gözlemlendi. Re-dar bant UVB grubundaki bu tedavi etkinliği sinerjik etkilere bağlandı. Ayrıca bu çalışmada tedavi öncesi ve sonrası ICAM-1 düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi incelendi. Hastaların tedavi öncesi ICAM-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olması psoriasis patogenezinde rolü olabileceğini düşündürdü. Çalışmamızın sonuçları ICAM-1 düzeylerinin hastalık şiddetini gösteren bir parametre olarak kabul edilebileceği görüşünü ve bu açıdan daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini desteklemektedir. Bu çalışmamız literatür bulguları ile paralellik göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Psoriasis, ICAM-1, fototerapi, asitretin, re-dar bant UVB

**COMPARISON OF PRE- AND POST-TREATMENT PERIPHERAL
BLOOD ICAM LEVELS AND CLINICAL RESULTS OF ACITRETIN,
NARROW BAND UVB AND ACITRETIN-NARROW BAND UVB IN
PATIENTS WITH PSORIASIS**

ABSTRACT

Objective: Psoriasis is chronic, immune-mediated disease in relation to T cells with unclear etiology and genetic predisposition may play role in psoriasis. We aimed to compare clinical effects of acitretin treatment, narrow band ultraviolet (UV) B treatment and retinoid + narrow band ultraviolet B treatment (re-narrow band UVB). It is also aimed to determine the relationship between values of ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1) which facilitate the access of T-cells to skin and disease activity, to determine alterations of these values in regard to given treatments and to shed light on the pathogenesis of psoriasis.

Materials and Methods:

45 adult patients with psoriasis as study group and 21 healthy individuals as control group enrolled to study. In present study, there were 3 groups receiving acitretin (Group 1; n=15), narrow-band UVB (Group 2; n=15 and re-narrow band UVB (Group 3; n=15) and it was conducted as clinical trial with 5 week follow-up. Pre- and post-treatment ICAM-1 levels were studied. *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) scores were calculated before and after treatment in order to determine disease activity.

Findings: Reduction was seen in post –treatment PASI scores of patients when compared to pre-treatment values and it was statistically significant. This reduction was more pronounced in Re-narrow band UVB group. Pre-treatment ICAM-1 levels were higher in study group compared to control group. In study group, a marked decrease was seen in ICAM-1 levels after treatment. This reduction was more pronounced in acitretin and re-narrow-band group and found as statistically significant ($p > 0.05$). Although a reduction was observed in post-treatment ICAM-1 levels of narrow band UVB group but it wasn't considered as statistically

significant ($p < 0.05$). There was a close relation between ICAM-1 and disease activity. A parallel reduction was seen in the post-treatment PASI score and ICAM-1 levels.

Results: In this study, when acitretin and narrow band UVB combination therapy was individually compared to acitretin and narrow-band UVB treatment alone, marked improvement in psoriasis lesions and reduction in PASI score were observed within short term. It was considered that treatment effectiveness in narrow band UVB group was due to synergistic effects of two modalities. Relationship between pre- and post-treatment ICAM-1 levels and disease activity was also evaluated in this study. As pre-treatment ICAM-1 levels were higher than control group, it was thought that it should play role in pathogenesis.

Conclusion: The results of present study suggest that ICAM-1 should be considered as parameter of disease activity and further studies were needed in this issue. Our findings were consistent with those in literature.

Keywords: Psoriasis, ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule), phototherapy, acitretin, retinoid-narrow band UVB.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Psoriasis, keskin sınırlı, eritemli papül veya plak üzerine yerleşmiş parlak, sedefi-beyaz skuamalarla karakterize, kronik seyirli, inflamatuvar bir hastalıktır (1,2).

Patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte; psoriazinin T hücre aracılı keratinosit çoğalmasıyla karakterize otoimmün, inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmektedir (3-5). Tedavi seçenekleri oldukça fazla olan bu hastalıkta son zamanlarda asitretin, dar bant ultraviyole B (UVB), ve retinoid- dar bant UVB (re-dar bant) UVB başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.

Asitretin, derideki özgün reseptörlere etki ederek keratinosit diferansiasyonunu ve inflamasyonunu düzenler. Aynı zamanda keratinositler tarafından üretilen vasküler endotelial büyüme faktörlerini (VEGF) bloke edebilir, anjiogenezis ve inflamasyonu engelleyebilir (6-7). Dar bant UVB fototerapisi topikal tedavilere yeterli cevap vermeyen psoriasisli hastalar için uygun bir tedavi seçeneğidir (8). Bu tedavinin keratinosit diferansiasyonunu düzenleyici etkisi yanında T hücre proliferasyonunu ve aktivasyonunu inhibe edici etkisi de vardır (9). Re-dar bant UVB kombinasyonu oldukça etkili olup özellikle ultraviyolenin kümülatif total dozunu azaltmakta ve daha az yan etkiye neden olmaktadır (10-11).

İnterselüler adezyon molekülü (ICAM) -1, hücre membranında bulunan bir transmembran glikoproteindir. Endotel hücreleri, fibroblastlar, lenfositler, monositler ve düz kas hücrelerinde eksprese edilir (12). Psoriasisde ise, keratinositlerde IL-1, tümör nekroze edici faktör (TNF)- α , interferon (IFN)- γ gibi sitokinlerin etkisi ile ekspresyonları artar (13-14). Psoriatik deride bulunan

adezyon reseptörlerinin artmış ekspresyonu birçok kemokinin sentezine neden olarak aktive T hücrelerinin deriye ulaşmasını kolaylaştırır (15-16). ICAM -1 ile lenfosit fonksiyon ilişkili antijen (LFA)-1 etkileşimi, antijene özgün cevapta, nötrofillerin endotelial hücre ve keratinositlere adezyonunda rol oynamaktadır (17-18).

Bu çalışmada asitretin, dar bant UVB ve re-dar bant UVB tedavilerinin klinik etkilerinin karşılaştırılması planlanmıştır. Ayrıca T hücrelerinin deriye ulaşmasını kolaylaştıran interselüler adezyon molekülü (ICAM) -1 değerlerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini, verilen tedavilerle düzeyindeki değişikliklerini belirlemek ve psoriasis patogenezinin ışık tutmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

TANIM

Psoriasis, keskin sınırlı, eritemli papül veya plak üzerinde yerleşmiş parlak, sedefi-beyaz skuamlarla karakterize, kronik seyirli, inflamatuvar bir hastalıktır (1,2). Skuamların renginden dolayı, halk arasında “Sedef hastalığı” olarak bilinmektedir (19).

TARİHÇE

Psoriasis bilinen en eski deri hastalıklarından birisidir. Psoriasis hakkındaki ilk bilgiler antik çağa kadar uzanmaktadır. Hipokrat (M.Ö. 416-377), ilk olarak psoriazi tanımlamak amaçlı “psora” ve “lepra” terimlerini kullanmıştır. Yunanca’da “psora” terimi kaşıntılı ve kepekli deri hastalıklarını tanımlamak için kullanılmıştır. Robert Willan (1757-1812), 1798’de “lepra greacorum” ve “psora leprosa” adlarıyla iki ayrı antite tanımlayarak lepra ile psoriazi ayırmış ve psoriasisin klasik klinik tanımını yaparak ilk kez özel bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. Ferdinand von Hebra, 1841’de hastalığın tek bir antite olduğunu ayrıntılarıyla ortaya koymuş ve “psoriasis” sözcüğünü bu hastalığa veren ilk kişi olmuştur (1,20).

EPİDEMİYOLOJİ

Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların %6-8’ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır (20). Dünyanın her yerinde ve her ırkta görülebilen hastalığın sıklığı etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

Psoriasis prevalansının epidemiyolojik çalışmalarda %0.2 ile %4.8 arasında olduğu bildirilmektedir. En yüksek prevalans %4.8 ile Norveç'tedir (21). Ülkemizde yapılan bir çalışmada psorazisin dermatolojik hastalıkların %1.3'ünü oluşturduğu saptanmıştır (22). Hastalığın prevalansı Danimarka'da %2.9, İngiltere'de %1.5- 1.6, Amerika Birleşik Devletleri'nde %0.5-2.5 ve Çin'de %0.2'dir. Beyaz ırkta daha fazla görülen bu hastalık zenciler, Asyalılar, sarı ırk ve eskimolarda daha nadir görülmektedir (1,20,21). Psoriasis her iki cinsi eşit sıklıkta etkiler, ancak kadınlarda genellikle daha erken yaşta başlar (1,20). Psoriasis her yaşta ortaya çıkabilir. Psorazisin ilk belirtileri, hastaların %70'inde 40 yaşından önce ve sıklıkla da üçüncü dekatta başlamaktadır (2). Ailede psoriasis öyküsü çocukluk dönemi psorazisi için önemli bir ipucu olmaktadır (23). Erken yaşta başlayan ve aile öyküsü bulunanlarda hastalığın prognozu daha kötü olmaktadır (24).

ETİYOGENEZ

Psoriasis etiopatogenezi henüz tam açıklık kazanamamıştır. Oluşumunda kalıtsal bir yatkınlığının olduğu ve yaşam süresi içinde herhangi bir zamanda tetikleyici faktörlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir (1). Psoriasis, deride antijen sunan hücreler (Antigen-Presenting Cells= APC) tarafından başlatılan, kronik T hücre stimülasyonunun olduğu "immün aracılı" inflamatuvar bir deri hastalığıdır ve keratinositlerin T hücre aracılı proliferasyonu ile karakterizedir (4-5).

Genetik faktörler

Henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber etiopatogeneizde pek çok faktör suçlanmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, aile çalışmaları ve HLA (insan lökosit antijeni) tiplendirme çalışmalarının sonucunda, psoraziste genetik yatkınlığın önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır (1,25,26). Psorazisli bireyin yakın akrabalarında psorazis insidansının yüksek olması, monozigot ikizlerden birinde psorazis olduğunda diğerinde hastalığın görülme riskinin yüksek olması ve belli majör histokompatibilite komplekslerinin (MHC) psorazisle artmış birliktelik göstermesi genetik yatkınlığın var olduğu görüşünü desteklemektedir (1). Ancak kalıtsal faktörlerin etkisi her hastada farklı düzeyde olmakta ve hastaların sadece %30'unda aile öyküsü saptanabilmektedir (24,27). Multifaktöriyel bir hastalık olan psorazis

HLA-Cw6 alleli ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır. HLA-Cw6, erken başlangıçlı psoriasis için bir belirteçtir (27,28). Psoriasisli hastalarda belli HLA tipleri ile başlangıç yaşı ve klinik özellikler arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Erken başlangıçlı psoriasis hastalarının birinci derece akrabalarında yaklaşık %50 oranında psoriasis olduğu ve hastaların %85'inde HLA-Cw6+ olduğu, geç başlangıçlı hastaların ise sadece %15'inde HLA-Cw6+ olduğu bulunmuştur. Erken başlangıç yaşlı psoriasis, stabil olmayan bir seyir gösterdiği ve genellikle daha ciddi olduğu belirtilmiştir (1,20).

Psoriatik artropati ve jeneralize püstüler psoriastada HLA-B27, guttat psoriastada HLA-Cw6 ve HLA-B17, eritrodermik psoriastada HLA-B 13-17, palmoplantar püstüler psoriastada HLA-B8, HLA-B35, HLA-Cw7 ve HLA-DR3 birlikteliği bildirilmektedir (2,28). Kromozom 6p21.3 üzerindeki psoriasis duyarlılık geni 1 (*Psoriasis Susceptibility 1*=PSORS1) lokusu psoriasis riskini en sık belirleyen faktör olarak görülmektedir (29,30). Genetik çalışmalar sonucunda psoriastaya yatkınlık oluşturan yedi farklı gen lokusu tespit edilmiştir ve *PSORS 1, 2, 3, 4, 5, 6* ve *7* olarak adlandırılmıştır. Bu genler sırasıyla kromozom 6p, 17q, 4q, 1q, 3q, 19p ve 1p üzerinde yer almaktadır (2,24). İmmün sistem ve epidermal hücre çoğalması ve farklılaşması üzerinde etkili molekülleri kodlayan genlerde gözlenen farklılıkların psoriasis patogeneğinde önemli olabileceği düşünülmektedir (31).

İmmunoloji

Psoriasis lezyonlarında bulunan histopatolojik değişiklikler arasında belirgin epidermal hiperplazi, keratinosit diferansiasyon değişiklikleri, doku inflamasyonu ile birlikte stratum korneumda nötrofillerin bulunması, lenfositlerle antijen sunan dentritik hücrelerin (DH) deriye göçü ve endotelial hücre aktivasyonunun olması patogeneşte başka birçok faktörün de suçlu olabileceğine işaret etmektedir (32). Son yıllarda birçok çalışma sonucunda elde edilen veriler, psoriasis özellikle T lenfosit aktivasyonunun anahtar basamak olduğu immün-aracılı inflamatuvar bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (4,5). Hastalığın erken dönemlerinde psoriatik lezyonlarda T lenfosit alt tiplerinin varlığının gösterilmesi ve T lenfositleri hedefleyen tedavilere karşı olumlu cevap alınması T lenfositlerin psoriasis patogeneindeki önemini gösteren en önemli kanıttır (3). Psoriatik lezyonlarda dermiste bulunan T

hücrelerinin yanı sıra dendritik hücrelerden oluşan mononükleer hücre kümeleri mevcuttur ve bu hücre kümeleri psoriatik plaklardaki immün yanıtın ve patolojik sürecin devamını sağlayan organize bir lenfoid doku gibi fonksiyon görmektedir. Keratinositler, dermiste bulunan mononükleer lökositler ile yakın etkileşim içerisine girerek, immün aktivasyon sürecinde ve lezyonların devamında aktif rol oynamaktadırlar (33).

T hücre aktivasyonu

Normal deride T hücrelerinin çoğu damar içinde ve lenf nodlarında bulunur. Antijen (Ag) sunumu ile matürasyon için uyarılmamış naif (CD45RA+) T hücrelerini temsil ederler. Bunlar T helper (CD4+) veya T sitotoksik (CD8+) alt grubundan olabilir ve psoriaziste önemli rol oynar. Dermis ve epidermiste nadir bulunan T hücreleri ise bilinmeyen antijenlerle aktive olarak deriye göç eden bellek (CD45RO+) T hücreleridir. CD4+ T hücreler dermiste, CD8+ T hücreler ise çoğunlukla epidermis veya dermoepidermal bileşkede yerleşirler (4,5,13,34). Lezyonlarda klonal T hücre topluluklarının bulunması, psoriasis patogenezinde henüz belirlenemeyen bir antijenin immün sistem aktivasyonunu başlattığı görüşünü desteklemektedir (35). Henüz belirlenememiş bu antijenin T hücrelerine kronik sunumu ve T hücre aktivasyonu, psoriatik süreci başlatmaktadır. Antijen sunumu, epidermiste bulunan APC'nin, antijeni fagosite etmesiyle başlar. Epidermisteki Langerhans hücreleri ile dermisteki dermal DH, derideki özelleşmiş APC'lerdir. APC, antijenle karşılaştıktan sonra aktivasyon ve olgunlaşma sürecine girer (3). Olgunlaşan ve aktive olan APC, daha sonra afferent lenfatikler vasıtasıyla deriyi drene eden lenf noduna gider, burada naif T hücrelerine antijen sunumunu gerçekleştirerek bu hücreleri aktive ederler. Naif T hücrelerinin aktivasyonu; primer, kostimülasyon ve mitotik çoğalma olarak isimlendirilen üç önemli basamaktan oluşmaktadır. Birinci basamak APC tarafından işlenerek MHC I (intraselüler antijenle ilişkili) veya MHC II (ekstraselüler antijenle ilişkili) üzerinde sunulan özgül antijenin, T hücre reseptörü (TCR=T-cell receptor) tarafından tanınmasını gerektiren primer antijen sunumudur (15,36). İkinci basamak, kostimülasyon olarak adlandırılan antijene özgül olmayan hücreler arası etkileşimdir. Bu sinyal, T hücreleri ve APC üzerinde bulunan reseptör-ligand çiftlerinden oluşmuş çeşitli yardımcı-uyaran (ko-stimülatör) moleküller aracılığıyla gerçekleşir (15). Kostimülasyon, uygun T hücre aktivasyonu için gerekli olan ve T hücrelerine TCR

sinyal iletişimiyle birlikte iletilen uyarıdır. Birbiriyle etkileşim içerisindeki kostimulatör moleküller; APC üzerindeki karşıt reseptörler olan ICAM-1, LFA-3 ve CD80-86 ile sırasıyla T hücrelerinin üzerindeki LFA-1, CD2 ve CD28'i içermektedir (15,37,38). Hücreler arası bu etkileşimler olduktan sonra naif T hücreleri çoğalır ve aktive olmuş (CD45RO⁺) bellek yardımcı veya sitotoksik T hücrelerine dönüşürler. Üçüncü basamakta, interleukin (IL)-12 ve IFN- γ etkisi altındaki bellek T hücreleri hızla çoğalırlar. Psoriatik lezyonlardaki T hücreleri, yardımcı T hücresi 1 (Th1) ve sitotoksik T hücresi 1 (Tc1) fenotipi kazanır ve TNF- α , IFN- γ ve IL-2'yi içeren tip 1 sitokinleri salgılamaya başlarlar (4,5). TNF- α , deride bulunan her hücre popülasyonu tarafından hem hedeflenen, hem de üretilen bir sitokindir ve psoriatik lezyonlu deride artmış oranlarda tespit edilmiştir (16). TNF- α , keratinositlerden VEGF ve IL-8 salınımını etkiler. Bu salınım, vasküler endotelial hücre proliferasyonu ve ICAM-1 salınımının artması ile sonuçlanır (34). IFN- γ , keratinositlerin aktivasyon ve hiperproliferasyonunu, DH'lerin aktivasyon ve maturasyonunu tetikler. Ayrıca ortaya çıkan büyüme faktörleri, kemokinler, ICAM-1 molekülleri ve inflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu sağlar. Bu durum da kronik psoriatik lezyonu devam ettirir. IFN- γ , hem CD4⁺ Th1 hücre ve CD8⁺ Tc1 hücre aktivasyon ve diferansiasyonunu, hem de NK hücre aktivasyonunu artırır (2,13,15). T hücrelerinin, lenf nodunda çoğalıp aktive olduktan sonra kan dolaşımına girerek fonksiyonlarını göstereceği deriye göç etmeleri gerekmektedir. Lenf nodunda aktive olan T hücreleri deriye göç etmek için, özel bir hücre membran proteini olan ve kutanöz lenfosit ilişkili antijen (Cutaneous lymphocyte associated antigen = CLA) olarak adlandırılan adezyon molekülünü sunar. CD45RO⁺ T hücrelerinin üzerinde bulunan CLA, endotelial bir ligand olan E-selektin ile etkileşir ve lenf nodundan dolaşıma geçen T lenfositlerin kutanöz post kapiller venüllerin endotellerinde TNF- α etkisiyle sunulan E-selektin ve P-selektin moleküllerine yapışarak tutunmasını sağlar (13,16,34). E- ve P-selektin ile T hücrelerinde bulunan reseptörler arasında geçici olarak bağlantı oluşması, T hücrelerinin yavaşlamasına sebep olur. T hücrelerinin bu yavaşlaması, endotellerden kemokinlerin salgılanmasına sebep olur. Bu kemokinlerin etkisi altında T hücre yüzeyinde LFA-1 ve çok geç antijen (very late antigen-VLA) -4 gibi integrinler sunulur (3,34,39). Bu integrinlerin sayesinde, T hücreleri endotellerdeki ICAM-1 ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)-1 gibi adezyon moleküllerine

daha sıkı tutunarak endotel aralıklarından geçerler ve epidermise göç ederler (3,16,39). Post kapiller venüllerden deriye göç ettikten sonra $CD4^+$ Th1'ler dermisteki dendritik hücrelerle, $CD8^+$ Tc1'ler ise epidermisteki Langerhans hücreleriyle etkileşime girer ve T hücreleri ikinci kez antijen sunumu sonucunda reaktif olurlar. Bu reaktivasyon sonrasında TNF- α ve IFN- γ gibi öncül inflamatuvar sitokinler çok miktarda salgınır. TNF- α üretimi; IL-1, IL-2, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve IFN- γ gibi sitokinlerle daha da artırılır. T hücrelerinden salınan TNF- α ve IFN- γ , keratinositlerden IL-8 salgılanmasına yol açarak nötrofil ağırlıklı inflamatuvar hücrelerin epidermise göçünü sağlar. Epidermise göç eden inflamatuvar hücreler birikerek, bazal membranı ve desmozomal bağlantıları travmatik bir şekilde tahrip eder. Bu hasara cevap olarak uyarılan mekanizma yara iyileşme cevabına benzer şekilde keratinositlerden mitojenik sitokinlerin salgılanmasına ve reseptörlerin sergilenmesine yol açar. Sonuç olarak keratinositlerde artmış çoğalma gözlenir ve psoriatik lezyonlarda inflamatuvar hücre kemotaksisi ve sitokin salınımı ile seyreden bir döngü ortaya çıkar (3,34,39).

Keratinositler

Psoriaziste en karakteristik bulgu keratinositlerde yüksek çoğalma aktivitesidir. Psoriazisli hastaların lezyonlu derilerinde epidermal hücre yenilenme zamanı sekiz kat kısalarak normalde 311 saat iken 36 saate inmiştir. Epidermal geçiş zamanı normal deride 28 gün iken psoriaziste üç-dört gündür. Psoriatik keratinositlerin mitotik hızı ve bazal tabakada üst sıraya geçiş hızı artmıştır (4,20). Keratinosit hiperproliferasyonu için gerekli olan büyüme faktörlerinin major kaynağının T lenfositler tarafından üretilen proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler aracılığıyla meydana geldiği düşünülmektedir (16,40-42). Keratinosit hiperproliferasyonu bazal hücre kompartmanında sınırlı olmayıp suprabazal keratinositleri de etkilemektedir (1,4,20). Uyarılmış keratinositler birçok mediatör (IL-1a, IL-1b, TNF- α , kompleman-5a, prostaglandin, lökotrien) sekrete ederek endotel hücrelerinde adezyon molekülü ekspresyonunu indükleyebilir ve dolaşan lenfositlerin dokuya göçüne imkan sağlayarak inflamatuvar olaylarda başlatıcı rol oynayabilirler (43). Keratinositler tarafından salınan faktörlerin büyük bölümünün yapımı T hücreleri tarafından üretilen IFN- γ ve TNF- α yoluyla kontrol edilmektedir (3). Keratinositler, APC olarak da rol

oynayabilir (16). Keratinositlerden türemiş ve psoriasis patogenezinde yer aldığı bilinen mediatörler; VEGF, transforme edici büyüme faktörü (TGF)- α , epidermal büyüme faktörü (EGF), plateletten türemiş büyüme faktörü (PDGF), keratinosit büyüme faktörü (KGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), IL-1, 6, 15, 18, 9, 20, 23, TNF- α , iNOS, amfiregülin, kemokinleri içermektedir (1,16,20,44-46).

TETİKLEYİCİ FAKTÖR

Psoriasis çeşitli çevresel faktörlerle özellikle enfeksiyon ve ilaçlarla tetiklenir ya da şiddetlenir (8t-38).

İlaçlar: β -blokerler, lityum, antimalaryal ilaçlar, antibiyotikler (doksisisiklin, penisilin, tetrasiklinler, amoksisilin ve ampisilin), steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, gemfibrozil, IFN α - γ , imikimod, simetidin ve diğer bazı ilaçlar psoriasis tetiklenmesi veya alevlenmesi ile ilişkili bulunmuştur. Sistemik kortikosteroid tedavisi almakta olan psoriatik hastalarda tedavinin aniden kesilmesi de psoriasis lezyonlarının alevlenmesine yol açabilir (20,47,48).

İnfeksiyonlar:

1. **Bakteriler** (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*): İnfeksiyonlar psoriasis başlangıcında ve alevlenmesinde tetikleyici faktörler olarak kabul edilmiştir. Guttat psoriasis, A grubu β -hemolitik streptokoklarla ilişkilidir. Akut guttat psoriasis, sıklıkla 1-2 haftalık akut streptokokkal enfeksiyonu takiben oluşur (1). A grubu B-hemolitik streptokok enfeksiyonlarının psoriase, süperantijen etkiyle veya T hücre aktivasyonu aracılığı ile yol açtığı bildirilmiştir (4,5).

2.**Funguslar:** Psoriasisli hastaların oral antifungal ilaçlarla, özellikle ketakonazole tedavisi, saçlı deri lezyonlarında belirgin düzelme ile sonuçlanmıştır. Kutanöz *Candida albicans* enfeksiyonu, psoriasis deri lezyonlarında alevlenmeyle ilişkilidir (48).

3.**Virüsler:** İnsan immün yetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1) enfeksiyonu diğer bir önemli tetikleyici faktördür (1,48). HIV pozitif hastalarda psoriasis sıklığı artmamıştır, ancak daha şiddetli seyreder (1).

Alkol ve sigara kullanımı: Hastalığın şiddetini arttırmaktadır (21,49).

Travma: Tekrarlayan travma ya da basınç yerlerinde psoriasis lezyonlarının gelişmesi Köbner fenomeni olarak adlandırılır (1). Travma ile psoriatik lezyonların ortaya çıkması arasındaki süre farklılık göstermekle birlikte genellikle 10-20 gün arasındadır (50).

Diyet: Çoklu doymamış yağ asitleri, glutenden zengin diyet ve alkol alımı hastalığın seyrine etkilidir (21,51).

Hipokalsemi: Hipokalseminin jeneralize püstüler psoriazisi tetiklediği bilinmektedir (1,2).

Gebelik: Gebelerde hastalık seyri değişebilmektedir. Yüzde 50'sinde psoriazisin düzeldiği bildirilmiştir. Ancak hamilelikte impetigo herpetiformis olarak adlandırılan hipokalsemi ile birlikte seyreden püstüler psoriasis gelişimi de gözlenebilmektedir (1,2).

Psikojenik stres: Uzun süreli ağır stres durumları da psoriaziste sık rastlanan tetikleyici faktörlerdendir (2,20).

Bunların dışında tetikleyici faktörler arasında fiziksel travma, güneş yanığı, cerrahi girişimler, dermabrazyon, inflamatuvar dermatozlar (varisella zoster virus enfeksiyonu, alerjik kontakt dermatit, pitriazis rozea vb), morbiliform ilaç erüpsiyonları, intradermal veya subkutan enjeksiyonlar, dövme, aşı, böcek ısırığı vardır. Bu tetikleyiciler bazen hastalığın gelişimini tetikleyebilirken bazen de mevcut olan hastalığın alevlenmesine sebep olurlar (1,2,20).

PSORİAZİSE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

Psoriasis hastalığı depresyon, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabetes mellitus (DM), metabolik sendrom, maligniteler ve Crohn hastalığı gibi çeşitli durumlarla birlikte bulunabilir (52).

Crohn hastalığı: Psoriazisli hastalarda 2-7 kat daha sık Crohn hastalığı saptanmıştır (1,52).

Metabolik sendrom: Obezite, hipertansiyon, insülin direnci, hipertrigliserideminin olduğu klinik ve metabolik bozukluklar, metabolik sendrom olarak tanımlanır.

Yapılan çalışmalarda psoriazisli hastalarda obezite, DM, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların daha sık olduğu tespit edilmiştir. Obezite, psoriazisle ilişkili morbiditenin önemli bileşenlerinden biridir. Psoriazisli hastalarda obezite prevalansının genel popölasyondan daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (53-55).

Maligniteler: Psoriazis immünolojik bir hastalık olduğu için psoriazisli hastalarda lenfoma gelişimine yatkınlık olabileceği öne sürölmüşür (56). Bir çalışmada psoriazisli hastalarda lenfoma riski özellikle de non-Hodgkin lenfoma ve kutanöz T hücreli lenfoma gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (57).

Tedavilerle ilişkili durumlar: Siklosporin ve metotreksat tedavisi alan psoriazisli hastalarda da lenfoma gelişme riski artmaktadır (58,59). Skuamöz hücreli karsinom gelişme riski özellikle PUVA (Psoralen + ultraviyole A) tedavisi alan hastalarda görölebilir (60,61). PUVA tedavisi UVA kümülatif dozu ile orantılı olarak melanom riskini artırır. İki yüz elli seans ve üzerinde tedavi alanlarda risk daha yüksektir (62,63). Siklosporin yüksek kan basıncıyla, asitretin ve siklosporin kullanımı ise lipid anormallikleri ile ilişkili bulunmuştur (64,65).

KLİNİK BULGULAR

Psoriazis keskin sınırlı, eritemli, skuamlı plaklarla karakterize kronik bir deri hastalığıdır. Psoriatik plağın üzerindeki skuamlar mekanik olarak kazınır, skuamlar kuru, beyaz lameller halinde dökölürler. Bu dökölme, düz bir yüzey üzerine damlayıp kurumuş bir mum damlasının kazınması sırasındaki beyazlaşma ve tabaka tabaka kalkmasına benzetilerek “mum lekesi fenomeni” adını alır. Kazıma işleme birkaç saniye daha devam edilirse parlak eritematöz yüzeyinde küçük kanama odakları gözlenir. Buna da “Auspitz fenomeni” denir. Psoriazisi, benzer klinik durumlardan ayırt etmede yararlı olabilir. Köbner fenomeni yaklaşık %20 hastada saptanır. Tekrarlayan travma ya da basınç yerlerinde psoriazis lezyonlarının gelişmesidir. Köbner fenomeni pozitifliği, hastalığın aktif döneminde olduğunu ve bu dönemde her türlü uyarana hastalıkta alevlenme seklinde yanıt vereceğini işaret etmektedir. İyileşen psoriazis plaklarının çevresinde eritemsiz hipopigmente bir zon gelişir ve bu belirti “Woronoff halkası” olarak bilinir (1,2,20,50).

Psoriazisin çeşitli klinik alt tipleri vardır. Bunlar;

1. Psoriazis vulgaris: En sık görülen tiptir. Vakaların %80-%90'ını oluşturur. Sıklıkla diz ve dirseğin ekstansör yüzlerinde, saçlı deri, lumbosakral bölgede keskin sınırlı, eritemli gümüş rengi skuamli papül ve plaklar ile karakterizedir. Diğer etkilenen alanlar kulaklar, glans penis, perianal bölge, tekrarlayan travmalara uğrayan bölgelerdir (1,2,20).

2. İnvers psoriazis: Aksilla, genital, perine, intergluteal ve meme altı bölgesi gibi intertrijinoz alanlarda kırmızı parlak ve genellikle skuamsız plaklar şeklindedir. Bu bölgelerin nemli oluşu ve sürtünme nedeni ile skuam çok azdır. Bazen fissürler gelişebilir (1,2,20).

3. Guttat psoriazis: Erken çocukluk çağında ve genç erişkinlerde daha sık görülür. Akut β hemolitik streptokok enfeksiyonlarından ya da viral enfeksiyonlardan yaklaşık iki hafta sonra ortaya çıkar. Gövde ve ekstremitelerde 0.5-1.5 cm çapında küçük eritemli papül şeklinde başlar. Çoğunlukla 3-4 ay içinde kendini sınırlar (1,2,20).

4. Püstüler psoriazis: Psoriazisin steril püstüllerle seyreden bir formudur. Hastalığı tetikleyen faktörler arasında gebelik, sistemik kortikosteroid tedavisinin ani kesilmesi, hipokalsemi ve enfeksiyonlar sayılabilir. Çeşitli varyantları vardır: (1)

-Jeneralize püstüler psoriazis (Von Zumbusch tipi)

-Anüler püstüler psoriazis

-İmpetigo herpetiformis

-Lokalize püstüler psoriazis = Palmoplantar psoriazis (Barber tipi püstüler psoriazis)

-Akrodermatitis continua of Hallopeau

5.Eritrodermik psoriazis: Vücudun hemen hemen tümünün eritem ve skuamla kaplandığı formudur. Hipotermi, hipoalbuminemi, anemi, enfeksiyon ve yüksek debili kalp yetmezliğine neden olabilir. Jeneralize psoriazisli hastaların %2'inde görülebilir. Psoriazis vulgarise göre skuam daha az iken eritem ön plandadır. Psoriatik eritrodermi, birdenbire başlayabileceği gibi, dereceli olarak kronik plak psoriazisten de gelişebilir (1).

6. Tırnak tutulumu: Psoriatik tırnak bozukluğu psoriasis hastalarının yaklaşık %30-50'sinde görülür. Nadiren deri lezyonu olmadan tek başına olabilir. Psoriasis hem tırnak yatağını, hem de tırnak matriksini etkileyebilmektedir. En sık tırnak bulgusu pitting (yüksük tırnak) şeklinde görülür. Diğer tırnak değişiklikleri onikoliz, yağ damlası belirtisi, paronişi, subungual hiperkeratoz, splinter hemoraji ve distrofidir. Psoriatik artritli hastalardaki tırnak tutulum sıklığı en az % 70'dir (1,2,20).

7.Saçlı deri psoriazisi: Psoriazisin en sık tutulduğu alanlardan biri saçlı deridir. Genellikle plaklar altında veya saçların bittiği çizgide sonlanır (2,20) .

8.Palmoplantar psoriazis: El içi ve ayak tabanında eritemli, simetrik, keskin kenarlı, üzeri yapışık skuamlarla kaplı lezyonlarla karakterizedir. Sıklıkla ağrılı fissürler de eşlik eder (20).

9.Psoriatik artrit: Seronegatif artritler grubunda kabul edilen psoriatik artrit, psoriasisli hastaların yaklaşık %5-8'inde meydana gelmektedir. Hastaların %20 kadarında eklem tutulumunun deri tutulumundan önce başladığı bildirilmektedir. Asimetrik periferik oligoartrit tablosu en sık görülen tutulum şeklidir. Bu klinik tabloda, diz, ayak bileği gibi bir büyük eklemlerle birlikte birkaç interfalangeal eklem tutulumu ve ayak başparmağında veya diğer parmaklardan birinde daktilit bulunur. Distal ve proksimal interfalangeal eklemleri sıkça tutulur. Sakroileit ve spondilit daha nadir bir tutulum şeklidir. Psoriatik artritli hastalardaki tırnak tutulum sıklığı en az % 70'dir (1,20).

LABORATUVAR BULGULARI

Psoriazisin özgün bir laboratuvar bulgusu yoktur. Psoriasisli hastalarda hızlı epidermal turnover sekonder olarak serum ürik asit düzeyleri yükselir ve hastalık aktivasyonu, lezyon yaygınlığıyla korelasyon gösterir. Artmış serum ürik asit düzeyi tedavi sonrasında genellikle düzelir. Şiddetli psoriasis vulgaris, jeneralize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriastide negatif nitrojen dengesi saptanabilir. Özellikle de serum albümininde azalma gözlemlenebilir. Psoriasisli hastaların lipid profillerinde değişiklik görülebilir. C-reaktif protein (CRP), α_2 -makroglobülin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) hastalığın aktivitesine, yaygınlığına ve psoriatik artrit varlığına bağlı olarak artmaktadır (1,20).

PATOLOJİ

Psoriaziste dermatopatolojik değişiklikler epidermiste ve dermiste görülür. Erken evre lezyonlardaki ilk dermatopatolojik bulgular; dermiste hafif, yüzeysel perivasküler hücre infiltrasyonu, dermal papillalarda kapiller dilatasyon, konjesyon ve ödem, tek tek eritrosit ekstrevasasyonudur. Bunları takiben, epidermisin alt hücre katmanlarında fokal spongioz ve lenfositik ekzositoz gelişir. Psoriazisin başlangıç lezyonlarında epidermal hiperplazi minimaldir, papillamatoz ve uzamış rete çıkıntıları da izlenmeyebilir. Hafif epidermal akantoz vardır. İleri evre lezyonlarda ise yüzeysel dermiste yoğun lenfositik infiltrasyon ve dermal papillalarda dilate ve kıvrıntılı kapillerler izlenir. Dermiste lenfosit ve histiyositlerden oluşan perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Epidermiste akantoz en belirgin özelliktir. Hiperkeratozun eşlik ettiği parakeratoz vardır. Epidermal kalınlık yaklaşık olarak 3-5 kat artmıştır. Psoriatik lezyonlarda stratum korneum tabakası parakeratotik hal almaktadır. Stratum korneum içinde “Munro mikroabseleri” olarak adlandırılan nötrofilik birikimler oldukça tipiktir. Granüler tabaka incelmış, yer yer kaybolmuştur. Epidermal hiperplazi bu dönemde oldukça belirgin olarak gözlenmektedir. Epidermisde spongiotik püstül içinde nötrofil birikimleri ‘Kogoj’un spongiform püstülleri’ olarak adlandırılır.

Guttat psoriaziste epidermal hiperplazi, akantoz daha az belirgindir ve rete çıkıntıları normalden genellikle daha uzundur. Papillalardan epidermise doğru nötrofil birikimi olur. Bu hücreler zaman zaman bazal membranı geçerek suprapapiller bölgede subkorneal olarak birikir ve subkorneal püstülleri oluştururlar. Püstüler psoriaziste hafif epidermal hiperplazi mevcutken papillamatoz ve akantoz izlenmez. Epidermiste Kogoj’un spongiform mikropüstülleri ile Munro mikroabseleri izlenir. Üst dermiste belirgin ödem ve mikst inflamatuvar hücre infiltrasyonu eşlik eder. Püstüler ve guttat psoriaziste inflamatuvar bulgular daha belirgindir. Eritrodermik psoriaziste ise lezyonlarda tipik olarak stratum korneum kaybolmuştur ve erken psoriatik lezyonların histolojik bulgularına ek olarak yüzeysel dermal kan damarlarında belirgin bir dilatasyon mevcuttur (1,2,20,66,67).

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda lezyon lokalizasyonu ve lezyon morfolojisi dikkate alınmalıdır. Kronik plak tip psoriasis; seboreik dermatit, liken simpleks kronikus, numuler ekzema, pitriazis rubra pilaris, mikozis fungoides, Bowen hastalığı, hipertrofik liken planus ile karışabilir. Palmoplantar psoriasis; palmoplantar hiperkeratotik ekzema, mikozis fungoides, sifiliz II. devir papülleri, dermatofit enfeksiyonları, edinsel keratodermiler, Reiter hastalığı, pitriazis rubra pilaris, liken simpleks kronikus ile karışabilir. Eritrodermik psoriasis; Sezary sendromu, pitriazis rubra pilaris, pitriazis rozea, ilaca bağlı eritrodermiler ile karışabilir. Guttat psoriasis ise pitriazis likenoides kronika, seboreik dermatit, pitriazis rozea, sifiliz II. devir papülleri ile ayırıcı tanıya girer. İnvers psoriastide ayırıcı tanıda seboreik dermatit, kandidiyazis, bakteriyel intertrigo, tinea inkognito, meme dışı Paget hastalığı ve kontakt dermatit akla gelmelidir. Jeneralize püstüler psoriasisın ayırıcı tanısında; püstüler ilaç erüpsiyonu, subkorneal püstüler dermatoz, pemfigus foliaceus düşünülmelidir (1,2,20).

TEDAVİ

Psoriasis tedavisinde ana hedef hastayı uzun süre remisyonda tutmak, tekrarları önlemek ve hastanın yaşam kalitesini yükseltmek olmalıdır. Bu nedenle psoriasis tedavisinde ilaç seçimi yapılırken ilaçlara bağlı toksisite ve yan etkiler de göz önüne alınıp değerlendirilmelidir. Hastalığın şiddetine göre tedavi seçilir. Hafif olgularda topikal tedaviler yeterli olurken orta ve şiddetli olgularda, psoriatik artritte, eritrodermik ve püstüler psoriasisli olgularda sistemik tedaviler tercih edilir (68).

1. Topikal Tedaviler: Genel olarak topikal tedaviler daha hafif veya orta şiddetli lokalize psoriasis tedavisinde tercih edilmektedir.

Nemlendiriciler: Psoriasisın çok hafif olduğu vakalar sadece nemlendiriciler ile tedavi edilebilir. Tedavi arası dönemlerde kullanılmaları kuruluğu engelleyerek relaps gelişmesini geciktirir. Yüzde %10'luk üre erken lezyonların skuamalarını kaldırmada ve hidrasyonda faydalıdır. Nemlendiriciler stratum korneum tabakasını hidrate ederek deskuamasyonu hızlandırırlar (69).

Salisilik asit ve diğer keratolitikler: Genel prensip olarak diğer topikal ajanların penetre olması için kalın skuamaları olan psoriasis plaklarına önce keratolitik ajanlar

kullanılmalıdır. Skuamların kaldırılması diğer topikal tedavilerin emilimini artırır. Keratolitikler yüksek konsantrasyonlarda irritandır. Salisilik asit içeren ajanlar geniş alanlara uygulanırsa salisilat toksisitesine sebep olabileceği unutulmamalıdır (70).

Topikal Kortikosteroidler: Psoriasis tedavisinde en sık kullanılan topikal ajanlardır. Antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünsupresif olarak etki ederler. Lezyonların lokalizasyonuna göre topikal steroidin potensi ve formu belirlenir. Topikal steroidlerin yan etkileri atrofi, deride incelme, stria, telenjiektazi, hipopigmentasyon, hipertrikoz, akneiform deri lezyonu, rozasea ve kontakt dermatit şeklinde olabilir. Geniş alan ve uzun süreli potent kortikosteroid uygulamalarında iyatrojenik Cushing sendromu gibi sistemik yan etkiler oluşabilir (1,7,70,71).

Kalsipotriol: Vitamin D3 analogudur. Psoriasis tedavisi için kortikosteroidlerden sonra en sık kullanılan ajanlardır. Keratinositlerde diferansiasyonu stimule edip, DNA (Deoksiribonükleik asit) sentezi ve proliferasyonu inhibe ederler. Hiperkalsemik hastalarda, renal yetmezlikte, gebelik ve laktasyon durumunda kullanılmamalıdır. Topikal kalsipotriene karşı en sık görülen yan etkiler deri irritasyonu, yanma, kaşıntı, ödem, kuruluk ve eritemdir (2,69).

Retinoidler (Tazaroten): Keratinosit diferansiasyonunu artırıp, proliferasyonu azaltır. Özellikle plak kalınlığını ve deskuamasyonu azaltır. En önemli yan etkisi irritasyondur (69,70).

Katran ve Antralin: Antiinflamatuvar ve antiproliferatif etkisi olan katran ve antralin giysileri ve eşyaları boyaması, irritasyona neden olması ve diğer topikal tedavilerle karşılaştırıldığında daha az etkili olmaları nedeniyle günümüzde eskiye nazaran çok daha az tercih edilmektedir (1,72).

2. Fototerapi: Fototerapi, deri hastalıkları tedavisinde ultraviyole (UV) ışınlarının kullanılmasıdır. Güneş ışığının psoriasis için iyileştirici etkisi uzun zamandan beri bilinmektedir. UV ışını dalga boyu spektrumuna göre 3 ana gruptur; UVC: 200-290nm, UVB: 290-320nm ve UVA: 320-400nm. Ayrıca 340-400nm UVA-1, 320-340 nm UVA-2, 311 nm ise dar bant UVB olarak adlandırılır (1,73,74).

Fototerapi jeneralize plak, guttat, püstüler, eritrodermik ve palmoplantar tip psoriaziste, yeterli topikal tedaviye yanıt vermeyen ve vücudunun %20'sinden fazlası tutulan hastalarda tercih edilir (73).

UVB

Dalga boyu 290-320 nm (nanometre) arasındaki UV ışınları “geniş bant UVB” olarak isimlendirilmiştir. Dalga boyu azaldıkça enerji arttığından UVB dalga boyu, güneş ışığındaki en aktif dalga boyudur ve güneş sonrası oluşan eritemin başlıca sorumlusudur. UVB'nin enerjisi yüksek, dalga boyu kısadır. Bu nedenle derinin yüzeysel tabakalarına özellikle keratinosit ve Langerhans hücrelerine etkilidir. Psoriaziste keratinosit diferansiasyonunu düzenleyici etkisi vardır. ICAM-1 molekülünün keratinositler tarafından salınımını azaltır. T hücre proliferasyonu ve aktivasyonunu inhibe eder, Langerhans hücrelerinin yapı ve fonksiyonlarını bozar (70,76). Psoriazis tedavisinde 311 nm dalga boyunda UV ışığının geniş bant UVB'ye göre daha etkili olduğu bulunmuştur. Ancak tedavi PUVA kadar etkili değildir (73,74). Dar bant UVB fototerapisi topikal tedavilere yeterli cevap vermeyen orta-şiddetli psoriazisli hastalar için uygun görülmektedir (8). Guttat ve plak tip psoriaziste oldukça etkilidir, ancak eritrodermik ve püstüler psoriazisi alevlendirebileceğinden bu tip hastalarda kullanılmamalıdır. Kalın plaklar, avuç içi, ayak tabanı yerleşimli lezyonlarda daha az etkilidir (77). UVB'nin çeşitli topikal (kortikosteroid, vitamin D3 analogları, tazaroten, antralin, katran) ve sistemik tedavilerle birlikte kullanılması daha hızlı ve etkili sonuç verebilir (70, 74). Dar bant UVB ile sistemik tedavi kombinasyonlarında retinoidler tercih edilmektedir. Metotreksat ve siklosporin ise UV ilişkili karsinojeniteyi arttırabileceğinden önerilmemektedir (77). UVB'nin akut yan etkileri, eritem, kaşıntı, kserozis, seyrek olarak bül oluşumu ve rekürren herpes simpleks enfeksiyonlarında artıştır. Uzun dönemdeki yan etkileri ise, özellikle yüz derisinde fotoyaşlanma ve karsinojenik risktir. Karsinojenik risk, alınan UVB'nin total kümülatif dozuna bağlıdır. Terapötik dozlarda UVB'nin karsinojenik riski, PUVA'ya göre daha azdır (8,70,74).

Kseroderma pigmentozumu ve sistemik lupus eritematozusu olan hastalarda dar bant UVB kontrendikedir. Deri tipi 1-2 olanlar, sarışın ve kızıl saçlı hastalarda dikkatli olunmalıdır. Cilt kanseri öyküsü olan hastalarda bu tedaviden kaçınılmalıdır. Çocuk

ve gebelerde güvenle kullanılması, organ toksisitesi olması, psoralene bağlı yan etkilerinin olmaması ve tedavi sonrasında göz korunması gerektirmemesi UVB tedavisinin avantajlarıdır (8,74,77).

PUVA

Potent bir fotosensitizer olan psoralen ve UVA (320-400nm)'nın birlikte uygulandığı rejim PUVA olarak bilinir (74,77). Psoralenler, birçok bitkiden elde edilen trisiklik furokumarin deriveleridir. 8-MOP, 4,5,8-trimetoksipsoralen (TMP), 5-MOP gibi çeşitleri vardır. En sık kullanılan psoralen 8- metoksipsoralendir. Psoralenler, UVA etkisi ile DNA zincirleri arasında çapraz bağlanmayı engeller, nükleik asitlerle çapraz kovalent bağlar oluşturarak DNA'ya eklenirler. Dolayısıyla DNA sentezine ve hücre proliferasyonuna engel olmaktadır. PUVA'nın etkilerine lenfositler keratinositlerden daha duyarlıdır ve epidermiste CD3+ lenfositlerin azalması klinik cevapla paralellik gösterir (1,20,73,74).

Psoralen, UVA uygulamasından bir-üç saat önce 0.6-0.8 mg/kg oral olarak kullanılmaktadır. Oral psoralen alındıktan sonra UVA'nın dozunun belirlenmesi ve verilmesi deri tipine bağlıdır (1,20,74).

Eritrodermik ve jeneralize püstüler psoriazis PUVA ile tedavisi güç olmasına rağmen, temelde tüm psoriazis tipleri PUVA'ya cevap vermektedir (1).

PUVA tedavisine başlanmadan önce deri muayenesi, göz muayenesi, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır. Olası katarakt riski nedeniyle gözler psoralen alındıktan sonra UVA korumalı güneş gözlükleriyle 8-12 saat süresince güneşten korunmalıdırlar (70,74). Psoralen lenste birikebileceğinden yıllık oftalmolojik kontroller yapılmalıdır (1).

Tedaviye yanıt alınamayan hastalarda veya yan etkileri azaltmak amacıyla PUVA ile topikal tedaviler (kortikosteroidler, antralin, kalsipotriol, tazaroten), retinoidler, metotreksat ve UVB birlikte kullanılabilir (73).

PUVA tedavisinin en sık yan etkisi yan etkileri psoralene bağlı bulantı ve kusmadır. PUVA'nın diğer sık rastlanan yan etkileri kuruluk, kaşıntı, fototoksititeye bağlı eritem, bül ve yanıklardır. Kronik dönemdeki yan etkileri ise katarakt, lentigolar, akne, seboreik dermatit, hipertrikoz, onikolizis, Bowen hastalığı, keratoakantom, skuamöz

hücreli kanser, erkek genital tümörleri ve hepatotoksisitedir (1,61,70,73,78). Özellikle erkek genital bölgesinde skuamöz hücreli kanser riski artmış olduğundan bu bölgenin tedavi öncesi kapatılarak UVA maruziyetinden korunması önerilmektedir (78). PUVA tedavisinden uzun yıllar sonra malign melanom geliştiği son zamanlarda bildirilmektedir (63).

UVA ve UVB'nin etkisinin yetersiz olması, fotosensitif dermatozlar, fototoksik ilaç kullanımı, immunsupresif tedavi almak, önceden radyoterapi almış olmak, önceki toplam PUVA tedavisi 2000J/cm²'nin üstünde olmak, deri kanseri öyküsü PUVA'nın kontrendike olduğu durumlardır. Ayrıca karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, gebelik, laktasyon ve katarakt varlığında da kontrendikedir (2).

3-Sistemik Tedaviler: Orta derece ya da şiddetli psoriasis, jeneralize püstüler psoriasis, psoriatik artrit, eritrodermik psoriasis veya topikal tedavinin yetersiz olduğu hafif psoriasisli olgularda sistemik tedavi endikasyonu vardır (79).

Retinoidler

Retinoidler derideki özgün reseptörlere etkiyerek keratinosit diferansiasyonunu düzenler. Retinoik asit, keratinositler tarafından üretilen VEGF'leri bloke edebilir, angiogenezis ve inflamasyonu engelleyebilir (6,7). Skuam, eritem ve plak kalınlığını azaltır (80). Retinoidler monoterapi olarak püstüler ve eritrodermik psoriasisde dramatik etkinliğe sahipken plak ve guttat psoriasisde daha az etkilidir (79). Tedaviye 0.25-0.5 mg/kg dozda başlanıp klinik yanıt ve yan etki gözlenerek 1 mg/kg'a kadar arttırılabilir (2). PUVA ve dar bant UVB ile kombine edildiğinde plak ve guttat psoriasisde de etkinliği belirgindir. Ayrıca retinoid ile kombine edildiğinde PUVA ve dar bant UVB tedavisi ile daha düşük dozlarda ultraviyole verileceği için deri kanseri gelişme riski azalacaktır. Asitretin, düşük dozlarda alındığında PUVA ve UVB ile iyi tolere edilir (81,82). Yüksek dozlarda (50mg/gün üzerinde) sıklıkla saç kaybı ve paronişi gibi yan etkiler görülür. Asitretin karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hiperlipidemi veya diffüz idiyopatik hiperostoz yapabilir. Diğer yan etkileri teratojenite, mukokütanöz toksisite, artralji, myalji, psödötümör serebri ve oftalmolojik etkilerdir. Asitretin, gebelikte X kategorisinde olup kontrendikedir. Asitretin kadınlarda kullanılacaksa tedavi sırasında ve tedavi bitiminden sonraki iki yıllık sürede güvenilir kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Yaygın mukokütanöz yan

etkiler; keilitis, deskuamasyon, alopesi, kserozis, retinoid dermatiti, tırnak distrofisi, rinit, epistaksis, göz, ağız ve burun mukozasında kuruluştur (1,2,79,80).

Metotreksat

Metotreksat bir folat antagonisti olup dihidrofolat sentetaz için yarışarak DNA sentezini ve hücre replikasyonunu inhibe eder. Özgün T hücre baskılayıcı etkisi vardır. Psoriasis tedavisinde en etkili ilaçlardan biridir. Özellikle psoriatik artritte oldukça etkilidir. Psoriatik eritroderma ve püstüler psoriasis gibi şiddetli formların tedavisinde de endikedir. Önerilen dozu, haftada 10-25 mg'dır. Böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, kemik iliği yetmezliği, aktif enfeksiyon, immun yetmezlik durumlarında, gebelikte ve emziren kadınlarda metotreksat tedavisi kontrendikedir Metotreksatın en önemli yan etkisi miyelosupresyon ve karaciğer fibrozudur. Bununla beraber baş ağrısı, halsizlik ve mide bulantısı sık bildirilen yan etkilerdir. Diğer yan etkileri mukozal ülserasyon, bulantı ve makrositer anemidir. Toplam doz 1,5 gramı geçtiğinde karaciğer biyopsisi önerilmektedir (1,2,83). Ancak son zamanlarda serum tip III prokollajen aminoterminal propeptit (PIINP) ölçümünün rutin karaciğer biyopsi ihtiyacını azaltabileceği düşünülmektedir. Serum PIINP değerleri düzenli ölçümlerle normal olarak saptandığında karaciğerde fibrozis riski minimaldir (2,84).

Siklosporin

Orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde kısa süreli kullanımı başarılı bulunmuştur. Fakat aktif psoriatik artritte etkili değildir. Başlangıç dozu 2,5 mg/kg/gün olarak önerilmektedir. Fakat çok aktif hastalığı olanlarda yüksek doz başlangıç gerekebilir, maksimum 5 mg/kg/gün olacak şekilde doz ayarlanır. Nefrotoksisite ve hipertansiyon açısından dikkatli izlem gerektirir. Metotreksatın aksine kemik iliği süpresyonu yapıcı ve teratojenik etkisi yoktur. Siklosporin hiperlipidemi, hipomagnezemi, hiperkalemi, hipertrikoz, dişeti hiperplazisi, gastroentestinal ve nörolojik bozukluklara neden olabilir (1,7,83).

BİYOLOJİK AJANLAR

Psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar TNF antagonistleri (etanersept, infliksimab, adalimumab) ve T hücre ajanlarıdır (alefasept). Psoriasis tedavisinde biyolojik ajanlar şiddetli psoriasis ya da psoriatik artritte, diğer sistemik tedaviler ve fototerapinin kullanılmasına rağmen tedaviye cevapsız olması ya da yan etki nedeni ile kullanılamadığı durumlarda endikasyon almaktadır (85).

T hücre Ajanları

Alefasept: T hücre aktivasyonunu inhibe ederek etkili olan füzyon proteinidir. CD2'e bağlanır ve LFA-3/CD2 etkileşimini inhibe ederek T hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu inhibe eder. Seçici olarak bellek T hücrelerini etkiler (86).

TNF α antagonistleri

Etanersept: İnsan TNF tip II reseptörü ve insan IgG1-Fc proteininin birleşmesinden elde edilen füzyon proteinidir. Subkutan olarak düşük doz (haftada 25 mg, tek doz), orta doz (haftada 2 kez 25 mg) ya da yüksek doz (haftada 2 kez 50mg), 12-24 hafta kullanılabilir. Psoriatik artrit ve orta ve şiddetli psoriasis olguları ile romatoid artrit, juvenil romatoid artrit ve ankilozan spondilitte de kullanılmaktadır. Etanersept psoriatik artritte de bulgu ve yakınmalarda belirgin düzelmeye beraber radyolojik bulgulara da iyileşme sağlamaktadır (7,87,88).

İnfliksimab: TNF- α 'ya bağlanarak aktivitesini nötralize eden insan-fare şimerik monoklonal antikordur. Özgül ve yüksek affiniteli olarak solübl TNF- α 'ya bağlanır ve onun reseptörüne bağlanmasını engelleyerek etkilerini bloke eder. T lenfosit aktivasyonu, T hücre göçü ve keratinosit proliferasyonu azalır. Psoriasis tedavisinde intravenöz olarak 5 mg/kg 0, 2, 6. haftalarda ve daha sonra düzenli olarak 8 haftada bir uygulanır. Psoriasis ve psoriatik artrit dışında Behçet hastalığı, romatoid artrit, juvenil romatoid artrit ankilozan spondilit, Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte de kullanılmaktadır. Belirgin olarak TNF- α üreten hücreleri etkiler. Dendritik hücrelerin fonksiyonlarını değiştirerek T lenfosit aktivitesini azaltır (7,87,89).

Adalimumab: Özgün olarak çözünmüş ve membrana bağlı TNF- α ' ya bağlanarak hücre yüzeyindeki TNF- α reseptörlerine bağlanmasını bloke eder. TNF- α eksprese eden hücreleri lizise uğratar. Başlangıç dozu ilk hafta 80 mg subkutan, ikinci hafta 40

mg ve devam eden haftalarda iki haftada bir 40 mg olarak uygulanır. Deri ve eklem tutulumunda belirgin iyileşme sağlar (87,90).

Kombinasyon Tedavileri: Monoterapi etkisiz olduğunda veya toksisiteye yol açtığında birkaç ajan kombine olarak kullanılabilir. Kombine tedaviyle daha hızlı cevap alınıp yan etkiler azaltılabilir. Topikal kortikosteroidlerin PUVA ile kombinasyonu iyileşme ve remisyon süresini kısaltmaktadır (91,92). Deri kanserlerine eğilimin artması nedeni ile PUVA tedavisinde toplam kümülatif dozu azaltmak amacıyla sistemik retinoidler ve diğer tedaviler ile kombinasyon önerilmektedir. Retinoidlerin UVB veya PUVA ile kombinasyonu oldukça etkilidir. Bu kombinasyon, sinerjik etkiler oluşturmakta ve tedavi için gerekli fototerapi sayısını azaltırken kullanılan retinoid dozunu da azaltmaktadır (7,79-83). Retinoidler, siklosporin dahil olmak üzere diğer psoriasis tedavileri ile kombine kullanılabilirler (79). Metotreksat ve fototerapi kombinasyonu skuamöz hücreli karsinom riskini arttırdığı için rutinde tercih edilmez. Siklosporin ve fototerapi kombinasyonu tedavi açısından etkili bulunmuştur. Ancak bu tedavi kanser riskini artırması ve fototoksik reaksiyonlara yol açması nedeniyle kontrendikedir (92,93). Yeni biyolojik tedavi ajanları da hem dönüşümlü hem de kombinasyon tedavilerinde kullanılabilmektedir (85,92).

HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Hücre-hücre ve hücre matriks adezyonu, yabancı antijen ve patojenlere karşı konakçı savunmasında önemlidir (14,94). Lökositlerin dolaşımı terk edip inflamasyon alanına göç edebilmesi için önce endotel hücrelerine ve sonrasında ekstraselüler matriks komponentlerine bağlanması gerekmektedir. Yine, immün yanıtın başlangıcında antijeni tanınması için lenfositlerin APC'ye, hücre aracılı sitoliz gibi efektör fonksiyonlarını yapabilmeleri için de hedef hücreye yapışmaları gerekmektedir. Bu yapışma olayları, lökositlerin yüzeylerinde bulunan ve diğer hücre yüzeylerindeki veya ekstraselüler matriks proteinleriyle etkileşen adezyon molekülleri yoluyla gerçekleşir. Bu adezyon molekülleri antijen sunumu, lökositlerin aktivasyonu, lökositlerin inflamasyon alanına göç etmesi, hedef hücrenin eritilmesi gibi hücre-hücre etkileşimlerini gerektiren immün ve inflamatuvar olaylarda rol oynarlar (14, 95). Tablo 1'de adezyon molekülleri özetlenmiştir.

Tablo 1. Hücre adezyon molekülleri (14)

Hücre adezyon molekülleri		Hücre Tipi	Ligand
İntegrinler	Beta 1 İntegrin (VLA-4)	Lenfosit, Monosit Fibroblast	VCAM-1
	Beta 2 İntegrin (LFA-1)	Lenfosit, Monosit	ICAM-1, ICAM-2
Selektinler	E- selektin	Endotel hücre	CLA, L-selektin
	P- selektin	Endotel hücre	L-selektin
	L- selektin	Lökosit	E- selektin P- selektin
Kaderin	E-kaderinler	Epitel hücrelerinde eksprese olurlar	
	P-kaderinler	Plasentada eksprese olurlar	
	N-kaderinler	Nöral dokularda ve kas hücrelerinde eksprese olurlar	
	Dezmozomla birlikte olanlar: Desmoglein Desmocollin		
İmmunglobulin Süper Ailesi	ICAM-1	Endotel hücre Monosit	LFA-1
	ICAM-2	Endotel hücre	LFA-1
	VCAM-1	Endotel hücre, DH	VLA-4
	PECAM-1	Endotel hücre, trombosit	PECAM-1
	CD2	Lenfosit	LFA-3

İntegrinler

İntegrinler ekstraselüler matriks ile intraselüler ortam arasında integrasyonu sağlayan hücre yüzey membran reseptörleridir.

Beta-1 integrinler: Lenfosit yüzeyinde aktivasyonu izleyerek 2-4 hafta gibi geç olarak ortaya çıktıklarından çok geç antijen (VLA) olarak da bilinir. T lenfosit migrasyonunda, ekstraselüler matriks proteinlerine tutunmayı sağlarlar.

Beta-2 integrinler: LFA-1 (CD11a) lenfosit ve monositlerde sentezlenir. ICAM molekülleri ile birleşir. Lenfositin endotele tutunması için gereklidir (14, 95).

Selektinler

Genel olarak lökositler ve endotel hücreleri üzerindeki ligandlar ile etkileşirler. Bulundukları hücre tipine göre endotelyal (E-Selektin), trombosit (P-Selektin) ve lökosit (L-Selektin) olarak isimlendirilirler (14, 95).

Kaderinler

Embriyogenik dokuların oluşumu ve stabiliteleri için gerekli, hücreler arası yapışma olaylarının başlaması ve devamı için kritik öneme sahip olan Hücre adezyon molekülleridir. Kaderinlere karşı oluşmuş antikolar, hücre-hücre yapışmasının kopması sonucu doku yapısında şiddetli bozulmalara neden olur. Kaderinler, plazma membranındaki dağılımlarına dayanarak, klasik ve desmozomal olarak sınıflandırılabilirler. Kaderin aracılı adezyon, ısıya bağımlıdır ve Ca^{++} gerektirir (96).

İmmünglobulin Süper Ailesi

Ig süper ailesinin üyeleri; inflamasyon, hemostaz ve immünite sırasında birçok hücre tanıma olaylarını yönetir. Bu ailenin iyi tanınan üyelerinden Ig'lerin hafif ve ağır zincirleri, TCR, CD4, CD8, MHC sınıf I ve II molekülleri immün sistemin antijeni tanımasında rol oynar. Normal immün ve inflamatuvar reaksiyonların oluşumunda özellikle hücre-hücre etkileşimlerinde rol alan diğer önemli üyeler, ICAM-1, VCAM-1, LFA-3 ve CD2 (LFA-2)'dir (97).

ICAM-1, hücre membranında bulunan bir transmembran glikoproteindir. Endotel hücreleri, fibroblastlar, lenfositler, monositler ve düz kas hücrelerinde eksprese edilir. Vasküler endotelyal hücrelerde düşük oranlarda eksprese edilir, fakat keratinositlerde eksprese edilmez. Psoriasisde ise, keratinositlerde IL-1, TNF- α , IFN- γ gibi sitokinlerin etkisi ile ekspresyonları artar (13,16,98). Psoriatik deride bulunan adezyon reseptörlerinin artmış ekspresyonu birçok kemokinin sentezine neden olarak aktive T hücrelerinin deriye ulaşmasını kolaylaştırır (15,16). ICAM-1, integrin ailesinden tüm lökositlerde bulunan LFA-1 ile birleşerek hücre-hücre iletişiminin sağlanması ve lenfositlerin aktivasyonunda görev alır (12).

VCAM-1; T lenfositlerin, monositlerin ve eozinofillerin endotel hücrelerine adezyonu ile görevlidir. Ligandı, VLA-4' dür (12).

ICAM-1'in ekstraselüler kısmının proteolitik ayrılması ile çözünür formu (solubl ICAM-1=sICAM-1) oluşur. Serumdaki sICAM düzeyi mononükleer hücre kaynaklıdır. Plazma düzeyleri, bazı hastalıklarda inflamasyonun önemi ile paralellik gösterir. ICAM-1'in serum düzeyleri birçok enfeksiyöz, inflamatuvar ve neoplastik hastalıkta artmıştır (99,100).

ICAM-1 VE PSORİAZİS

T hücreleri, monositler ve nötrofillerin ekstrasvazasyonu adezyon molekülleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Psoriatik lezyonda endotelial hücrelerde ICAM-1, E-selektin ekspresyonu ve E-selektin bağlayan hücrelerin sayısının belirgin oranda arttığı bildirilmektedir (101). Bir T lenfosit adezyon molekülü olan LFA-1, ICAM-1'e bağlanarak psoriasis patogeneğinde önemi olan T lenfositlerin periferik kandan dermis ve epidermise migrasyonu ve reaktivasyonu gibi olayları tetikler (102). Yapılan çalışmalar, lezyon bölgesine lökosit göçünün ilk basamağının, hücrelerin damar endoteline adezyon molekülü aracılığıyla yapışması olduğunu göstermektedir. T hücrelerinden salınan TNF- α ve IFN- γ , keratinositlerden IL-8 salgılanmasına yol açarak nötrofil ağırlıklı inflamatuvar hücrelerin epidermise göçünü sağlar (3,39). Normal epidermiste bulunmayan aktif IL-8 proteini psoriatik epidermiste yüksek oranda saptanır. Ayrıca keratinositlerden ICAM-1 ekspresyonunu uyarır (24).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kasım 2007- Ağustos 2009 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda yürütüldü.

Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca kabul edildi ve Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından (Proje numarası TT-0639 ve Etik Kurul Onay numarası 01/470) desteklendi. Hastalara uygulanacak tedavilerin etkileri ile yan etkileri hakkında bilgi verildi ve hastalardan yazılı onam formu alındı.

Bu çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve Dermatoloji kliniğinde yatarak tedavi gören, klinik olarak kronik plak tipi psoriasis tanısı almış 18 yaşından büyük ve vücudunun %20'undan fazlası etkilenmiş olan 45 hasta ve 21 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu alındı. Son dört hafta içerisinde sistemik psoriasis tedavisi almış olan ve 18 yaşından küçük, 60 yaşından büyük hastalar çalışmaya alınmadı. Asitretin ve re-dar bant UVB tedavisi planlanan doğurganlık çağındaki hastalar kontrasepsiyon ve teratojenite açısından bilgilendirildi.

Hastalar ve Tedavi Şekli

Çalışma prospektif, kontrol grubu ve beş haftalık takip süresi olan bir klinik çalışma şeklinde yürütüldü. Çalışmaya 45 erişkin psoriasisli hasta alındı. Kontrol grubu olarak, hasta grubuna yaş ve cinsiyet olarak uyumlu, bilinen bir sistemik hastalığı olmayan 21 sağlıklı kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışmada; asitretin (Grup-1, n=15), dar bant UVB (Grup-2, n=15), re-dar bant UVB (Grup-3, n=15)

tedavileri alan 3 grup yer aldı. Çalışmadan bağımsız olarak klinikte muayene edilip asitretin, dar bant UVB, re- dar bant UVB tedavileri planlanan hastalar randomize olarak çalışmaya dahil edildi. Tedavi öncesinde her hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalığının süresi, ailede psoriasis öyküsü varlığı sorgulandı, mevcut muayene bulguları önceden hazırlanmış formlara kaydedildi. Hastalar çalışma konusunda ayrıntılı bilgilendirildi ve hastalardan hasta onam formu alındı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında dermatolojik muayeneleri yapıldı. Hastaların tümünde tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere tam kan sayımı, ESR, BUN, kreatinin, AST, ALT, trigliserit, kolesterol, ASO, CRP, periferik kanda lenfositlerde ICAM-1 düzeylerini belirlemek amacıyla kan alındı. Psoriasisli hastalarda hastalık aktivitesini belirlemek amacıyla hastaların PASI skorları tedavi öncesi ve sonrasında hesaplandı.

PASI SKORLAMASI

Psoriasteste etkilenen vücut yüzey alanının oranlaması ve psoriatik plakların eritem, infiltrasyon ve deskuamasyon derecesinin belirlenmesi esasına dayanır. PASI skoru daha yüksek skorlar daha şiddetli hastalığı yansıtacak şekilde 0 ile 72 arasında değişmektedir (103).

PASI skorum sistemi gereğince vücut; baş (b), üst ekstremiteler (ü), gövde (g) ve alt ekstremiteler (a) olmak üzere 4 ana bölgeye ayrıldı. Bu bölgelerin, sırasıyla, toplam vücut yüzeyinin %10, %20, %30 ve %40'ını oluşturduğu kabul edilir. Dört bölgenin her biri için ayrı ayrı olmak üzere, psoriastesten etkilenen alan, tutulan yüzey alanının yüzdesine göre 0-6 arasında bir sayı değeri verilerek skorlandırılır. Her bölge için, eritem (E), infiltrasyon (İ) ve deskuamasyon (D), 0-4 arasında bir aralıkta değerlendirilir. PASI skorumun nasıl hesaplandığını gösteren formül Tablo 2'de yer almaktadır.

Tablo 2. PASI skoru hesaplanması (104)

Etkilenen yüzey alanı (A): 0: yok 1: <%10 2: %10-30 3: %30-50 4: %50-70 5: %70-90 6: %90-100
Eritem (E), İnfiltrasyon (İ), Deskuamasyon (D) 0: yok 1: hafif 2: orta derecede 3: belirgin 4: çok belirgin
$PASI=0,1 \times Ab(Eb+İb+Db)+0,2 \times Aü(Eü+İü+Dü)+0,3 \times Ag(Eg+İg+Dg)+0,4 \times Aa(Ea+İa+Da)$ b: baş, ü: üst ekstremiteler, g: gövde, a: alt ekstremiteler

TEDAVİ PROTOKOLÜ

Çalışmaya dahil edilen hastalar üç gruba ayrıldı ve beş haftalık takip süresi olan bir klinik çalışma şeklinde yürütüldü. Birinci gruba 0.5-0.8 mg/kg/gün dozunda asitretin tedavisi başlandı. İkinci gruba dar bant UVB (Cosmedico GP-42, Medizintechnik, Germany) tedavisi 4 kez/hafta olacak şekilde başlandı. Üçüncü gruba (re-dar bant UVB grubu) asitretin 0.5-0.8 mg/kg/gün dozunda başlandı, eş zamanlı 4 kez/hafta olacak şekilde beş hafta boyunca dar bant UVB tedavisi uygulandı. Dar bant UVB tedavisi 0.005 J/cm² dozunda başlandı ve doz her üç seansta bir %30 arttırıldı. Toplam 20 seans uygulandı.

LABORATUVAR YÖNTEMLERİ

Çalışmada hasta ve kontrol gruplarının lenfositlerinde ICAM-1 düzeylerinin ölçümü için EDTA'lı tüplere kan örnekleri alındı. Erciyes Üniversitesi İmmunoloji Laboratuvarı'nda 100 mcl (mikrolitre) kan örneği üzerine 10 mcl antikor eklenerek 30 dakika oda ısısında ve karanlıkta bekletildi. İnkübasyondan sonra Beckman Coulter multi-TQ- Prep cihazı kullanılarak otomatik lysing sistemiyle lenfosit dışındaki hücreler ekarte edildi ve Beckman Coulter – Epics XL-MCL cihazı kullanılarak ölçüm yapılarak flow sitometrik analiz ile periferik kanda lenfositlerdeki ICAM-1 pozitifliği % (yüzde) olarak değerlendirildi. DAKO firmasının CD54, ICAM-1/FITC clone 6.5B5 code no. F7143 kiti ve mouse IgG1/FIT code no. X0927 negatif kontrolü ölçüm için kullanıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Tüm istatistiksel değerlendirmeler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 11.5 for Windows kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen (nicel) verilerin dağılımı ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov Z normal analiz testiyle bakıldı. Normal dağılıma uyan verilerin hasta ve kontrol grubundaki farklılığına student t testi kullanılarak bakıldı. Üç tedavi grubu arasındaki farka ise One way testi kullanılarak bakıldı. Hangi grubun farklı olduğuna ise Scheffe prosedürü kullanılarak bakıldı. İki farklı zaman arasındaki ölçümlere ise paired t testi kullanılarak bakıldı. Parametrik koşulu sağlamayan verilerde ise üç tedavi grubu arasındaki farka Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılarak bakıldı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki farka ise Mann-Whitney U testi ile kullanılarak bakıldı. Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrasındaki farka ise Wilcoxon Signed Ranks testi kullanılarak bakıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiye ise Spearman korelasyon kat sayısı hesaplanarak bakıldı. Sayılabilen verilerin dağılımı ise % (yüzde) olarak tanımlandı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki farklılık ise Chi-Square testi ile bakıldı. Tüm testlerde 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 45 hastanın 20'si erkek (%44.4), 25'i (%55.6) kadındı. Kontrol grubunun ise 11'i (%52.4) erkek, 10'u (%47.6) kadındı. Cinsiyet açısından hasta grupları arasında ($p=0,23$) ve tüm gruplar arasında ($p=0,54$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Hastaların yaşları 22 ile 60 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 39.7 ± 12.6 yıl idi. Kontrol grubunda yaş ortalaması 38.5 ± 7.3 yıl idi. Yaş ortalaması açısından hasta grupları arasında ($p=0.59$) ve tüm gruplar arasında ($p=0,68$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hastalık süresi 3 ay ile 40 yıl arasında değişmekteydi ve ortalama hastalık süresi 11.1 ± 10.1 yıl idi. Her üç tedavi grubu arasında hastalık süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,4$).

Hasta ve kontrol grubunun bazı demografik özellikleri Tablo 3'te, tedavi gruplarına göre hastaların bazı demografik özellikleri ise Tablo 4'te gösterilmiştir.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, tedavi öncesi ve sonrası PASI skorları, tedavi öncesi ve sonrası ICAM-1 düzeyleri ile kontrol grubunun yaşları, cinsiyetleri, ICAM-1 düzeyleri Ek tablo 1, 2, 3ve 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun bazı demografik özellikleri

	Hasta Grubu n=45	Kontrol n=21	p
Yaş (yıl) (X±SD) (Minimum-Maksimum)	39.7 ± 12.6 22-60	38.5±7.3 27-53	0,68
Cinsiyet (sayı) E/K	20/25	11/10	0,54

(E=erkek, K=kadın, X=ortalama, SD=standart sapma)

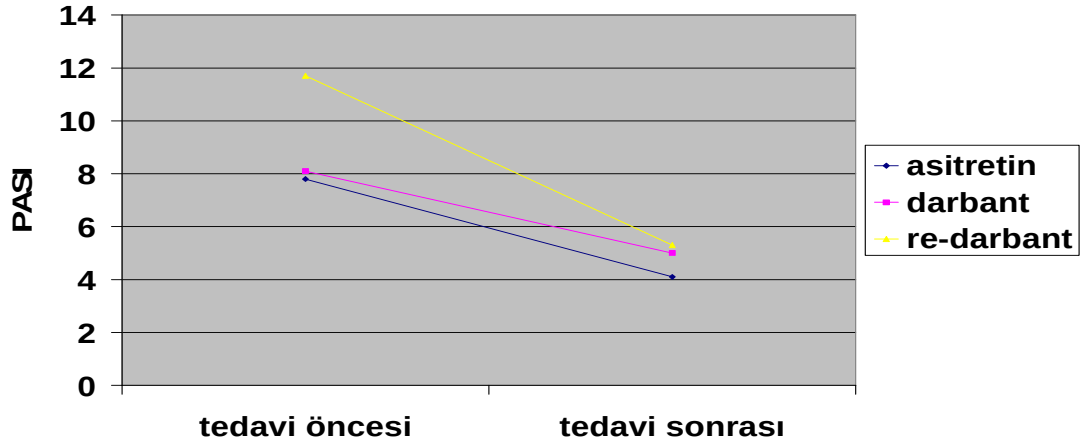
Tablo 4. Tedavi gruplarına göre hastaların bazı demografik özellikleri

Grup	Asitretin n=15 (X±SD)	Dar bant UVB n=15 (X±SD)	Re-dar bant n=15 (X±SD)	Hasta Grubu n=45 (X±SD)	p
Yaş (yıl)	37 ± 11.1	40.9±14.3	39.7±12.7	39.7± 12.6	0.59
Hastalık süresi (yıl)	8.6±6.7	11±13.1	13.6±9.4	11.1±10.1	0.40

PASI skorları asitretin grubundaki hastalarda tedavi öncesi 7.8±3.3, tedavi sonrası 4.1±0.6, dar bant UVB grubundaki hastalarda tedavi öncesi 8.1±3.4, tedavi sonrası 5.±2.5, re-dar bant UVB grubundaki hastalarda tedavi öncesi 11.7±6.1, tedavi sonrası 5.3±2.6 idi. Her üç tedavi grubunda tedavi öncesi PASI skorları yüksek iken tedavi sonrası PASI skorlarında belirgin bir azalma görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı (sırasıyla p=0,001, p=0,003 ve p=0,001). Re-dar bant UVB grubundaki hastalarda bu azalma daha belirgindi (Tablo 5- Şekil 1).

Tablo 5. Tedavi grupları arasında ve tedavi grupların tedavi öncesi ve sonrası PASI skorlarının karşılaştırılması

	n	PASI skoru (X±SD)		p
		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Asitretin	15	7.8±3.3	4.1±2.3	0,001
Dar bant UVB	15	8.1±3.4	5±2.5	0,003
Re-dar bant	15	11.7±6.1	5.3±2.6	0,001

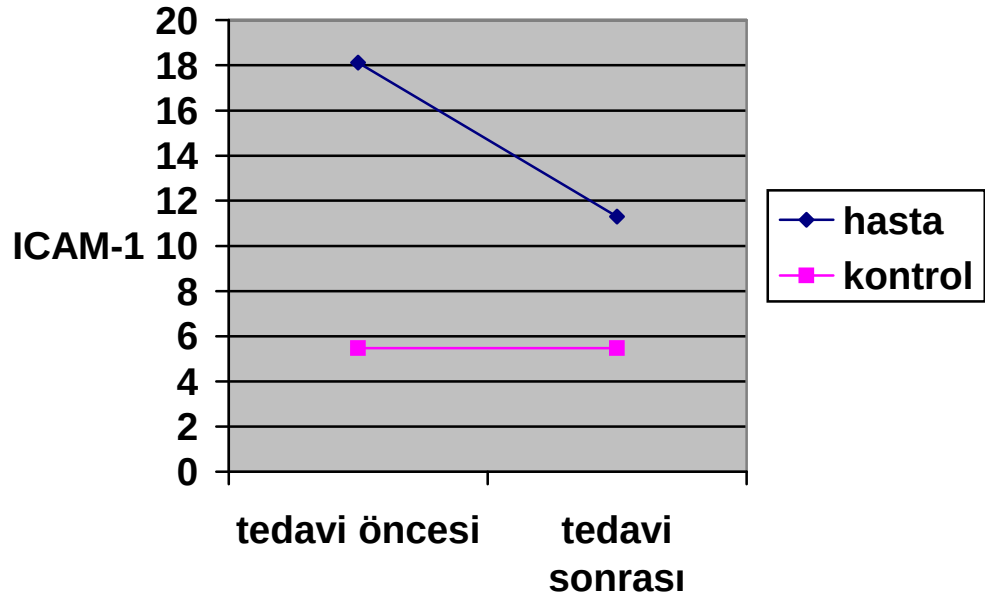


Şekil 1. Tedavi grupları arasında ve tedavi grupların tedavi öncesi ve sonrası PASI skorlarının karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi öncesi ICAM-1 düzeyleri 18.1 ± 18.8 (0.2-66.9) ve kontrol grubunun ICAM-1 düzeyleri 5.4 ± 2.5 (0.5- 9.4) idi. Hastaların tedavi öncesi ICAM-1 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek idi. Hasta ve kontrol grubunun ICAM-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Tedavi sonrası ICAM-1 düzeyleri de kontrol grubuna göre daha yüksek idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,01$ Tablo 6, Şekil 2).

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun serum ICAM-1 düzeyleri

	Hasta grubu n=45 ($\bar{X} \pm SD$)		Kontrol grubu n=21 ($\bar{X} \pm SD$)	p
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası		
ICAM-1 (%)	18.1 ± 18.8	11.3 ± 10.8	5.4 ± 2.5	0,01

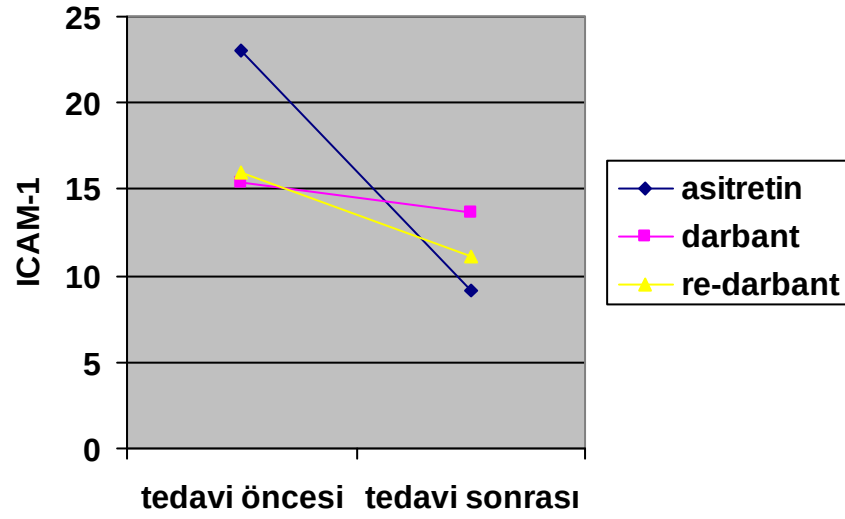


Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun serum ICAM-1 düzeyleri

Tedavi grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında asitretin ve re-dar bant grubundaki hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası ICAM-1 düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşme görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırayla $p=0.01$, $p=0.02$). Dar bant UVB grubundaki hastalarda ise tedavi sonrası ICAM-1 düzeylerinde azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p=0,67$ Tablo 7, Şekil 3).

Tablo 7. Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum ICAM-1 düzeylerinin karşılaştırılması

	n	ICAM-1 (%)		p
		Tedavi öncesi (X±SD)	Tedavi sonrası (X±SD)	
Asitretin	15	23±20	9.2±4.5	0,01
Dar bant UVB	15	15.3±19.1	13.6±14.2	0,67
Re-dar bant	15	16.±17.4	11.7±11.5	0,02



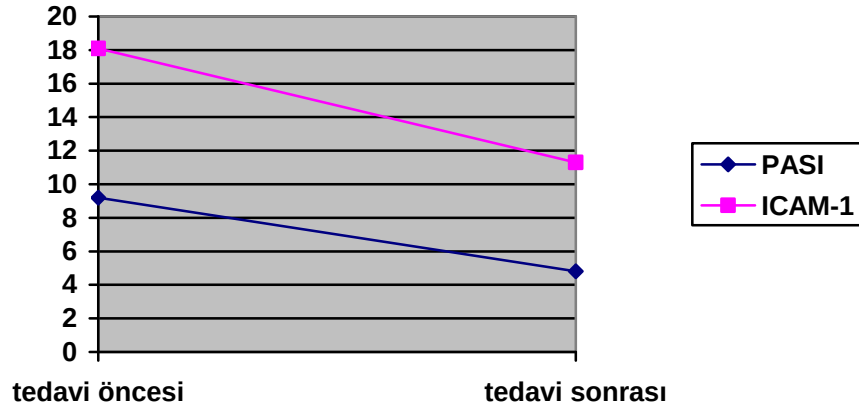
Şekil 3. Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum ICAM-1 düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta grubunda ICAM-1 düzeyi tedavi öncesi 18.1 ± 18.8 (0.2-66.9), tedavi sonrasında 11.3 ± 10.8 (0.1-56.3) idi. Tedavi sonrasında tedavi öncesine göre azalma gözlemlendi ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.01$). Hasta grubunda PASI skorları karşılaştırıldığında tedavi öncesi 9.2 ± 4.7 (3.6-23.2) tedavi sonrasında 4.8 ± 2.5 (1.0-11.2) idi. Tedavi sonrasında tedavi öncesine göre belirgin bir azalma gözlemlendi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.01$ Tablo 8).

Tablo 8. Hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ICAM-1 ve PASI düzeylerinin karşılaştırılması

	n	Hasta grubu		p
		Tedavi öncesi (X±SD)	Tedavi sonrası (X±SD)	
ICAM-1 (%)	45	18.1±18.8	11.3±10.8	0,01
PASI	45	9.2±4.7	4.8±2.5	0,01

PASI skoru ve ICAM-1 düzeyi arasında pozitif yönde bir korelasyon vardı. Tedavi sonrasında PASI skoru ve ICAM-1 düzeyindeki azalma paralellik gösteriyordu ($r=0.14$ Şekil 4).



Şekil 4. Hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ICAM-1 ve PASI düzeylerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Psoriasis hastalığı nedeni tam bilinmeyen, yaşam kalitesini etkileyen, kronik seyirli, T hücrelerinin rol oynadığı immün kökenli bir hastalıktır (3-5). Hastalığın etyopatogenezi henüz tam açıklık kazanamamıştır. Oluşumunda kalıtsal bir predispozisyonun olduğu ve yaşam süresi içinde herhangi bir zamanda tetikleyici faktörlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir (1).

Psoriasis, deride APC tarafından başlatılan, kronik T hücre stimülasyonunun olduğu bir deri hastalığıdır ve keratinositlerin T hücre aracılı proliferasyonu ile karakterizedir (3-5). T hücre aktivasyonundan neyin sorumlu olduğu bilinmemektedir. Fakat keratinosit ve Langerhans hücre aracılı olduğu ve bu hücrelerin immün aktivasyondan sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Matür aktif T hücreleri (CD45RO+), CLA bulundurulur. CLA, T hücrelerinin dermal damarlardaki endotel hücrelerde bulunan adezyon molekülleri E ve P selektin'e bağlanmasını sağlar. Bu bağlanma birçok kemokin ve adezyon molekülü salınımına neden olur. LFA-1, ICAM-1'e bağlanarak psoriasis patogenezinde önemi olan T lenfositlerin periferik kandan dermis ve epidermise migrasyonu ve reaktivasyonu gibi olayları tetikler (3,105). Dermiste aktif T hücreleri IFN- γ veya TNF- α gibi sitokinler salarak nötrofilleri de içeren diğer etkili hücrelerin inflamasyon alanına toplanmasını sağlarlar. Deride APC aracılığıyla T hücre aktivasyonu devam eder, psoriatic plak lenf nodu gibi hareket etmeye başlar (3,5,34). Epidermal T lenfositlerden salınan bu sitokinler, direkt olarak keratinositler üzerine mitojendirler ve indirekt olarak da keratinosit proliferasyonunu uyarırlar (3,34,39).

Psoriasis tedavisinde ana hedef hastayı uzun süre remisyonda tutmak, tekrarları önlemek ve hastanın yaşam kalitesini yükseltmek olmalıdır. Hastalığın şiddetine göre tedavi seçilir. Hafif olgularda topikal tedaviler yeterli olurken orta ve şiddetli psoriastte, akut, jeneralize püstüler psoriastte ve eritrodermik psoriastte sistemik tedaviler kullanılmaktadır (68,79).

Retinoidler keratinositlerin proliferasyonunu ve diferansiasyonunu düzenler ve böylelikle psoriastteki hiperproliferatif durumu normalleştirirler. Ayrıca T hücrelerinin diferansiasyonunda ve psoriasis patogeneğinde rol oynayan IL-6' yı inhibe eder (106,107). Asitretinin püstüler veya eritrodermik psoriastte plak psoriastte göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (108). Düşük doz asitretinin dar bant UVB veya PUVA ile kombinasyonu klinik etkinliğini belirgin olarak artırmaktadır (109).

Gisondi ve arkadaşları (110) yaptıkları bir çalışmada 20 psoriasis hastasına 0.4mg/kg dozunda asitretin tedavisi başlamışlardır. Yirmi dört hafta sonra PASI skorları değerlendirildiğinde PASI 50 cevabı hastaların %50'sinde, PASI 75 cevabı ise %30'unda elde etmişlerdir. Kombinasyon tedavileri ile karşılaştırdıklarında asitretinin başarı oranları düşük olarak saptamış ve asitretin monoterapisinin sadece sınırlı sayıda hastada etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Caproni ve arkadaşları (111) yaptıkları çalışmada 30 hastaya 0.4mg/kg dozunda asitretin tedavisi başlamışlardır ve 12 hafta sonra PASI-75 8 hastada, PASI-50 ise 20 hastada ulaşılmıştır. Werner ve arkadaşların (112) yaptıkları bir çalışmada 17 psoriasisli hastaya ortalama 0.4mg/kg dozunda asitretin tedavisi başlanmıştır. Ortalama PASI skoru tedavi öncesi 13.2, tedavi sonrası 5.35 imiş. Dört ay sonra klinik iyileşme yüzdesi %59.4 olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda asitretin grubunda PASI skoru tedavi öncesi 7.8 ± 3.3 , beş haftalık tedavi sonrası 4.1 ± 2.3 idi. PASI skorundaki azalma % 47.5' ti ($p=0.001$).

Dar bant UVB fototerapisi topikal tedavilere yeterli cevap vermeyen orta-şiddetli psoriasisli hastalar için uygun görülmektedir (8). Guttat ve plak tip psoriastte oldukça etkilidir. (77). Çeşitli topikal (kortikosteroid, vitamin D3 analogları, tazaroten, antralin, katran) ve sistemik tedavilerle birlikte kullanılması daha hızlı ve etkili sonuç verebilir (70,74). Dar bant UVB tedavisi sonrası sağlanan remisyon

süresinin PUVA tedavisine göre daha kısa olduğu bildirilmektedir, bu nedenle remisyon süresini artırmak için idame tedavisi önerilmektedir (113). Yapılan çalışmalarda dar bant UVB tedavisi alan hastaların yaklaşık %60-70'inde iyi klinik yanıtlar alınmıştır (2,3,8).

Boztepe ve arkadaşları (113) 50 psoriasis hastasına dar bant UVB tedavisi uygulamışlardır. 12 haftalık tedavi sonunda, hastaların %92'sinde PASI 75'e ulaşmış ve başarılı sonuçlar elde etmişlerdir.

Gordon ve arkadaşlarının (114) yaptıkları bir çalışmada 50 psoriasis hastasına haftada iki kez 14 ay dar bant UVB tedavisi uygulanmıştır. Hastaların %63'ünde psoriasisde iyileşme elde edilmiştir. Diğer tedavilerle kıyaslandığında yanıt daha geç başlamış ve daha uzun süreli tedavi gerektirmiştir.

Leenutaphong ve ark (115) 25 hastaya dar bant UVB tedavisini haftada dört kez (toplam sekiz hafta) uygulamışlardır. Hastalarda iyileşme oranını %60 olarak saptamışlardır. Rim ve ark (116) 18 hastaya dört hafta boyunca haftada üç seans dar bant UVB tedavisi uygulamışlardır. Başlangıç ortalama PASI skoru 17,6 iken dört haftalık tedavi sonrası 4.5 olarak değerlendirmişlerdir. Klinik iyileşme yüzdesi %74.5 imiş.

Bizim çalışmamızda dar bant UVB grubunda PASI skoru tedavi öncesi 8.1 ± 3.4 , beş haftalık tedavi sonrası 5 ± 2.5 idi. PASI skorunda % 38.3 azalma tespit ettik ($p=0.003$).

Monoterapi etkisiz olduğunda veya toksisiteye yol açtığında birkaç ajan kombine olarak kullanılabilir. Kombine tedaviyle daha hızlı cevap alınıp yan etkiler azaltılabilir (91,92). Kombinasyonda tedaviler sinerjik etkilere sahip görünmektedir. Ayrıca, toksisiteyi arttırmaksızın artan etkinlik elde etmek üzere iki ajanın her birinin daha düşük dozlarının kullanılmasına olanak sağlar. Sıklıkla kullanılan kombinasyonlar; asitretin+UVB, asitretin+dar bant UVB, asitretin+PUVA'dır (79). Asitretin+UVB ya da asitretin+PUVA kombinasyonu lezyonların daha hızlı ortadan kalkmasını ve daha az kümülatif UV ışığına maruz kalınmasını sağlar. Ayrıca PUVA ve dar bant UVB tedavisi ile daha düşük dozlarda ultraviyole verileceği için deri kanseri gelişme riski azalacaktır (7,79). Buna karşılık fototerapi ile kombine edildiklerinde retinoidlerin düşük dozları kullanılabilir ve böylece retinoidlere bağlı mukokutanöz, hiperlipidemi gibi yan etkiler daha az ortaya çıkar (7,79-83).

Kronik plak psoriasis tedavisinde kombine olarak kullanılan asitretin ve dar bant UVB' nin etkinliğine ilişkin az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Spuls ve arkadaşlarının (117) yaptıkları retrospektif bir çalışmada kronik plak tipi psoriazisi olan, tedaviye dirençli 40 hastada asitretin ile kombine uygulanan dar bant UVB (re-dar bant UVB) tedavisinin etkisi incelenmiştir. Tedavisi güç olan bu hasta grubunda düşük doz asitretin (25mg/gün oral) ile haftada üç kez dar bant UVB kombinasyonu 29 hastada (%72.5) %75 ten daha fazla düzelme ile sonuçlanmıştır. Bu kombinasyon iyi tolere edilmiş ve dar bant UVB ile asitretinin yan etkilerini en alt düzeye indirmiştir. Bu çalışmada analiz edilen retrospektif veriler, dar bant UVB ile asitretin kombinasyonunun etkinlik açısından sinerjik olduğunu ve lezyonların iyileşmesi için gereken tedavi sayısını azalttığı gözlemini desteklemektedir.

Yelverton ve arkadaşlarının (11) yaptığı çalışmada psoriazisli hastalar re-dar bant UVB ile tedavi edilmiştir. Tedavi iyi tolere edilmiş ve tedavi sonrasında PASI değerlerinde belirgin azalma gözlenmiştir.

Kampitak ve arkadaşlarının (118) yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Re-dar bant UVB tedavisi daha iyi tolere edilmiştir. Ayrıca hastalar fototerapi için daha az kümülatif UV ışığına maruz kalmışlardır.

Bizim çalışmamızda psoriazisli hastalarda tedavi öncesi PASI skorları yüksek iken uygulanan tedaviler sonrası belirgin bir azalma gözlendi ve istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı. Asitretin ve dar bant UVB ile karşılaştırıldığında re-dar bant UVB grubundaki hastalarda klinik iyileşme daha belirgindi ($p=0.001$).

Çalışmamızda re-dar bant UVB grubunda PASI skoru tedavi öncesi 11.7 ± 6.1 , tedavi sonrası 5.3 ± 2.6 idi. PASI skorunda % 54.8 azalma oldu. Asitretin ve dar bant UVB grubunda PASI skorundaki azalma yüzdesi sırası ile % 47.5 ve % 38.3 idi.

Bu çalışmamızda re-dar bant tedavisinin şiddetli psoriazis hastalarında bile çok etkili bir tedavi olduğunu tespit ettik. Asitretin ve dar bant UVB monoterapileri ile kıyaslandığında re-dar bant UVB tedavisi psoriazis lezyonlarında kısa sürede belirgin bir iyileşmeye yol açmıştır. Araştırdığımız literatür çalışmaları ile bizim çalışmamız paralellik göstermiştir.

Adezyon molekülleri, hücrelerin birbirlerine ve ekstraselüler matriks komponentlerine yapışması (adezyon), tüm doku ve organların oluşum, devam ve yeniden şekillenmesinde oldukça önemlidir (14,94). Psoriatik deride bulunan adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonu aktive T hücrelerinin deriye ulaşmasını kolaylaştırır (15,16).

ICAM-1, vasküler endotelyal hücrelerde düşük oranlarda eksprese edilir, fakat keratinositlerde eksprese edilmez. Psoriaziste ise endotelyal hücre ve keratinositlerde IL-1, TNF- α , IFN- γ gibi sitokinlerin etkisi ile ICAM-1'in ekspresyonlarının arttığı gözlenmiştir. ICAM-1, LFA-1 ile birleşerek lökosit adezyonu ve migrasyonunda önemli rol oynar (12,13,24,98).

ICAM-1 molekülünün ekstraselüler kısmının proteolitik ayrılması ile çözünür formu (solubl ICAM-1=sICAM-1) oluşur. Serumdaki sICAM-1 düzeyi mononükleer hücre kaynaklıdır ve bazı hastalıklarda inflamasyonun şiddeti ile paralellik gösterir. ICAM-1'in serum düzeyleri birçok infeksiyöz, inflamatuvar ve neoplastik hastalıkta artmıştır. Psoriaziste de ICAM-1 ekspresyonu artmıştır ve hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır (18,98).

Gangemi ve arkadaşları (119) 16 psoriazisli hastanın ICAM-1 serum düzeylerine bakmışlardır. Ayrıca bu moleküller ve PASI skoru arasındaki korelasyonu incelemişlerdir. Psoriazisli hastaların ICAM-1 serum düzeyleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olarak değerlendirilmiştir. ICAM-1 düzeyi ve PASI skoru arasında da anlamlı bir korelasyon bulmuşlardır.

Schopf ve arkadaşlarının (18) yaptığı bir çalışmada 17 psoriazis vulgarisli hastada serum ICAM-1 düzeyi bakılmıştır. Kontrol grubuna göre daha yüksek değerler elde edilmiştir. Ayrıca hasta grubunda PASI skoru ve sICAM-1 düzeyi direkt olarak orantılı bulunmuş ve sICAM-1 hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Borská ve arkadaşları (120) 56 psoriazisli hastanın serum ICAM-1 düzeylerini kontrol grubuyla kıyaslamışlardır. Psoriazis hastalarında serum ICAM-1 düzeylerini anlamlı ölçüde yüksek olarak ölçmüşlerdir. Ayrıca sICAM-1 düzeylerinin PASI skoru ile önemli derecede korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Ameglio ve arkadaşları (121) 14 psoriasis hastasında serum sICAM-1 düzeyi bakmışlardır. Serum sICAM-1 düzeyleri ve PASI skoru arasında önemli derecede korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.

Krasowska ve arkadaşları (122) yaptıkları bir çalışmada psoriatik hasta (n=23) ve sağlıklı kişilerin (n=11) plazma ICAM-1 düzeylerini değerlendirmişlerdir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında psoriasisli hastalarda daha yüksek plazma ICAM-1 düzeyleri saptamışlardır. Ancak psoriasisli hastalarda PASI skoru ile ICAM-1 düzeyleri karşılaştırıldığında hastalık şiddeti ile ilişki saptamamışlardır.

Yapılan çalışmalarda psoriasis hastalarında serum ICAM-1 düzeylerinin yüksek olması bu hastalığın etyopatogenezinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Serumda sICAM-1 düzeyinin artması, dokulardaki ICAM-1'in arttığını yani inflamasyon aktivitesini yansıtabilir (123).

Bizim çalışmamızda psoriatik hastaları tedavi etmek için asitretin, dar bant UVB, re-dar bant UVB tedavileri kullanıldı. Bu çalışmada tedavi öncesi ve sonrası hastalardan kan alınarak sICAM-1 bakıldı. Tedavi öncesi yüksek olan ICAM-1 düzeyleri tedavi sonrasında belirgin olarak azalma gösterdi. Ayrıca ICAM-1 düzeyleri, hastalık aktivitesi ile yakından ilişkiliydi. Serum ICAM -1 düzeyi ve PASI skoru arasında pozitif yönde bir korelasyon vardı. Tedavi sonrasında PASI skoru ve ICAM-1 düzeyindeki azalma paralellik gösteriyordu.

Tedavi sonrası sICAM-1 değerleri hastalığın belirgin iyileşmesi ile birlikte tedavi öncesine göre azalmıştı. Kontrol grubunun sICAM-1 değerleri, tedavi öncesi ve sonrası hasta grubunun değerleriyle kıyaslandığında daha düşüktü ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.01$).

Tedavi grupları ayrı ayrı birbirleri ile kıyaslanarak değerlendirildiğinde, asitretin ve re-dar bant grubundaki hastaların ICAM-1 düzeylerinde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalma görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Dar bant UVB grubundaki hastalarda ise tedavi sonrası ICAM-1 düzeylerinde azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Bu çalışmaya klinik olarak kronik plak tipi psoriasis tanısı almış 45 hastadan oluşan üç tedavi grubu ve 21 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu yer aldı. Yaş

ortalamaları, cinsiyet ve hastalık süreleri açısından üç tedavi grubundaki hastalar karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

Hastalık aktivitesi PASI skoru ile değerlendirildi. Tedavi grupları dikkate alınmaksızın PASI skorlarında tedavi sonrasında tedavi öncesine göre azalma gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Tedavi grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde tedavi öncesi PASI skorları yüksek iken uygulanan tedaviler sonrası anlamlı bir azalma gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı. Re-dar bant UVB grubundaki hastalarda bu azalma daha belirgindi.

Bizim çalışmamızda re-dar bant UVB tedavisini, tek başına uygulanan asitretin ve tek başına uygulanan dar bant UVB tedavisi ile ayrı ayrı karşılaştırdığımızda, re-dar bant UVB grubunda psoriasis lezyonlarında kısa sürede belirgin bir iyileşme olduğunu tespit ettik.

Sonuç olarak bu çalışmada psoriasisli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası asitretin, dar bant UVB ve re-dar bant UVB tedavileri ile sICAM-1 düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi değerlendirildi. Çalışmamız daha önceki çalışmalarda da bildirildiği gibi ICAM-1 düzeylerinin psoriasis hastalarında yüksek olduğunu, bunun da hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Psoriasis tedavisindeki klinik çalışmamızın sonuçları ile bir laboratuvar parametresi olan ICAM-1 değerlerinin karşılaştırılması daha önce yapılmamıştır. Literatürde bizim yaptığımız karşılaştırmanın benzeri olmadığı için sonuçlarımızı da kendi yorumlarımızla açıklamaya çalıştık.

Tedavi öncesi ve sonrası hasta grubunun sICAM-1 değerleri ile kontrol grubunun değerleri kıyaslandığında hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası değerlerinin, kontrol grubunun sICAM-1 değerlerinden yüksek olması psoriasisde ICAM-1'in önemini ortaya çıkarmaktadır. Psoriasis etiyopatogenezinde önemli rol oynayan ICAM-1 ile ilgili ileriye yönelik çalışmalar yapılmasının, gelecekteki tedavilere ışık tutacağı kanaatine vardık.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmaya klinik olarak kronik plak tipi psoriasis tanısı almış 45 hasta ve 21 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu alındı.

Çalışmaya alınan 45 hastanın 20'si erkek, 25'i kadındı. Hastalarda yaş ortalaması 39.7 ± 12.6 yıl idi. Kontrol grubunda 11'i erkek, 10'u kadın olmak üzere toplam 21 olgu bulunmaktaydı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 38.5 ± 7.3 yıl idi. Çalışmaya alınan psoriasisli hastalarla kontrol grubu arasında demografik özellikler açısından fark yoktu. Hastalık süreleri, cinsiyet ve yaş ortalamaları açısından üç tedavi grubundaki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Hasta grubunda PASI skorlarında tedavi sonrasında tedavi öncesine göre azalma gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

Tedavi grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde tedavi öncesi PASI skorları yüksek iken uygulanan tedaviler sonrası anlamlı bir azalma gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı. Re-dar bant UVB grubundaki hastalarda bu azalma daha belirgindi ($p < 0.05$).

Her üç tedavi grubunun tedavi öncesi PASI skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Re-dar bant grubunda PASI skorları daha yüksek idi. Tedavi sonrası PASI skorları karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p > 0.05$).

Tüm hastaların tedavi öncesi ICAM-1 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek idi ve istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p < 0.05$).

Hasta grubunda ICAM-1 düzeyinde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre azalma gözlemlendi ve istatistiksel olarak da anlamlı kabul edildi ($p<0.05$).

Tedavi grupları ayrı ayrı birbirleri ile kıyaslanarak değerlendirildiğinde, asitretin ve Re-dar bant grubundaki hastaların ICAM-1 düzeylerinde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalma görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Dar bant UVB grubundaki hastalarda ise tedavi sonrası ICAM-1 düzeylerinde azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

PASI skoru ve ICAM-1 düzeyi arasında pozitif yönde bir korelasyon vardı. Tedavi sonrasında PASI skoru ve ICAM-1 düzeyindeki azalma paralellik gösteriyordu ($r=0.14$).

7. KAYNAKLAR

1. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al (eds), Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (7th ed). Mc Graw Hill Inc, New York 2008, pp 169-193.
2. van de Kerkhof PCM. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al (eds), Dermatology. Mosby, Edinburgh 2003, pp 125-49.
3. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. J Am Acad Dermatol 2002;46:1-23.
4. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. Clin Exp Immunol 2004;135:1-8.
5. Ozawa M, Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2004; 3:137-44.
6. Berger EM, Gottlieb AB. Developments in systemic immunomodulatory therapy for psoriasis. Curr Opin Pharmacol 2007;7:434-44.
7. Menter A, Griffiths CEM. Current and future management of psoriasis. The Lancet 2007;370:272-84.
8. Ibbotson SH, Bilsland D, Cox NH, et al. An update and guide narrowband ultraviolet B phototherapy. British Photodermatology Group Workshop Report. Br J Dermatol, 2004;151:283-97.
9. Tjioe M, Smits T, van de Kerkhof PCM, Gerritsen MJ. The differential effect of broad band vs narrow band UVB with respect to photodamage and cutaneous inflammation. Exp Dermatol 2003;12:729-33.
10. Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. J Am Acad Dermatol 1999;41: 22-4.

11. Yelverton CB. Home Narrowband UV-B phototherapy in combination with low-dose acitretin in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol* 2008;144:1224-5.
12. Schmid-Schonbein GW. Analysis of inflammation. *Annu Rev Biomed Eng* 2006; 8: 93-131.
13. Griffiths CEM. The immunological basis of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 1-5.
14. Petzelbauer P, Peng LS, Pober JS, Pobel JS. Endothelium. In: Wollf K, Goldsmith LA, Katz SI, et al (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (7th ed). Mc Graw Hill Inc, New York 2008, pp 1585-98.
15. Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:257-270.
16. Jullien D. Psoriasis physiopathology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 10-23.
17. Simmons DL. The role of ICAM expression in immunity and disease. *Cancer Surv* 1995;24:141-55.
18. Schopf RE, Naumann S, Rehder M, Morsches B. Soluble intercellular adhesion molecule-1 levels in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1993;128: 34-7.
19. Aydemir EH. Psoriasis ve Benzeri Dermatozlar. In: Tüzün B, Kotogyan A, Aydemir EH, Baransü O (eds). 2. baskı. *Dermatoloji*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1994, ss 315-332.
20. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Papulosquamous Diseases. *Dermatology*. 2nd ed. Springer-Verlag, Berlin 2000, pp 585-608.
21. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol* 2007; 25: 535- 46.
22. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002;41:220-4.
23. Farber EM: The language of psoriasis. *Int J Dermatol* 1991;30:295-302.

24. Barker JNWN. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 321- 5.
25. Nikoloff BJ. The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol* 1999; 135:1104–1110.
26. Wuepper KD, Coulter SN, Haberman A. Psoriasis vulgaris: A genetic approach. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 2–4.
27. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;21: 263-271.
28. Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 745–751.
29. Pietrzak A, Zalewska A, Chodorowska G, et al. Genes and structure of selected cytokines involved in pathogenesis of psoriasis. *Folia Histochem Cytobiol* 2008; 46: 11–21.
30. Leder RO, Mansbridge JN, Hallmayer J, Hodge SE. Familial psoriasis and HLA-B: unambiguous support for linkage in 97 published families. *Hum Hered* 1998; 48: 198-211.
31. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445: 866-73.
32. Wrone-Smith T, Nickoloff BJ. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J Clin Invest* 1996; 98: 1878–7.
33. Lew W, Bowcock AM, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and ‘Type 1’ inflammatory gene expression. *Trends Immunol* 2004; 25: 295-305.
34. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004;113: 1664-75.
35. Prinz JC, Gross B, Vollmer S, et al. T cell clones from psoriasis skin lesions can promote keratinocyte proliferation in vitro via secreted products. *Eur J Immunol* 1994;24: 593–8.

36. Trowsdale J, Campbell RD. Complexity in the major histocompatibility complex. *Eur J Immunogenet* 1992; 19: 45-55.
37. Tivol EA, Boyd SD, McKeon S, et al. CTLA4Ig prevents lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction in CTLA-4 deficient mice. *J Immunol* 1997;158:5091-4.
38. Gottlieb AB, Kang S, Linden KG, et al. Evaluation of safety and clinical activity of multiple doses of the anti-CD80 monoclonal antibody, galiximab, in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Clin Immunol* 2004; 111: 28-37.
39. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003;361:1197-1204.
40. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MBM, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1098-1107.
41. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, et al. Response of psoriasis to a lymphocyte selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995; 1: 442-7.
42. Blumberg H, Conklin D, Xu WF, et al. Interleukin 20: Discovery, receptor identification, and role in epidermal function. *Cell* 2001; 104: 9-19.
43. Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis. *Int J Dermatol* 1999;38: 241-51.
44. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 699-711.
45. Elder JT, Fisher GJ, Lindquist PB et al. Overexpression of transforming growth factor in psoriatic epidermis. *Science* 1989; 243: 811-4.
46. Ristow HJ. Increased synergistic effect of EGF and IGF-I on DNA synthesis of cultured psoriatic keratinocytes. *Dermatology* 1997; 195: 213-9.
47. Tsankov N, Kazandjieva J, Drenovska K. Drugs in exacerbation and provocation of psoriasis. *Clin Dermatol* 1998; 16: 333-51.
48. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007; 25: 606-15.

49. Higgins E. Alcohol, smoking, and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:107-10.
50. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16:241-248.
51. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol* 2005; 153: 706-714.
52. Christophers E: Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 529-34.
53. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007;157:68-73.
54. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 321-8.
55. Henseler T, Christophers E: Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 982- 6.
56. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: Current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(suppl 2): 30-6.
57. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007;143:1493-9.
58. Kamel OW. Lymphomas during long-term methotrexate therapy. *Arch Dermatol* 1997;133:903-4.
59. Paul CF, Ho VC, McGeown C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: A 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;120:211-6.
60. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, et al. PUVA and cancer risk: The Swedish follow-up study. *Br J Dermatol* 1999;141:108-12.

61. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A metaanalysis. *Arch Dermatol* 1998;134:1582-5.
62. Gupta AK, Stern RS, Swanson NA, Anderson TF. Cutaneous melanomas in patients treated with psoralens plus ultraviolet A. A case report and the experience of The PUVA Follow-Up Study. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:67-76.
63. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH: Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med* 1997; 10: 1041- 5.
64. Kremers HM, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE. Heart disease in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;57: 347-354.
65. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007;190: 1-9.
66. Mobini M, Toussaint S, Kamino H. Noninfectious erythematous, papular and squamous disease. In: Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF (eds). *Lever's Histopathology of the Skin*. 9th ed. 2005; pp183-191.
67. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25: 524-8.
68. Stüttgen G. History of treatments. *Clin Dermatol* 1997;15: 693-703.
69. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CEM. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Therapy* 2000;25:1-10.
70. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part I. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487-98.
71. Lebwohl M. Innovations in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:40-1.
72. Lebwohl M, Ting PT, Koo JY. Psoriasis treatment: traditional therapy. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 2):83-6.

73. Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:78-86.
74. Cantürk MT, Aydın F. Psoriyazis tedavisinde fototerapi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;13: 80-3.
75. Van Weelden H, Van der Leun JC. Improving the effectiveness of phototherapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 1984;111:484.
76. Krueger JG, Wolfe JT, Nabeya RT, et al. Successful ultraviolet B treatment of psoriasis is accompanied by a reversal of keratinocyte pathology and by selective depletion of intraepidermal T cells. *J Exp Med* 1995; 182: 2057–68.
77. Krutman J: Therapeutic Photomedicine: Phototherapy. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al (eds), *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (7th ed). Mc Graw Hill Inc, New York 2008, pp 2243-5.
78. Stern RS. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. The Photochemotherapy Follow up Study. *N Engl J Med* 1990: 322;1093-7.
79. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:649-61.
80. Yamauchi PS, Rizk D, Lowe NJ. Retinoid therapy for psoriasis. *Dermatol Clin* 2004;22:467-76.
81. Lowe N, Prystowsky JH, Bourget T, Edelstein J, Nychay S, Armstrong R. Acitretin plus UVB therapy for psoriasis: comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:591-4.
82. Tanew A, Guggenbichler A, Hönigsmann H, Geiger JM, Fritsch P. Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: a randomized, double-blind comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:682-4.
83. Naldi L, Griffiths CE. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol* 2005;152:597-615.

84. Zachariae H, Heickendorff L, Sogaard H. The value of aminoterminal propeptide of type III procollagen in routine screening for methotrexate-induced liver fibrosis: a 10-year follow-up. *Br J Dermatol* 2001;14:100-3.
85. Sterry W, Barker J, Boehncke WH, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004;151: 3-17.
86. Ellis CN, Krueger GG. For the Alefacept Clinical Study Group. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory, effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001; 345:248-55.
87. Gisondi P, Girolomoni G. Biologic therapies in psoriasis: A new therapeutic approach. *Autoimmunity* 2007; 6: 515–9.
88. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:1627-32.
89. Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 534–542.
90. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 598-606.
91. Kerkhof PC. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 356-61.
92. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 416-30.
93. Shehzad T, Dar NR, Zakria M. Efficacy of concomitant use of PUVA and methotrexate in disease clearance time in plaque type psoriasis. *Pak Med Assoc* 2004; 54: 453-5.
94. Schön MP, Zollner TM, Boehncke WH. The molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin: clues for pathogenesis and selective therapies of inflammatory disorders. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 951-62.

95. Fienette SP, Wagner DD. Molecular medicine. Adhesion molecules-Part I. *N Engl J Med* 1996; 335: 1526-9.
96. Detmar M. Vascular biology. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al (eds), *Dermatology*. Edinburgh, Mosby 2003, pp 1587-98. -49.
97. Cook-Miles JM. VCAM-1 signals during lymphocyte migration: Role of reactive oxygen species. *Molecular Immun* 2002; 39: 499-508.
98. Eken A, Külcü Çakmak S. Adezyon molekülleri ve deri hastalıklarındaki rolü. *T Klin Dermatoloji* 2003; 13: 183-196.
99. Pietruczuk M, Pietruczuk A, Pancewicz S, et al: ICAM-1: structure, biological role and clinical significance. *Pol Merkuriusz Lek* 2004; 17: 507-511.
100. Schmid-Schonbein GW. Analysis of inflammation. *Annu Rev Biomed Eng* 2006; 8: 93-131.
101. Feldman SR, Clark AR. Psoriasis. *Med Clin North Am* 1998; 82: 1135-44.
102. Santamaria BLF, Moser R, Perez SMT, et al. Migration of skin-homing T cells across cytokine-activated human endothelial cell layers involves interaction of the cutaneous lymphocyte associated antigen (CLA), the very late antigen-4 (VLA-4), and the lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1). *J Immunol* 1995;154:1543-50.
103. Fredriksson T, Petterson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 137: 238-4.
104. De Rie MA, Goedkoop AY, Bos JD: Overview of psoriasis. *Dermatol Ther* 2004; 17: 341-349.
105. Santamaria Babi LF, Moser R, Perez Soler MT, Picker LJ, Blaser K, Hauser C. Migration of skin-homing T cells across cytokine-activated human endothelial cell layers involves interaction of the cutaneous lymphocyte associated antigen (CLA), the very late antigen-4 (VLA- 4), and the lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1). *J Immunol* 1995;154:1543-50.
106. Gollnick HP, Dummmler U. Retinoids. *Clin Dermatol* 1997; 15:799–810.

107. Mucida D, Park Y, Kim G et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007;317:256–60.
108. Koo J. Systemic sequential therapy of psoriasis: a new paradigm for improved therapeutic results. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:25-8.
109. Lebwohl M, Drake L, Menter A, Koo J, Gottlieb AB, Zanolli M, et al. Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:544-53.
110. Gisondi P, Giglio MD, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008;158:1345–9.
111. Caproni M, Antiga E, Melani L, et al. Serum Levels of IL-17 and IL-22 Are Reduced by Etanercept, but not by Acitretin, in Patients with Psoriasis: a Randomized-Controlled Trial. *J Clin Immunol* 2009; 29:210–214.
112. Werner B, Bresch M, Brenner FM and Lima HC. Comparative study of histopathological and immunohistochemical findings in skin biopsies from patients with psoriasis before and after treatment with acitretin. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 302–310.
113. Boztepe G, Karaduman A, Sahin S, Hayran M, Kolemen F. The effect of maintenance narrow-band ultraviolet B therapy on the duration of remission for psoriasis: a prospective randomized clinical trial. *Int J Dermatol* 2006;45:245-50.
114. Gordon PM, Diffey BL, Matthews JNS, Farr PM. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:728-32.
115. Leenutaphong V, Nimkulrat P, Sudtim S. Comparison of photo therapy two times and four times a week with low doses of narrow-band ultraviolet B in Asian patients with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000;16: 202–206.

116. Rim JH, Choe YB, Youn JI. Positive effect of using calcipotriol ointment with narrow-band ultraviolet B phototherapy in psoriatic patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18: 131–134.
117. Spuls PI, Rozenblit M, Lebwohl M. Retrospective study of the efficacy of narrowband UVB and acitretin. *J Dermatolog Treat* 2003;14(Suppl 2):17-20.
118. Kampitak T, Asawanonda P. The efficacy of combination treatment with narrowband UVB (TL-01) and acitretin vs narrowband UVB alone in plaque-type psoriasis: a retrospective study. *J Med Assoc Thai* 2006;89(Suppl):S20-4.
119. Gangemi S, Merendino RA, Guarneri F, Minciullo PL. Serum levels of interleukin-18 and s-ICAM-1 in patients affected by psoriasis: preliminary considerations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 42–46.
120. Borská L, Fiala Z, Krejsek C, et al. Selected Immunological Changes in Patients with Goeckerman's Therapy TNF-alpha, sE-selectin, sP-selectin, sICAM-1 and IL-8. *Physiol. Res* 2006;55: 699-706.
121. Ameglio F, Bonifati C, Carducci M, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and procollagen III peptide are reliable markers of disease severity in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1994;186:19-20.
122. Krasowska D, Chodorowska G, Koziol M, Czelej D. Plasma levels of sICAM-1 in patients affected by psoriasis: no relation to disease severity. *Med Sci Monit* 2000; 6: 353–355.
123. Terekeci H, Şahan B, Top C. Hücre Adezyon Molekülleri. *Nobel Med* 2008; 4: 4-10.

EKLER

Ek 1: Asitretin grubundaki hastaların bazı özellikleri

Hasta no	Yaş	Cins ₁	Süre ₂	Aile öyküsü	PASI ₃		ICAM-1 (%)	
					T.Ö	T.S	T.Ö	T.S
1	47	K	18	0	7,4	2,8	61,9	9,5
2	41	K	18	1	5,3	3,5	10,2	7,6
3	34	K	4	0	15,0	2,3	54,0	6,3
4	48	E	10	0	11,1	7,2	53,4	9,8
5	22	E	6	0	6,2	1,8	45,3	11,3
6	34	K	8	0	5,1	5,0	10,4	2,9
7	23	E	10	0	3,6	3,6	15,8	14,1
8	36	E	20	0	14,3	10,6	9,5	4,5
9	27	E	2	0	7,2	2,4	8,2	16,2
10	28	E	3	1	8,2	5,0	22,8	12,4
11	36	K	4	0	7,5	3,5	16,4	7,7
12	54	E	1	0	6,0	5,0	3,3	4,9
13	60	K	5	0	5,4	1,4	8,1	6,6
14	36	K	18	0	8,7	3,5	19,7	18,5
15	29	E	2	0	6,0	4,30	6,3	5,5

¹ Cins: E: Erkek

K: Kadın

² Hastalık süresi: Yıl

³ PASI: TÖ: Tedavi öncesi

TS: Tedavi sonrası

Ek 2: Dar bant UVB grubundaki hastaların bazı özellikleri

Hasta no	Yaş	Cins ₁	Süre ₂	Aile öyküsü	PASI ₃		ICAM-1 (%)	
					T.Ö	T.S	T.Ö	T.S
16	44	E	3	0	7,8	2,9	5,3	0,1
17	30	K	0,3	0	6,2	1,0	5,3	12,1
18	23	K	15	1	5,2	2,0	10,6	5,30
19	49	K	28	0	4,9	6,0	14,5	11,2
20	56	E	40	0	9,3	3,6	5,5	3,9
21	44	K	0,4	0	6,5	8,7	12,8	11,7
22	25	K	1	0	9,1	6,5	54,8	6,3
23	30	K	2	0	8,0	3,4	0,2	32
24	55	E	10	0	5,7	4,1	10,6	17,8
25	60	K	3	0	7,9	4,9	11,1	12,9
26	60	K	32	0	19,2	11,0	12,6	10,3
27	56	K	20	1	7,3	6,0	66,9	56,3
28	23	K	1	1	6,5	5,9	13,1	17,8
29	33	E	8	1	11,0	5,6	1,9	3,0
30	26	K	2	0	7,2	4,1	4,9	3,9

¹ Cins: E: Erkek

K: Kadın

² Hastalık süresi: Yıl

³ PASI: TÖ: Tedavi öncesi

TS: Tedavi sonrası

Ek 3: Re-Dar bant UVB grubundaki hastaların bazı özellikleri

Hasta no	Yaş	Cins ₁	Süre ₂	Aile öyküsü	PASI ₃		ICAM-1 (%)	
					T.Ö	T.S	T.Ö	T.S
31	60	E	9	0	8,2	4,1	14,2	8,8
32	25	E	6	0	6,6	1,5	4,4	1,9
33	44	K	24	0	12,6	3,4	7,3	5,8
34	51	E	26	0	5,8	4,6	12,7	13,2
35	50	K	20	1	8,6	4,7	1,5	8,9
36	22	E	0,5	0	18,9	11,0	11,2	12,2
37	55	E	24	0	15,0	11,2	7,5	6,5
38	32	K	18	0	10,6	5,5	54	50,9
39	24	K	1	0	12,6	5,4	12,9	8,0
40	40	K	13	0	23,1	4,8	12,7	9,1
41	40	E	5	0	7,0	4,8	60,4	11,8
42	60	K	25	0	23,2	6,0	5,3	5,30
43	46	E	20	0	5,3	3,6	12,9	7,2
44	43	E	12	0	13,1	4,6	5,0	3,7
45	28	K	1	0	5,3	4,0	18,0	12,6

¹ Cins: E: Erkek

K: Kadın

² Hastalık süresi: Yıl

³ PASI: TÖ: Tedavi öncesi

TS: Tedavi sonrası

Ek 4: Kontrol grubundaki hastaların bazı özellikleri

Hasta no	Yaş	Cins ₁	ICAM-1 (%)
46	37	K	1,7
47	35	K	2,1
48	38	K	6,0
49	29	K	3,2
50	27	K	4,1
51	35	K	4,8
52	39	K	7,2
53	44	K	7,6
54	50	K	4,9
55	33	K	6,7
56	32	E	6,3
57	37	E	6,6
58	40	E	8,5
59	34	E	9,4
60	43	E	9,4
61	53	E	4,4
62	44	E	9,1
63	50	E	5,9
64	47	E	3,6
65	31	E	0,5
66	31	E	3,1

¹ Cins: E: Erkek

K: Kadın

Ek 5: Hasta takip formu

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ DERMATOLOJİ PSORİAZİS HASTA TAKİP FORMU

Hasta adı: Cinsiyet: Tarih:
Doğum tarihi ve yeri: Dosya No:
Adres: Meslek:
Tel:

Diğer hastalıklar: Ameliyatlar:
Sigara: Alkol: İlaç alerjisi:
Boy: Kilo Aile öyküsü:

Hastalık süresi:

Kullanılan tedaviler:

Topikaller: Kortikosteroid Antralin Katran Kalsipotriol

Fototerapi: UVB PUVA Dar bant UVB Lokal PUVA
Re-PUVA Diğer

Sistemik: Kortikosteroid Metotreksat Asitretin
Siklosporin Takrolimus MMF Diğer

Tip:

Diğer Muayene Bulguları:

Laboratuvar Bulguları:

Tedavi Öncesi: CBC
Biyokimya
ICAM -1
PASI:

Tedavi Sonrası: CBC
Biyokimya
ICAM – 1
PASI:

Ek 6: Çalışmayı tamamlayan hastaların adı-soyadı ve dosya numaraları

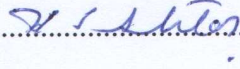
1.	ND	1419244
2.	SG	1765606
3.	ME	1467881
4.	EP	1625824
5.	UT	1691493
6.	KA	1747209
7.	KK	1664764
8.	AK	1738723
9.	MB	1589486
10.	ŞT	1589484
11.	HT	1552897
12.	MÇ	1609069
13.	FY	568813
14.	Fİ	1716066
15.	MI	1747204
16.	MM	1615761
17.	HA	1601277
18.	FS	1624976
19.	MB	1180072
20.	AM	1627539
21.	SY	861619
22.	FE	1276727
23.	AK	1615424
24.	AT	1728506
25.	GG	1464451
26.	HE	868113
27.	ŞT	1697440
28.	LT	1666854
29.	MS	1281165
30.	FD	1731168
31.	HY	1539707
32.	İŞ	1622828
33.	YB	1529160
34.	MK	1285174
35.	MA	1754270
36.	ÖY	1741089
37.	MS	1727181
38.	FG	1680131
39.	FA	1606427
40.	HU	1609005
41.	KS	1437105
42.	HÖ	1154010
43.	KG	805513
44.	HL	774652
45.	FÖ	1648470

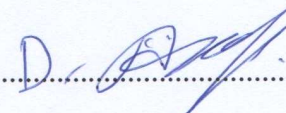
T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

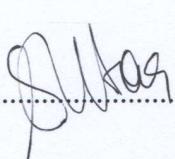
Dr. Hatice YILDIZ'a ait, "PSORİAZİSLİ HASTALARDA ASİTRETİN, DAR BANT UVB VE ASİTRETİN-DAR BANT UVB UYGULAMALARININ KLİNİK SONUÇLARI İLE PERİFERİK KANDA ICAM-1 DÜZEYLERİNİN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI KARŞILAŞTIRILMASI" adlı çalışma, jürimiz tarafından Dermatoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

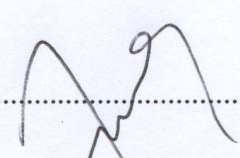
Tarih :

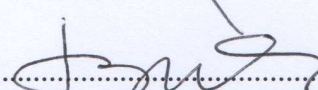
İmza

Başkan Prof. Dr. Ekrem AKTAŞ..... İmza

Üye Prof. Dr. Özcan AŞÇIOĞLU..... İmza

Üye Prof. Dr. Serap UTAŞ..... İmza

Üye Doç. Dr. Murat BORLU..... İmza

Üye Doç. Dr. Bülent TOKGÖZ..... İmza