

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANA BİLİM DALI

**KRONİK PLAK TIP PSORİASİSLİ HASTALARDA TOPİKAL
KALSİPOTRİOL VE METİLPREDNİZOLON ASEPONAT
TEDAVİLERİNİN KLİNİK ETKİNLİKLERİ VE APOPİTOZİSE
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

1378/2

UZMANLIK TEZİ

DR. ESRA ÖZSOY
DANIŞMAN: PROF. DR. AYL A GÜLEKON

ANKARA 2003

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	56
BULGULAR.....	60
TARTIŞMA.....	78
SONUÇLAR.....	88
ÖZET.....	90
SUMMARY.....	91
KAYNAKLAR.....	92

GİRİŞ

Psoriasis aşırı, fakat kontrollü hücre çoğalmasına inflamasyonun eşlik ettiği ve T hücreleri ile keratinositler arasındaki değişik etkileşimler sonucu geliştiği düşünülen kronik seyirli bir dermatozdur. Halen etyolojisi aydınlatılamamış bir hastalık olsa da bugün, psoriasisin genetik bir zemin varlığında, deriyle sınırlandırılan immünolojik aktiviteler sonucu geliştiği düşünülmektedir (8, 25, 126). Epidermal hücre döngüsünde kısalma ve döngüye giren hücre sayısında artış bilinmekle beraber psoriasisdeki keratinositlerin yüksek proliferasyon aktivitesinin ve diferansiasyon bozukluğunun sebebi bilinmemektedir (10).

Apoptozis, organizmanın hemen her hücresinde görülen, enerji bağımlı intihar programının aktivasyonu ile gerçekleşen fizyolojik hücre ölümüdür (27, 98). Son yıllarda psoriasis ile ilgili çalışmalarda bazal tabaka keratinositlerinde apoptozise direnç geliştiği ve granüler tabakada apoptozisin arttığı bildirilmektedir. Apoptozis düzenleyici genlerin psoriatik plaklarda değişmiş olan ekspresyonunun tedavi sonrasında normale döndüğü ve bu nedenle de kullanılan tedavilerin azalmış olan apoptozisi düzenleyici fonksiyonları olduğu düşünülmektedir (77, 130). Apoptozisde düzenleyici rolü bulunan pek çok onkogen bulunur. Bunlardan ikisi p53 ve bcl-2'dir. Temel olarak p53 apoptozisi artırıcı, bcl-2 ise engelleyici olarak çalışır (98).

Psoriasis vulgaris tedavisinde sıklıkla kullanılan kortikosterooidlerin uzun dönem kullanımlarını kısıtlayan pek çok yan etkileri bulunmaktadır. Psoriasisin topikal tedavisinde steroide alternatif olarak kullanılan tedaviler arasında D3 vitamini analogları üzerinde durulmaktadır. Steroidlerin apoptozis üzerine etkileri bilinmektedir (34). Son yıllarda üzerinde en çok çalışılan D3 vitamini analogu olan kalsipotriol ile apoptozis arasındaki ilişki ise daha az bilinmektedir (79, 99, 127).

Bu bilgiler ışığında biz çalışmamızda, psoriasisli hastalarda apoptozisi düzenleyici genlerden olan bcl-2 ve p53 ile hücre proliferasyon belirteci olan ki-67 düzeylerini ve topikal kalsipotriol ve kortikosteroid tedavilerinin bu parametrelere etkilerini araştırdık. Aynı zamanda psoriasis vulgaris topikal tedavisinde, her iki ilacın klinik etkinliklerini Psoriasis Area and Severity Index (PASI skoru) ile karşılaştırdık.

GENEL BİLGİLER

PSORİASİS

Psoriasis, etyolojisi bilinmeyen, keskin sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş parlak, sedefi-beyaz skuamlarla karakterize, kronik seyirli inflamatuvar bir hastalıktır (25). Skuamların renginden dolayı halk arasında “Sedef hastalığı” olarak bilinmektedir. Hastalık sıklıkla saçlı deri, diz, dirsek, sakral bölge ve eklemlerin ekstensör yüzlerinde simetrik olarak yerleşen lezyonlarla seyretmektedir (121).

TARİHÇE

Psoriasis hakkındaki ilk bilgiler antik çağa kadar uzanmaktadır. Hipokrat hastalık için, “psora” ve “lepra” terimlerini kullanmıştır. Celsus (M.Ö.25-M.S.50) psoriasisini impetigo grubu hastalıklar arasında tanımlamıştır. Hastalığın tipik özelliklerini tanımlayan Robert Willian (1757-1812) ise hastalığı lepradan tam olarak ayıramamıştır. Psoriasisini günümüzde tanımlandığı şekilde ilk kez tarifleyen isim ise Ferdinand Hebra (1816-1886) olmuştur (25, 39, 61, 109).

EPİDEMİYOLOJİ

Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların %6-8’ni psoriasisli hastalar oluşturmaktadır (16). Dünyanın hemen her yerinde görülen hastalığın sıklığı, etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda, psoriasis prevalansı %0.1 ile %3 arasında bildirilmektedir. Hastalığın prevalansı İskandinavya ülkelerinde ve Kuzey Avrupa’da %3, Amerika Birleşik Devletleri’nde %1-2 ve Japonya’da %0.2’dir. Hemen hemen her ırkda tanımlanan hastalık zencilerde ve Asyalılarda oldukça nadirken, eskimolarda neredeyse hiç görülmemektedir (8, 23, 40).

Psoriasis her yaşta görülebilir. Psoriasisin ilk belirtileri, hastaların %70’inde 40 yaşından önce ve sıklıkla da üçüncü dekatta başlamaktadır. Bazı çalışmalarda ise hastalığın başlama yaşınının 20-30 ve 50-60 yaşlarda artış yaptığı gösterilmiştir. Erken yaşta başlayan ve aile öyküsü bulunanlarda hastalığın prognozu daha kötü olmaktadır (8).

Genellikle erişkin hastalığı olarak düşünülse de, infantlarda psoriasis nadir değildir. 5.600 psoriasisli olgunun hastalığın başlama yaşına göre değerlendirildiği bir çalışmada, olguların %2'sinde psoriasisin iki yaş altında başladığı gösterilmiştir. Aile öyküsü varlığı çocukluk dönemi psoriasis için önemli bir ipucu olmaktadır (40). Çocukluk dönemi psoriasis %10 oranda 10 yaşından önce, %2 oranda da 2 yaşından önce başlamaktadır (18).

Popülasyon çalışmalarına göre aile öyküsü olmayan bir çocukta psoriasis gelişme riski %1-2 iken, bir ebeveyninde psoriasis varsa %10, her iki ebeveyninde psoriasis varsa %50 olmaktadır. Yine aynı çalışmada, erken başlangıçlı psoriasisli ebeveynlerin çocuklarında psoriasis gelişme riskinin, geç başlangıçlı olanlara göre daha fazla olduğu da saptanmıştır (16). Bunlar poligenik ve multifaktöryel bir kalıtımın tipik bulgularıdır (8, 126).

Psoriasis her iki cinsi eşit sıklıkta etkiler ancak kadınlarda genellikle daha erken yaşta başlar (8, 23, 25).

Hastalığın seyri tahmin edilemese de, erken yaşta başlayan olgularda tedaviye dirençlilik bildirilmektedir. Hastalığın tek bir akut guttat psoriasis atağı sonrasında genellikle kalıcı olmadığı bilinmektedir. Çalışmalarda guttat psoriasisli çocukların uzun süreli takiplerinde psoriasis aile ait herhangi bir bulgu izlenmediği bildirilmiştir (18).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Psoriasisin kutanöz lezyonları hastalık için karakteristik olup, tanıyı kolaylaştıran bazı ortak özelliklere sahiptirler. Bu özellikler, lezyonların keskin sınırlı olması, üzerinde çok yapışık olmayan gümüş renkli kepekler bulunması, kepeğin altındaki derinin homojen, parlak eritemli olması ve Auspitz belirtisinin bulunmasıdır (25). Başlangıç lezyonu ince kepekli küçük makül veya makülopapüller olup, bu lezyonların giderek çevreye genişlemesiyle eritemli, üzeri yoğun skuamla kaplı büyük plaklar ortaya çıkar. Genellikle simetrik olarak yerleşen lezyonlara kaşıntı, yanma gibi semptomlar değişik oranlarda eşlik eder (16, 25, 91).

Psoriasis plaklarının diğer bazı özellikleri de tanıya yardımcı olmaktadır. Skuamlar kuru ve gevrek olup hafifçe kazınırsa, kuru, beyaz ince lameller halinde dökülür (Mum lekesi belirtisi). Kazıma sürdürülürse skuamların altındaki deride homojen eritem, bu eritemli zemin üzerinde küçük noktasal kanama odakları görülür (Auspitz belirtisi) (16, 91).

Vaskülarize alanlarda plakların rengi daha koyudur ve vazokonstriksiyona bağlı olarak beyaz görünen (16), ultraviyole ya da antralin tedavisinden etkilenmeyen “Woronoff halkası” denilen bir halo ile çevrelenir (16, 91).

Psoriasisın en sık olarak başladığı yerlerden birisi saçlı deri olup, hastalığın bu bölgeden başlama oranı %25 civarındadır (121). Psoriasisli hastaların yaklaşık olarak yarısında, hastalığın seyrinin herhangi bir anında saçlı deri tutulumu olmaktadır (123). Psoriasisde saçlı deri tutulumu, en çok çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür (26, 121). Saçlı deri tutulumu, diğer bölgelerdeki psoriatik lezyonların devamı şeklinde, seboreik dermatit benzeri yoğun skuamli diffüz tutulum şeklinde ya da üzerleri krutlu küçük papüller şeklinde gözlenebilir (121). Alopesi, çok şiddetli hiperkeratotik plaklarla seyreden olgularda bile nadiren gözlenmektedir (123). Değişik şiddetlerde olabilen kaşıntı her zaman tabloya eşlik eder (16, 25, 123).

Tırnak psoriasis, psoriasisin değişik klinik tipleri ile birlikte ya da daha az oranda tek başına bulunur. El tırnakları daha çok tutulmaktadır (26, 32). Psoriasisde tırnak değişikliklerinin eşlik etme sıklığı %30-50 ile arasında değişirken (16), psoriatik artropati varlığında bu oran %20-90 olmaktadır (121).

Klinik olarak psoriatik tırnak lezyonları sıklık sırasına göre; yüksük tırnak, tırnak yatağı diskolorasyonu (salmon patch), onkolizis, subungual hiperkeratoz, splinter hemorajiler ve tırnak yatağı anomalileri şeklinde gözlenir (121).

Psoriasisde dil, dudak ve bukkal mukoza tutulumu nadirdir (16, 91). Glans penis tutulumu, genellikle genç erişkinlerde görülür. Lezyonlarda ince bir kepeklenme olabilir de sıklıkla kepeksiz eritemli plaklar halindedir (16, 26).

Palmoplantar psoriasis, tek başına ya da vücudun değişik bölgelerindeki psoriasis lezyonlarıyla birlikte bulunabilir. Keskin sınırlı eritemli bir zeminde skuamli ve genellikle de fissür ve hiperkeratozun eşlik ettiği lezyonlar şeklinde görülür. El içi ve ayak tabanının tamamının bileklere kadar tutulduğu tabloda, tipik olarak parmak lateral kısımları korunmuştur. Bu formun kronik irritasyon durumlarına Köbner yanıtı olarak başlayabildiği gösterilmiştir (42).

Çocuklarda psoriasis daha azdır ve genellikle akut guttat psoriasis veya kronik plak tip psoriasis şeklindedir (18). Bu grupta en sık tutulum yeri saçlı deridir (26, 44). 2-8 aylık infantlarda diaper bölgeden başlayabilir (18, 91). Erişkin tipten farklı olarak çocuklarda

psoriasis lezyonları genellikle yüzde de bulunur (18, 44). Çocuklarda eritrodermik ve püstüler formlar nadirdir. Von Zumbuch tipi püstüler psoriasis, anüler tipden daha sık gözlenirken, psoriatik artrit hemen hemen hiç görülmez (18).

Psoriasisin klinik olarak sınıflanması (25):

I. Nonpüstüler psoriasis

Psoriasis vulgaris-erken ve geç başlangıçlı

Psoriatik eritrodermi

II. Püstüler psoriasis

Jeneralize püstüler psoriasis – Von Zumbusch tipi

Anüler püstüler psoriasis

İmpetigo herpetiformis

Lokalize Püstüler psoriasis – Palmoplantar püstüler psoriasis

– Akrodermatitis continua of Hallopeau

Psoriasis Vulgaris

En sık görülen psoriasis tipidir. Kronik plak tip psoriasis olarak da bilinen bu formda başlıca tutulum yerleri, diz, dirsek, saçlı deri, umblikus, lumbosakral ve retroaurikular bölgelerdir. Her bir lezyonun boy ve şekillerine göre değişik isimler alırlar. Nokta büyüklüğünde (1-2mm) olanlara psoriasis punktata; damla şeklinde (3-10mm) olanlara psoriasis guttata; madeni para büyüklüğünde (3-10mm) olanlara psoriasis nummularis; el ayası büyüklüğünde (5-10cm) olanlara psoriasis en plaque; el ayasından daha büyük olanlara psoriasis en placard adı verilir. Vücudun tümüne yakın kısmı tutulursa, psoriasis universalis adını alır (121).

Tek küçük papüler lezyonlar zaman içerisinde birleşerek plakları ve değişik şekillerde lezyonları oluşturabilirler. Ortadan iyileşerek veya birkaçı birleşerek tam veya yarım halka şekli alırlarsa; psoriasis annularis, düzensiz girintili çıkıntılı kenarlı plaklar yaparlarsa; psoriasis geographica, üzerinde kalın koni biçimli skuamalar bulunuyorsa; psoriasis ostrictia veya rupioid psoriasis adını alır. Sıklıkla bir hastada bu morfolojik tiplerin birkaçı aynı anda görülür. Plak psoriasis terimi genellikle invers tip ve guttat tip dışı lezyonları tanımlamakta kullanılır (91).

İnvers tip psoriasis ya da fleksural psoriasis olarak bilinen varyantta lezyonlar aksilla, genitokrural bölge ve boyun gibi deri kıvrımlarına yerleşir (25, 91). Tek başına fleksural psoriasis görülme sıklığı %5 iken, psoriasis vulgarisli hastalarda fleksural lezyonların eşlik etme sıklığı %30 olmaktadır. Sıcak ve nem nedeni ile skuamaların kaybolduğu bu bölge lezyonlarının gelişiminde, lokal travmatik faktörlerin, eşlik eden dermatofit veya *Kandida albicans* enfeksiyonlarının tetikleyici rol oynadığı düşünülmektedir (16).

Guttat (Eruptiv psoriasis): Psoriasisin bu varyantında 2-5mm çapındaki lezyonlar, sıklıkla akut bir enfeksiyonu takiben, ani olarak ortaya çıkarlar (16, 25, 91). Hastalık sıklıkla 30 yaş altında gözlenir (91), ancak erişkin dönemde akut alevlenmelere de eşlik edebilir (26). Tipik olarak olgularda erupsiyondan 7-10 gün önce geçirilmiş bir üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü bulunur (91). Lezyonlar esas olarak gövde ve ekstremitelerde yerleşirler (25, 26). Yüz tutulumu daha az oranda, sıklıkla da çocuklarda gözlenir. Genellikle asemptomatik olarak seyreden hastalığa, nadiren kaşıntı eşlik edebilir (26). Sorumlu streptokokların faringeal taşıyıcılığı nedeni ile rekürrens bu tip psoriasisde hemen daima görülür. Bu tip olgularda rekürrensin önlenmesi için penisilin, sefalosporin ya da rifampisin ile eradikasyon yapılması önerilmektedir (91).

Psoriasisin çok aktif lezyonlarında yoğun eritemle çevrelenen 1-2mm çapındaki püstüller gözlenebilir. Bakteriyel enfeksiyonlar, agresif lokal tedavi veya sistemik steroidlerin ani kesilmesi ile ilişkilendirilen bu durum, akut bir alevlenmenin habercisidir (25).

Eritrodermik Psoriasis

Hastalığın yüz, eller, ayak, gövde, ekstremiteler ve tırnak tutulumu ile giden jeneralize ve şiddetli formudur. Lezyonlarda eritem daha belirgin, kepeklenme ise daha azdır (16, 25, 26, 43, 91). Psoriasisli hastaların en azından %1-2'si, hayatlarının bir bölümünde eritrodermi geliştirecektir (16).

Eritrodermik psoriasisin iki formu tanımlanmaktadır. İlkinde kronik psoriasisin kademeli olarak eritrodermik faza geçmesi sözkonusu iken, ikincisinde eritrodermi hastalığın ilk bulgusu şeklinde ani olarak başlamaktadır. İlk formda yaygın plak psoriasis deri yüzeyinin hemen tamamını tutar ancak normal deri alanları vardır. Tablonun düzelme döneminde foliküler lezyonların gelişmesi, yeni bir atağın habercisidir (16, 25, 26, 43, 91).

Eritrodermik psoriasisin ikinci formuna, relapslar daha sık olduğu için “kararsız psoriasis” de denilmektedir (43). Bu form herhangi bir zamanda aniden başlayabilir ya da lokal tedavilere toleranssızlık veya ultraviyole (UV) etkileri sonucu olabilir. Hipokalsemi, antimalaryaller, enfeksiyonlar hastalığı presipite ederler (43). Hastalığın karakteristik özelliklerinin kaybolduğu ve tüm vücut yüzeyinin tutulduğu bu tablo, hastanın genel durumunu bozarak yaşamı tehdit eder (16, 25, 26, 43, 91).

Jeneralize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch tip)

Periungual bölgede, el içinde ve psoriatik plaklarda gelişen püstüller ile aniden başlar. Jeneralize püstüler erupsiyon gelişmeden önce kıvrım bölgelerinde eritem gözlenir, eritem giderek jeneralize bir hal alır ve yeni püstüllerin gelişmesiyle de tipik görünüm ortaya çıkar. Püstüller kuruyarak sarı krutları oluşturur. Genellikle bu tabloya kaşıntı ve kötü koku da eşlik eder. Mukozalar tutulabilir. Hastalık ateşle gelişen püstüler erupsiyon atakları halinde devam ederek ve şiddetlenerek eritrodermik faza geçer. Genellikle erişkin dönemde görülen bu varyant, çocuklarda ve infantlarda da tanımlanmıştır (16, 26, 91).

Anüler Püstüler Psoriasis

Eritema anülare sentrifigumu andıran halka şeklindeki eritemli plakların sınırlarında püstüllerin bulunduğu nadir bir püstüler psoriasis varyantıdır. Ortadan iyileşme özelliği gösteren plaklar özellikle ekstremitelerde gözlenirler (16, 25, 26, 121).

İmpetigo Herpetiformis

Yaygın püstüllere eşlik eden ateş, bulantı, kusma diare ve abdominal kramplarla karakterize olan tablo jeneralize püstüler psoriasisin gebelerde görülen varyantı olarak kabul edilmektedir (16). Sıklıkla üçüncü trimesterde başlar, sonraki gebeliklerde tekrarlayıcı olabilir (116).

Lokalize Püstüler Psoriasis

Sistemik semptomların bulunmadığı bu psoriasis varyantınının kliniği ve seyri birbirinden tamamen farklı olan iki ayrı tipi bulunur:

1- Palmoplantar püstüler psoriasis: El içi ayak tabanının eşit oranda genellikle simetrik olarak tutulduğu, 2-4mm çapındaki püstüllerle karakterizedir. Kaşıntı sıklıkla eşlik eder.

2- Akrodermatitis continua of Hallopeau: Erken dönemde etkilenen parmakta tırnak yatağı ve komşuluğunda küçük püstüller ve şiddetli inflamatuvar değişiklikler, kronik dönemde eritem ve deskuamasyonun hakim olduğu şiddetli psoriasis varyantıdır. El parmakları daha çok etkilenir. Distal falanksta atrofi, tırnak plağında onikolizis, onikodistrofiler ya da anonişiye neden olabilir (25, 26).

EŞLİK EDEN DURUMLAR

I. Psoriatik artrit: Psoriasisde eklem tutulumu %5-8 oranında görülmektedir. Tek yumurta ikizlerinde psoriatik artrit gelişme oranı %30-40 arasında bildirilmektedir (23). Bu bulgular kuvvetli bir genetik kalıtımın varlığına işaret eder. Psoriatik artritlilerin yaklaşık yarısında HLA-B27 antijeni tespit edilmiştir. Psoriatik artritin en sık görülen beş kliniği ve sıklıkları şöyledir (90):

- 1-Asimetrik distal interfalangiyal eklem tutulumu ve tırnak hasarı: %16
- 2-Metakarpallerin ve falanksların osteolizisi ile seyreden mutilan artrit: %5
- 3-Romatoid artrit benzeri simetrik poliartrit ve pençe eli: %15
- 4-Bir ya da birkaç el ekleminde şişme ve tenosinovitle seyreden oligoartrit: %70
- 5-Tek başına veya periferik artrit ile birlikte görülen ankilozan spondilit: %5

II. Maligniteler: Yapılan pek çok çalışmada psoriasisde iç organ malignitelerinde artış saptanmamıştır (80, 83). Kutanöz karsinomalarda saptanan artışların da uygulanan sistemik immüsupresif tedaviler ve UV tedavileri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (25, 80, 83).

III. Diğer deri hastalıkları: Allerjik kontak dermatit, atopik dermatit ve ürtikerin psoriasisli hastalarda daha az gözlenmesinden immün sistemdeki bozukluk ve psoriasisde yardımcı T lenfosit tip 1 (CD4) sitokin profilinin seçilmesi sorumlu tutulmaktadır (25). Bakteriyel enfeksiyonların daha az görülmesinden de yine immünolojik değişiklikler suçlanmaktadır (24). Psoriasisin pemfigus, pemfigoid, nörofibromatozis, aktinik retiküloid, vitiligo ve lupus eritematozusla da artmış birlikteliği bulunmaktadır (25).

IV. Sistemik hastalıklar: Aynı yaştaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında kalp yetmezliği, diyabet ve obezite gibi bazı hastalıkların insidansı psoriasisli hastalarda artmıştır (24, 25). Ancak bu hastalıkların hiçbirisi ile psoriasis arasında direk ilişki kurulamamıştır. Karaciğer hastalıklarının psoriasisli hastalarda daha fazla gözlenmesinden, alınan tedaviler sorumlu tutulmuştur (16).

ETYOPATOGENEZ

Psoriasis aşırı fakat kontrollü hücre çoğalmasına inflamasyonun eşlik ettiği ve T hücreleri ile keratinositler arasındaki değişik etkileşimler sonucu geliştiği düşünülen kronik seyirli bir dermatozdur. Hastalığın etyopatogenezi konusunda yapılan çalışmalarda, her biri ayrı kanıtlarla desteklenen farklı mekanizmalar üzerinde durulmuş olup, halen bunların hiçbirisi tek başına hastalığın nedenini açıklayabilecek yeterliliğe ulaşmamıştır (24, 26, 67, 75, 126).

Popülasyon çalışmaları, ailesel çalışmalar ve soyağacı analizlerinde psoriasisde poligenik ve multifaktöryel bir kalıtımın bulunduğunu düşündüren bulgular saptanmıştır.

İkizler üzerinde yapılan çalışmalarda, hastalığın monozigot ikizlerde (%73), dizigot ikizlere (%20) göre daha yüksek oranda görülmesi, psoriasisin genetik zeminde geliştiğinin kanıtı olarak gösterilmektedir. İkizlerde ailesel öykünün %50 oranda bildirilmesi, hastalığın seyri ve başlangıç yaşının ikizler arasında benzerlik göstermesi, hastalığın tipi, başlangıç yaşı seyri ve şiddetinin genetik etkilerle düzenlendiğini düşündürmektedir. Ailede hastalık varlığı çocuklarda psoriasis gelişme riskini artırmaktadır (8, 126). Psoriatik hastaların akrabalarında psoriasis insidansının, genel popülasyondan dört kat fazla olduğu bildirilmiştir. Hastaların sadece 1/3'ünde aile öyküsü bulunması kalıtsal faktörlerin her hastada farklı oranlarda etkili olduğunu düşündürmektedir (8). Farklı ülkelerde ailesel psoriasisin farklı oranlarda bulunması, hastalığın farklı ülkelerdeki değişik yatkınlık genleri tarafından düzenlendiğini göstermektedir (8, 126).

Gen düzeyindeki çalışmalarda ilk olarak kromozom 6p lokusunda yerleşen bir psoriasis geni bulunarak PSORS1 adı verilmiştir. Bunu takiben farklı lokalizasyonlardaki diğer psoriasis genleri tanımlanmıştır. Psoriasisle yatkınlığa neden olduğu düşünülen bu genlerdeki çeşitlilik, hastalığın poligenik ve multifaktöryel olduğu görüşünü desteklemektedir

(8, 36, 126). Son çalışmalarda psoriasis ilişkili diğer genler PSORS1: 6p21.3, PSORS2: 17q25, PSORS3: 4q, PSORS4: 1q21, PSORS5: 3q, PSORS6: 19p13-q13, PSORS7: 1p34-35 şeklinde yedi farklı lokalizasyonda tespit edilmişlerdir. Gen çalışmalarından alınan sonuçlar psoriasisde bir ya da birkaç major genin bulunduğu, başka yatkınlık genleri veya major gen ekspresyonlarını değiştiren faktörler varlığında kliniğin farklı olduğu yönündedir (8, 36). Bu konuda diğer bir görüş ise major bir yatkınlık geninin hastalığı belirlediği, immün olaylarda tutulan başka genlerin de kliniğin ortaya çıkması için gerekli eşiği düşürdüğü şeklindedir. Bu nedenle de genetik yatkınlık varlığı, hastalığın daha erken yaşta başlamasına neden olmaktadır (8, 126).

HLA (Human Leucocyte Antijen = İnsan Lökosit antijen) sisteminin keşfi, psoriasisin genetik zeminin tanımlanmasına yardımcı olmuştur (8). HLA tipleri ile psoriasisin ilişkisi 30 yıldır bilinmektedir. Son yayınlarda başlangıç yaşıyla doku antijenleri arasında ilişki netleştirilerek, psoriasisin klinik bulguları aynı, fakat başlangıç yaşları, genetik özellikleri ve seyirleri farklı iki tipi tariflenmiştir. Bu sınıflamaya göre psoriasis, 40 yaşından önce başlayan, aile öyküsü ve HLA ilişkisi belirgin olan (%85) tip 1 psoriasis ve 40 yaş üstünde başlayan, aile öyküsü ve HLA birlikteliği daha az olan (%15) tip 2 psoriasis şeklinde ikiye ayrılmaktadır (16, 36, 117, 126). Tip 2 psoriasislilerin birinci derece yakınlarında psoriasis gelişme riski 1-2 kat, tip 1 psoriasisde ise 10 kat artmaktadır (36).

Psoriasisli hastaların MHC (Major Histocompatibility Complex) klas I antijenlerinden HLA B13, B17, Bw16, Bw17, Bw6, Bw37, Bw57, A30 ve klas II antijenlerinden HLA-DR7'yi taşıdığı gösterilmiştir. Etnik grupdan bağımsız olarak en kuvvetli ilişki HLA-Cw6 ile gösterilmiştir (8, 13, 25, 36, 117, 126). HLA grupları ile ilişki erken başlangıçlı psoriasisde daha belirgin olarak tespit edilmektedir (8, 36, 117, 126). HLA-Bw13 ve B13 varlığı hastalığın ailevi olduğunu göstermekte birlikte, oldukça yaygın deri tutulumu ve ilerleyici klinikle de ilişkilidir. Jeneralize püstüler psoriasisde HLA-Bw17, eritrodermik psoriasisde HLA-B13 ve B17 antijenleri birlikteliği bildirilmiştir (16). Poststreptokokal guttat psoriasisli hastalarda HLA-Cw6 insidansında artış daha belirginken, plak psoriasisde bu ilişki daha az tespit edilmektedir. Palmoplantar psoriasisli olgularda ise HLA taşıyıcılığı diğer psoriasis varyantlarından daha az sıklıkta bildirilmektedir (23).

HLA antijenlerinin psoriasisin ekspresyonunda etkili olabileceğinin gösterilmesinin yanı sıra, hastalığın immünolojik mekanizmalarında da belirleyici rolü olabileceği

düşünülmektedir. HLA klas 1 antijenleri psoriasisde daha sık olarak saptanır. Aktif T lenfositlerinin antijen sunan hücrelerdeki HLA klas 1 antijenleri ile ilişkisi psoriasisde hakim olan sitokin profilinin belirlenmesinde etkili gibi görünmektedir (36, 126).

Genetik çalışmalarda psoriasisde HLA lokusundan farklı lokalizasyonlardaki genler de tespit edilmiştir. Bir çalışmada 72 psoriasisli hastada alfa-1 antitripsin geninin MZ fenotipi eksik bulunmuş, bu hastalarda karaciğer hastalıklarının düşük alfa-1 antitripsin seviyeleri ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (126). Bazı çalışmalarda ise apolipoprotein E ve İnterlökin (IL) 1 reseptör antagonisti genindeki polimorfizm ile erken başlangıç ve daha şiddetli seyir arasında ilişki kurulmuştur (117, 126).

1970'li yılların başına kadar psoriasisde keratinosit hücre döngüsünde 8 kat kısalmanın ve döngüye giren hücre sayısında yaklaşık iki kat artışın saptandığı epidermal hücre kinetik çalışmaları doğrultusunda, hastalığın asıl olarak epidermal hiperproliferasyon sonucu geliştiğine inanılıyordu. Ancak son çalışmalarda, T lenfositlerin hastalığın patogeneğinde primer rol oynadığı ve epidermal değişikliklerin asıl olarak T lenfositlerin derideki aktiviteleriyle ilişkili olduğu anlaşılmıştır (9, 24, 75, 106, 125).

Lökositlerin farklı gruplarının fenotiplendirilmesinde kullanılan antikörlerin gelişiminden önce bile psoriasisdeki dermal infiltratta çok sayıda mononükleer hücre olduğu bilinmekteydi. 1978 yılında hücre bağlama analizleriyle, bu infiltrattaki hücrelerin esas olarak T lenfositler ve makrofajlar olduğu belirlenmiştir. Psoriasis infiltratındaki hücrelerin tam olarak fenotiplendirilmesi ise ancak 1983 yılında mümkün olmuştur. Bu yıllarda yapılan çalışmalarda infiltrattaki hücrelerin yardımcı T lenfosit (CD4), sitotoksik T lenfositler (CD8), Langerhans hücreleri (LH) ve monositler olduğu netleştirildi. Bu bulgularla psoriasis esas olarak epidermal orijinli immünojenlerin, T hücrelerini devamlı uyarması sonucu gelişen kronik inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmıştır (75). Bu görüşü destekleyen bulgu olarak da keratinositlerde artmış HLA-DR molekül sentezi gösterilmiştir. Aktive T lenfositlerin IFN- γ gibi lenfokinlerle keratinosit HLA-DR ekspresyonunu artırdığı başka çalışmalarda da gösterilmiştir (24, 126).

İmmünohistokimyasal çalışmalarda infiltrattaki tüm hücrelerin CD3 T hücreleri olduğu bulunmuştur (9). Monoklonal antikörlerin kullanılması ile de epidermisdeki T lenfositlerin asıl olarak CD8 lenfositler olduğu anlaşılmıştır. Psoriasisdeki dermal infiltrattaki hücreler ise

CD4 lenfositlerdir (13, 25, 75). İnfiltrattaki tüm T lenfositlerin %75'i CD4, %25'i ise CD8'dir (24).

Hem CD4 hem de CD8 lenfositlerde, sürekli aktif olduklarını gösterir şekilde, IL-2 reseptör ve HLA-DR yüzey ekspresyonlarında artış saptanmıştır. Psoriasis plaklarındaki sitokinler değerlendirildiğinde hakim olan sitokin profilinin CD4 tipi olduğu tespit edilmiştir. Bu esas olarak infiltrattaki CD4 hücrelerin antijenlerle etkileştiği ve patogeneze daha önemli rol oynadıklarını düşündürmektedir (9, 13, 24, 75, 95). Bunu destekleyen bir bulgu, CD4 tipi sitokinler olan IL-2 ve IFN- γ 'nın psoriasis alevlendirmesi, CD8 sitokini olan IL-10'nun da iyileştirmesidir. CD8 sitokinlerinin CD4 inflamasyonları üzerine baskılayıcı etkisi bu iyileşmede etkili olmaktadır (89).

Hastalık patogenezinde T lenfositlerin saptanmasından sonra uzun yıllar boyunca bu hücrelerin psoriasis gelişimindeki rollerini açıklayacak kesin kanıtlara ulaşılamamıştır. T lenfositlerin hastalık patogenezinde etkili olduğunu düşündüren bulgular şöyle sıralanabilir:

- 1- Lezyonlu deride plak gelişimi sırasında immünohistokimyasal olarak erken dönemde T lenfosit infiltratının saptanması ve derinin bazı alanlarında dermal endotelin aktive olarak lenfositlerin tutulan deri alanına toplanmasını kolaylaştıran ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule-1) ve E selektin gibi hücresele adezyon moleküllerini eksprese etmesi (9).
- 2- Psoriasisın siklosporin, PUVA, takrolimus gibi T lenfositlere baskılayıcı etkisi bulunan tedavilere hızlı yanıt vermesi (9, 95).
- 3- Şiddetli psoriasisli bir olgunun, allojenik kemik iliği transplantasyonu sonrası hızla düzelmesi, yine psoriasisli bir donörün kemik iliği alıcısında psoriasis oluşması (9, 95).
- 4- Psoriasisın T lenfosit ilişkili immün yanıtlar için gerekli olan hücre yüzey proteinleri olan bazı HLA grupları ile ilişkili olması (9, 75, 95).
- 5- IFN- γ enjeksiyonları ve HIV (İnsan İmmünyetmezlik Virüsü) enfeksiyonlarının hastalık seyrinde ataklara neden olması veya prognozu kötüleştirilmesi (75).

Bu saptamaların hiçbirisi keratinositlerin olası rollerini dışlayamazken, psoriasis tedavisinde DAB₃₈₉ IL-2'nin denenmesi ve etkili olması, aranan kesin kanıt sağlamıştır. DAB₃₈₉ IL-2 güçlü bir sellüler toksin içeren ve sadece fonksiyonel IL-2 reseptörü içeren hücrelere toksik etki gösteren füzyon proteinidir. Keratinositlere etkisi yoktur. Psoriasis tedavisinde kullanıldığında tüm patolojik bulguları (epidermal hiperproliferasyon,

anjyogenez, nötrofil girişi) sadece aktive T lenfositleri inhibe ederek ortadan kaldırılabilmektedir.

Psoriasis patogeneğinde T lenfositlerin rolleri kesinleştirildikten sonra, pek çok araştırmacı psoriasis plağının gelişim aşamalarında olası immünolojik mekanizmaların gelişim basamaklarını ve kontrol noktalarını tanımlamıştır. T lenfosit aracılı bu immünolojik modelde başrollerde LH'ler, CD8 ve CD4 lenfositler ve bu hücrelerin ürettikleri veya etkilediği sitokinler yer aldı. Keratinositlerin bu modeldeki yeri karmaşık immün olayların son aşamasında etkilenen hücre olarak sınırlandırıldı (75).

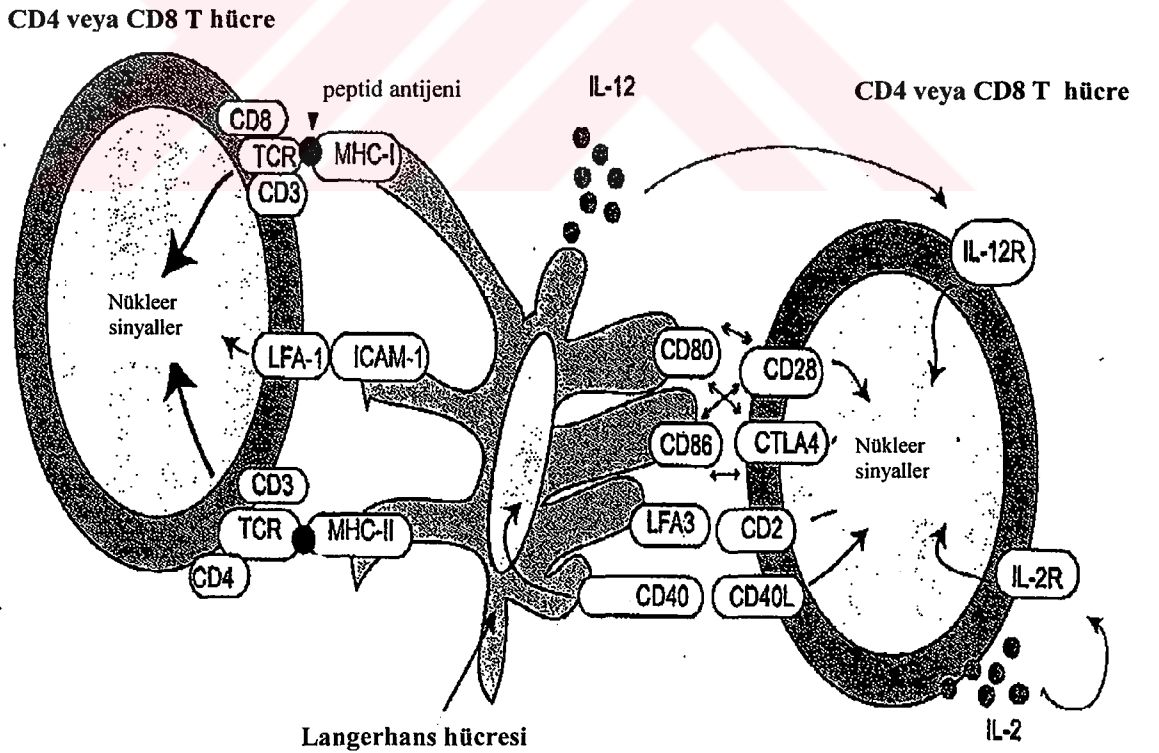
İmmünolojik modele göre; LH'ler antijenle karşılaşmadan önce istirahat halinde epidermis ve dermiste bulunurlar. Epidermal LH'leri antijeni bağladıktan sonra olgunlaşarak hücre yüzeylerinde CD80, CD86, CD40, LFA-3 (Lymphocyte Functional Antigen-3) ve ICAM-1 ekspresyonu yaparlar. Aktive olan bu LH'ler lenfatikler yoluyla deriyi drene eden lenf nodlarına taşınırlar. Antijen taşıyan LH'ler lenf nodlarına ulaştıklarında buradaki T lenfositler APC (Antigen Presenting Cell) üzerindeki MHC klas 1 veya 2 moleküllerine bağlı olan antijeni tanıyarak aktive olurlar. Burada aktive olan T hücre, bellek T lenfositine dönüşür ve yüzeyinde CLA (Cutaneous Lymphocyte-Associated Antigen) belirir, bu antijen aktive olmuş T lenfositleri deriye yönlendiren bir antijendir. Normal immün yanıt seyrinde deriye gelen aktif T lenfositler antijenin elimine olmasını sağlarlar. Psoriasisde bu gerçekleşemez ve hastalığın gelişimine neden olan T hücre yanıtındaki bozukluklar bu aşamadan itibaren başlar (75, 95).

Psoriasis plaklarında, bazı alanlarda immün yanıt lokal olarak düzenlenir. Epidermis ve dermiste çok miktarda LH olduğu bilinmekte, psoriasisdeki kronik T hücre uyarımından bu LH'lerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Psoriasis plak lezyonlarındaki T hücreleri, LH'ler, damar yapılarının bir arada olduğu alan; lenf nodlarındaki T-bağımlı zona benzetilmiş ve "periferik lenfoid doku" denilmiştir. Psoriasis plaklarının lenfoid doku benzeri işlevini destekleyen bir başka bulgu ise sadece lenf nodlarında bulunan CD11c+ APC'lerin psoriatik plakda çok yoğun bir şekilde bulunmasıdır (75).

T hücrelerinin APC ile aktive edilmesi çok basamaklı bir olaydır. Hem TCR (T Cell Receptor = T hücre reseptörü) hem de diğer hücre yüzey adezyon molekülleri arasında etkileşimler sonucu olur. T hücrelerinin aktivasyonu sırasında önce antijenin hangi MHC molekülüne bağlı olduğu değerlendirilir. Genel olarak MHC klas 1 intrasellüler antijenleri,

klas 2 ise ekstrasellüler antijenleri bağlar. TCR, CD4 hücrede CD3'e, CD8 hücrede CD3/CD4 kompleksine bağlanır. Aynı esnada lenfositlerin LFA'sı ile LH'nin ICAM-1'i arasında da etkileşim olur. Bu birleşmeleri takiben T hücreleri içerisine birçok biyokimyasal sinyal iletilerek protein fosforilasyonu, kalsiyum girişi, kalsinörin aktivasyonu ve transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu sağlanır ve bunun gibi bir dizi olay sonrasında lenfosit aktivasyonu ile ilişkili IL-2 ve IL-2 reseptörünün α subüniti (CD25) gibi moleküllerin sentezi ve yüzey ekspresyonu olur. Sonraki aşamada, T lenfositlerin CD28 yüzey molekülleri, LH'nin CD86 ve CD80 moleküllerini bağlar, bu bağlanma da T hücrelerinden IL-2, IFN- γ , GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor) ve TNF- α salınımını sağlar (75, 95).

T lenfositler ile LH arasındaki diğer reseptör etkileşimleri de ICAM-1/LFA-3, LFA-3/CD2 ve CD40/CD40L arasında gerçekleşir. T lenfositlerin diferansiyasyon uyarılarını LH'nin IL-12 sitokini, proliferasyon uyarılarını ise T lenfositlerin IL-2 sitokini düzenler. Bütün bu uyarıların son aşamasında psoriatik bölge lezyonunda tip 1 sitokin profili oluşmuş olur (9, 13). LH ile T lenfositlerin reseptör düzeyindeki etkileşimleri Şekil 1'de özetlenmiştir (75).

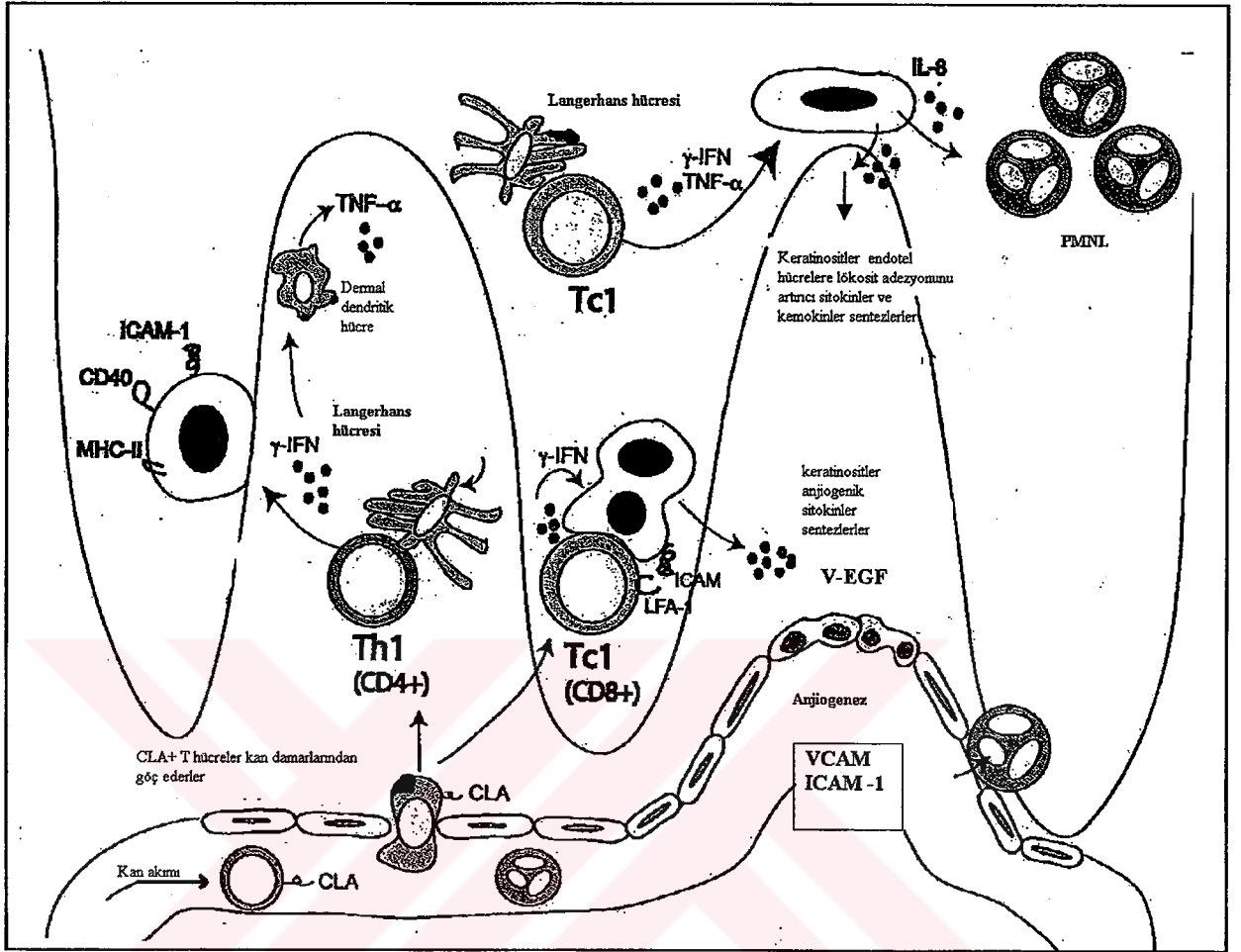


Şekil 1: LH'ler ve T lenfositlerin reseptör düzeyinde etkileşimleri.

Psoriatik epidermiste CD8 hücreler, dermiste CD4 hücreler bulunur ve her iki hücre de asıl olarak CD4 tipi sitokinleri salgılar. Psoriasis plaklarındaki bu sitokin dağılımının nedeni bilinmemektedir, ancak deriyi drene eden lenf nodlarında IL-2, mukozaları drene eden lenf nodlarında tip 2 sitokin olan IL-4'ün tespiti bu konuya değişik bir bakış açısı getirmiştir. Psoriasis lezyonlarındaki LH'lerin ürünü olan IL-12'nin, tip 1 sitokin profilinin seçiminde etkili olduğu düşünülmektedir (75).

Aktive olan T lenfositlerinin deriye geçiş mekanizmaları ise kısaca şöyle özetlenebilir: Aktif T hücresi yüzeyindeki CLA vasıtasıyla deri damarlarının endotelinde normalde çok az bulunan ancak kutanöz inflamasyon varlığında artan E selektin ve P selektine bağlanır. T lenfositler dermiste bulunan diğer hücrelerin kemokinlerinden faydalanmak için endotel üzerinde çok yavaş bir biçimde kaymaya başlarlar, bu kemokinler T lenfositlerin yüzey moleküllerini etkilerler. T lenfositin LFA-1 ve VLA-4 (Very Late Antigen-4) molekülü ile endotelin ICAM-1 ve VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) arasında etkileşim olur. T lenfositler dermise geçmek için, IFN- γ ve TNF- α salgılayarak dermiste bulunan hücrelerin kemokin üretimini uyarırlar. Bu iki lenfokin, T hücresi dermise birikmeye başladığı dönemlerde diğer hücreleri uyarmaya devam eder. Keratinositler bu sitokinlerin etkisi ile yüzeylerinde ICAM-1, CD40 ve MHC klas 2 molekülleri eksprese etmeye başlarlar. Böylece lenfositler yüzeylerindeki LFA-1 ile keratinosit ICAM-1'ne bağlanmak üzere epidermise geçerler (9, 24, 75).

T lenfositler epidermise ulaştıkları andan itibaren de keratinosit proliferasyonunu uyarmaya başlarlar. İntraepidermal lenfositlerin IL-6 ve IL-1 gibi sitokinleri, keratinositler için büyümeyi uyarıcı etkidedir. Keratinosit hiperproliferasyonu mononükleer hücreler ve keratinositler tarafından üretilen sitokinler ile düzenlenmektedir (22, 28, 95, 96, 101, 106, 125). T lenfositlerin dermise geçiş mekanizmaları ve LH ile keratinositlerle etkileşimi Şekil 2'de özetlenmiştir (75).



Şekil 2: T lenfositlerin kan akımı ile dermise geçerek keratinositler ve LH'ler ile etkileşimleri.

T lenfosit orijinli bir lenfokin olan IFN- γ 'nın, keratinosit proliferasyonunu uyarıcı etkileri bilinmektedir. IFN- γ intradermal verildiğinde hiperkeratozu, parakeratozu ve epidermise lenfosit birikimini uyarır. Psoriasis öyküsü olan hastada IFN- γ subkutan enjeksiyonu ile enjeksiyon yerinde psoriasis benzeri lezyonlar gelişmesi de psoriasis patogenezindeki immünolojik modeli destekler (9, 75, 95, 106).

Keratinosit proliferasyonunu açıklamaya yönelik bir diğer görüş ise; dermisten epidermise doğru hareket eden lenfositlerin, bazal membrandan geçmeleri sırasında, bazal tabaka keratinositleri arasındaki desmozomların bir kısmı zedelendiği ve psoriasisdeki epidermal hiperproliferasyonun da yara iyileşmesinde olduğu gibi bir çeşit onarım yanıtı olduğu şeklindedir (75).

Psoriasis plaklarında nötrofil sayıları artmıştır. Psoriasisde arttığı bilinen sitokinler içerisinde nötrofil kemotaksisini kuvvetli bir biçimde uyarıcı IL-8'in varlığı, bu artışı açıklamaya yeterli gibi görünmektedir (75). Nötrofiller hastalığın özellikle aktif dönemlerinde artmışlardır, epidermiste nötrofil birikimi ICAM-1'in fazla olduğu alanlarda olmaktadır (24).

Psoriasis plaklarında bir diğer göze çarpan nokta vasküler yapıdaki artıştır. Aktif T lenfositlerinin VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) salgıları ve büyük olasılıkla da plakta bulunan diğer sitokinler, anjiogenezi uyarıcı etkide bulunmaktadır (67, 75, 106).

Psoriasis lezyonlarının neden simetrik dağıldığı, anestezi bölgelerinde neden psoriasis lezyonunun gerilediği ve psoriatik alanlarda nöropeptidlerin neden arttığı, bu immünolojik hipotezin yorum getiremediği bazı noktalardır (45).

İmmünolojik mekanizmanın yanıt bulamadığı bir diğer soru da, psoriasisde immünolojik mekanizmaları tetikleyen antijenin ne olduğudur. Çalışmalarda retrovirüsler, streptokokal süperantijenler, human papilloma virüs gibi endojen ve ekzojen antijenler suçlanmıştır (67). Bu çalışmalarda iki şekilde streptokok enfeksiyonları T hücre aktivasyonuna neden olmaktadır. Streptokokal süperantijenler asıl olarak T hücre reseptörü ile etkileşir ve uyarılan T hücreler seçici olarak sadece deride CLA-1 reseptörünü ekspres ederler. Nedeni anlaşılamayan bu durum, sistemik streptokok enfeksiyonu sonrası hastalığın deride sınırlı kalmasına neden olur. İkinci mekanizma ise, streptokokal M6 proteini ile hiperproliferasyon keratini arasında, Keratin 14 sekans homolojisi bulunması esasına dayanır. Bu homoloji nedeni ile tüm psoriasis olgularında asıl olarak M proteinine karşı geliştirilen T hücreli yanıtın ($V\beta$), daha sonra çapraz reaksiyonla epidermal keratinlere yöneltildiği iddia edilmiştir. Ancak tüm plak ve guttat psoriasisli olgularda $V\beta$ T hücreleri saptanamamıştır (9, 24, 67, 95, 96).

Histopatolojik olarak akantoz, parakeratoz, anjiogenez, nötrofilik mikroapseler ve lenfositik infiltrat gibi klasik bulgulara ilaveten, yeni yayınlarda kutanöz sinirlerin hiperproliferasyonu da psoriasis lezyonlarının tipik bulguları arasında tanımlanmaktadır. Psoriasis plaklarında NGF (Nerve Growth Factor) seviyelerinde artış, substans P, vazoaaktif intestinal peptid ve kalsitonin gen ilişkili peptid seviyelerinde artış, bu nöroimmünolojik modeli destekleyen bulgular kabul edilerek, psoriasisde immünolojik mekanizmaları tetikleyen antijenin bilinmediği, NGF'nin proinflamatuvar etkilerinin yanısıra keratinosit

proliferasyonu ve lenfosit aktivasyonu yeteneği ile psoriasis başlatan sitokin olabileceği öne sürülmüştür (45).

Psoriatik bir lezyonun gelişmesi ve devamlılığının sağlanmasında sinyaller ve sinyal ileti sistemleri rol oynamaktadır. Fosfolipaz C/Fosfokinaz C sinyal ileti sistemi, hücrelerin dış uyarılara cevabını kontrol eder ve insan epidermisinde keratinosit büyüme ve proliferasyonunda önemli rol oynar. Psoriasisde fosfolipaz C aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (47, 106, 125). İnflamatuar olaylarda etkili oldukları bilinen araşidonik asitler, nötrofil kemoreaktan sitokinler ve PAF (Platelet Aktive edici Faktör) seviyeleri psoriatik plaklarda artmaktadır (22, 24, 95, 101, 106, 125).

Psoriatik epidermisdeki keratinositler farklı özelliktedir. İnvolukrinin prematür ekspresyonu, keratin 6-16-17'nin anormal ekspresyonu ve proliferatif hücrelerin artmış popülasyonu, psoriatik plaktaki asıl değişiklikleri oluşturmaktadır. Epidermal hücre döngüsünde kısalma bulunur (24). Normal epidermis ve psoriatik epidermis arasında diferansiasyon bakımından farklılıklar bulunmaktadır. İmmünohistokimyasal olarak normal deride stratum spinosum ve üst epidermisde salgılanan involukrin, psoriatik epidermisde suprabazal kısımda salgılanmaya başlamaktadır. Keratin 1 ve 10 suprabazal kısımda sentezlenirken, psoriasisde bunların yerini keratin 6 ve 16 almaktadır (13, 24, 116).

Sonuç olarak psoriasis genetik olarak yatkın kişilerde, dolaşımdaki T lenfositleri aktive etme yeteneğindeki bir uyarın varlığında lenfositlerin dermise ve epidermise girmeleri ile başlayan ve lenfosit salgularından etkilenen keratinosit ve LH'lerin etkileşimleri sonucu açığa çıkan inflammatuar sitokinler sonucu gelişen kronik inflammatuar bir hastalıktır (67, 75, 106).

TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

Stabil psoriasisli hastaların %25'inde (26) ve aktif psoriasislilerin %74'ünde derinin yanık, aşı, insizyon gibi fiziksel travmalara maruz kalan yerlerinde yeni lezyonlar gelişmektedir (88, 121). Hastalığın aktif dönemlerinde daha sık görülen ve Köbner fenomeni olarak bilinen bu durum, epidermis hasarı ve yenilenmesiyle ilişkilidir ve epidermisin de etkilendiği durumlarda gelişebilmektedir (16, 88). Genel olarak deri lezyonları travmayı izleyen 10-20 gün içerisinde gelişirlerse de, 3 gün gibi kısa ve 2 yıl gibi uzun bir sürede de

ortaya çıkabileceği bilinmektedir (88). Köbner fenomeni erken yaşta başlayan psoriasisde daha sık izlenmektedir (25).

Psoriasis tetikleyen faktörler endojen ya da ekzojen kaynaklı olabilir:

Ekzojen faktörler: Radyasyon, dermabrazyon ve diğer cerrahi uygulamalar; dövme, aşı, yanık gibi fiziksel travmalar; kimyasal yanık, toksik maddelere maruziyet gibi kimyasal faktörler; varisella zoster virus enfeksiyonları ve allerjik kontak dermatit ve pitriazis rozea gibi deri hastalıkları yer almaktadır (16). Bazı hastalarda lezyonların yazın gerilemesi ve kışın artmasından da anlaşılacağı üzere UV ışınları genellikle psoriasis tedavi edici özellik taşır, ancak bazen kliniği şiddetlendirici etkisi de görülmektedir. Özellikle kuvvetli yapay UV kaynaklarıyla ortaya çıkan yanıklardaki tabloya “fotosensitif psoriasis” adı verilmektedir. Yapılan çalışmalarda psoriasis olgularında fotosensitivitenin %5 oranında olduğu bildirilmiştir (111).

Endojen faktörler:

a-Enfeksiyonlar: Genç erişkin dönemde psoriasis başlayan olgularda sıklıkla geçirilmiş streptokokal boğaz enfeksiyonu öyküsü bulunmaktadır. Hastalığın klinik fenotipi sıklıkla guttat psoriasisdir. Psoriasis seyri de streptokokal faranjit ile tetiklenen ataklar izlenebilir (16). En sık izole edilen suş *Streptococcus pyogenes*'dir (25, 111).

HIV/AIDS psoriasisin başlamasına ya da kliniğinin şiddetlenmesine neden olabilir. HIV/AIDS'li olguların yaklaşık %5'inde psoriasis bulunur. Bunların yaklaşık 2/3'ünde hastalık HIV/AIDS sonrasında başlamıştır; lezyonlar atipiktir ve psoriatik artrit eşlik etmektedir. Bu hastalarda psoriasisin sıklıkla hücrel immünitenin bozulduğu geç dönemlerde ortaya çıkması, psoriasis patogenezinde T lenfositlerinin rolünü desteklemektedir (16). AIDS ilişkili psoriasis tedaviye daha dirençli olmaktadır (111).

b-İlaçlar: Bazı ilaçlar psoriasis başlatabilir, mevcut psoriasis alevlendirebilir veya tedaviye dirençliliğe neden olabilirler. En çok suçlanan ilaçlar; lityum, antimalaryaller, beta adrenerjik antagonistler, indometazin, östrojen, klonidin ve digoksidir. Oral kortikosteroidlerin aniden kesilmesi de aynı etkilere neden olabilmektedir. Psoriasisin ilaçlarla şiddetlenmesi idiosenkrotik bir yanıt olup, her hastada oluşmayabilir (1, 111).

c-Hormonal faktörler: Psoriasis insidansının ergenlik döneminde ve menapozda artması, jeneralize püstüler psoriasisin gebelik döneminde ve yüksek doz östrojen tedavisi ile

tetiklenebilmesi hormonal faktörlerin psoriasis seyrine etkili olabileceğini düşündürmektedir (111), ancak kural olmamakla birlikte gebelik döneminde psoriasis düzelmeye ve remisyonda kalmaya meyilli olmaktadır (16).

d-Diyet ve metabolik bozukluklar: Hipokalsemi ve diyaliz tedavisi psoriasis atağını tetikleyebilir. Aşırı alkol kullanımı da psoriasis kliniğini şiddetlendirebilir (16, 111).

e-Stres: Psoriatik deride nöral peptidler ve reseptörlerinin artması şiddetli stresin psoriasis alevlendirebileceği görüşünü desteklemektedir (16, 111). Psoriasisli olgularda strese bağlı şiddetlenme %30-40 oranda görülürken, çocuklarda bu oran %90'lara kadar çıkmaktadır (25).

HİSTOPATOLOJİ

Klinik bulgular şu histopatolojik değişiklikler sonucu görülür (26):

- 1-Keratinositlerin artmış çoğalması ve akantoz ile epidermal kitlenin artması sonucu deri kalınlaşır,
- 2-Keratinositlerin gecikmiş matürasyonu ve parakeratozu sonucu gümüş renkli kepekler gelişir,
- 3-Vasküler proliferasyon ve kapiller dilatasyon nedeni ile artmış vasküler yapı sonucu lezyonlar eritemli bir hal alır.

Psoriasis en erken klinik bulgusu olarak toplu iğne başı büyüklüğündeki maküller incelenecek olursa, üst dermiste bir iki papilla ile sınırlı bir alanda belirgin ödem ve hücre infiltratı izlenir. Takiben üstteki epidermiste spongiöz ve fokal olarak granüler tabaka kaybı ve üst dermis venüllerinde dilatasyon ve çevreleyen mononükleer hücre infiltratı izlenir. Psoriasis histopatolojisindeki ilk değişiklikler papiller dermiste başlar. Ultrastrüktürel çalışmalarda epidermal değişikliklerden hemen önce mast hücre degranülasyonu, endotel hücre aktivasyonu ve makrofaj göçü gibi değişiklikler tespit edilmiştir (25).

Psoriasis tam gelişmiş lezyonlarında genişleyen plakların sınırlarındaki histolojik görünüm şu bulgularla karakterizedir:

- 1- Retelerde düzenli uzama ve alt uçlarında kalınlaşma şeklindeki akantoz
- 2- Suprapapiller epidermiste incelmeye
- 3- Epidermis üst tabakasında solukluk

- 4- Granüler tabakanın kaybolması veya incilmesi
- 5- Belirgin parakeratoz
- 6- Munro mikroapselerinin varlığı
- 7- Dermal papillada ödem ve uzama
- 8- Dilate ve kıvrıntılı kapillerler

Bu özellikler içerisinde sadece Kogoj'un spongiform püstülü ve Munro mikroapseleri psoriasis için tanısal değer taşımaktadır (116).

Kogoj'un küçük spongiform püstülü, parakeratoz tabakasının hemen altında yerleşen epidermal hücrelerin, nötrofiller ile infiltrasyonu sonucu gelişir ve stratum spinosumun en üst bölümünde yerleşir. Munro mikroapseleri ise papiller kapillerlerden suprapapiller epidermise geçeden nötrofiller tarafından oluşturulur ve boynuzsu tabakanın parakeratotik alanlarında gözlenirler (116).

Üst dermis ve papillada nispeten hafif inflamatuvar infiltrat mevcuttur. Bu infiltratta nötrofillerin de bulunduğu erken lezyonlar dışında hakim olan hücreler lenfositlerdir (116). İnflamatuvar infiltrat, psoriasis tipi ve lezyonun yaşı ile değişebilmektedir (24, 95, 106). Püstüler ve guttat psoriasisde inflamatuvar bulgular plak tipden daha belirgindir (24, 95).

LABORATUVAR BULGULARI

Psoriasisin kendine özgü laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Hafif anemi, ürik asitte artış, negatif nitrojen dengesi, sedimentasyon hızında artış, alfa-2 makroglobulinlerde artış, immünglobulin A düzeyinde artış, immün kompleks miktarında artış şeklinde olabilen laboratuvar bulguları jeneralize püstüler psoriasis ve psoriatik eritroderma dışındaki durumlarda bulunmayabilir (7, 25).

AYIRICI TANI

Psoriasis tanısında genellikle klinik yeterli olur. Ancak guttat psoriasis, püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasis gibi durumlarda tanı oldukça zor olmaktadır. Kronik plak tip psoriasisin; nummuler ekzema, tinea corporis, pitriazis rubra pilaris ve hipertrofik liken planusla, guttat psoriasisin; pitriazis rozea, pitriazis likenoides et varioliformis akuta, sifilizin psoriasiform lezyonları ve liken planusla, eritrodermik psoriasisin; atopik dermatit, jeneralize

kontakt dermatit, Sezary sendromu ve ilaç erupsiyonuyla, invers psoriasisin; intertrigo, Darier hastalığı, seboreik dermatit, eritrazma ve tinea inguinalisle, palmoplantar psoriasisin; kontakt dermatit, dermatofit enfeksiyonları, keratodermiler ve sifiliz ikinci dönem papuloskuamöz lezyonlarıyla, saçlı deri psoriasisinin; seboreik dermatit, tinea kapitis süperfisyalis, nörodermatit ve sifiliz ikinci dönem lezyonlarıyla, tırnak psoriasisinin; tinea unguium ve travmatik diskerozla ayırıcı tanısı yapılmalıdır (25, 121).

TEDAVİ

Psoriasis vulgaris mortalitesi olmayan ancak emosyonel, psikişik morbiditesi olabilen bir hastalıktır. Bugün için psoriasisde kullanılan tüm tedaviler hastalığın klinik bulgularını ortadan kaldırmada, ancak kısa ya da uzun bir süre sonra gelişen mutlak bir relapsı engelleyememektedir. Hastalığın fizyopatolojisi konusundaki tüm gelişmelere rağmen mevcut tedavilerin hiçbirisi hastalığı ortadan kaldırma konusunda yeterli başarıya ulaşmamaktadır. Tedavi amaçlı uygulamaların hemen hepsi ampirik nitelikte olmaktadır. Bu nedenle psoriasis konusundaki halen en büyük sorun, hastalığın tanısı ya da ayırıcı tanısı değil, tedavisi olmaktadır (16).

Profilaksi: Psoriasis hastalarında gerçek anlamda bir profilaksi mümkün olmamaktadır. Genetik danışmanlık ise hasta sayısının fazlalığı ve genetik danışman sayısının azlığı nedeni ile hastalara yardımcı olmaktan uzaktır. Psoriasisli hastalar arasındaki evlilik, çocuklarında psoriasis gelişme riskini artıracığından bundan kaçınılabilir. Bugün için psoriasisli hastalara profilaksi anlamında yardımcı olabileceğimiz tek nokta, travma, stres ve streptokokal enfeksiyonlar gibi tetikleyici faktörlerden kaçınmak konusunda bilgilendirmekle sınırlı gibi görünmektedir (16).

Psoriasis tedavileri epidermal turnoverı azaltmak, anormal diferansiasyonu düzeltmek, inflamasyonu inhibe etmek ve kompleks immün mekanizmaları düzenlemek amacı taşır (16). Psoriasisde tedavi seçiminde, hastalığın şiddeti ve tutulum yaygınlığı, semptomların süresi ve uygulanan son tedaviye cevap değerlendirilerek karar verilmeli ve genel olarak topikal tedavi ilk sırada, fototerapi ikinci sırada, oral tedaviler de son sırada olmalıdır. Yeni oluşmuş lezyonların tedaviye daha duyarlı, kronik olguların da dirençli olabileceği tedavi seçiminde dikkate alınmalıdır (81, 121).

A. TOPİKAL TEDAVİLER

Psoriasisli olguların %70'inde hastalık, topikal tedavilerle kontrol altına alınabilmektedir (3). Çoğu olguda tutulum, vücut alanının %5'inden daha azdır. Topikal tedavilerin kullanımı vücut alanının %20'sinden az olduğu durumlarla sınırlıdır (81, 99). Psoriasisin topikal tedavisi hasta ve ajan seçimi uygunsa, güvenilir ve hızlı bir tedavi şeklidir. Topikal tedavide kronik ve stabil olgularda daha agresif, atak döneminde daha hafif tedaviler seçmekte fayda vardır. Topikal tedaviler arasında nemlendiriciler, keratolitikler, katran, kömür, kalsipotriol, topikal steroidler ve retinoidler yer alır (16).

1-Nemlendiriciler: Psoriasisli hastaların düzenli olarak nemlendirici bir ürün kullanması teşvik edilmelidir. Nemlendiriciler deriden su kaybını engelleyerek oklüzyon olanağı ve stratum korneumunun rehidratasyonunu sağlayarak diğer topikal tedavilerin penetrasyonunda artış sağlarlar. Krem ve pomad bazında olanlar daha çok tercih edilmektedir (128). Tek başına kullanıldığı durumlarda bile nemlendiricilerin psoriatik plaklarda tedavi edici olabildiği bildirilmektedir (81).

2-Keratolitikler: Topikal psoriasis tedavisinde ilk basamağı, uygulanan ilaçların derinin metabolik olarak aktif seviyelerine inmelerini engelleyen kepeklerin kaldırılması oluşturmaktadır. Üre, laktik asit ve salisilik asit bu amaçla kullanılabilir. Keratolitik etkisi en güçlü olan salisilik asit, psoriasisde keratolitik amaçlı olarak %3-6'luk konsantrasyonlarda kullanılır. %2-10'luk konsantrasyonda salisilik asit beraberinde kullanılan steroidin penetrasyonunu artırır. Salisilizm geliştirme riskinden dolayı çocuklarda ve deri bütünlüğünün bozulduğu ya da geniş deri alanlarının tutulduğu durumlarda kullanılmamalıdır (16, 46, 81, 128).

3-Katran: Psoriasis tedavisinde epidermal hiperproliferasyonu ve inflamasyonu azaltıcı etkisi ile uzun yıllar kullanılmıştır. İçerisinde 10 binden fazla kimyasal komponent bulunduğu için bu etkilerini hangi mekanizmalarla yaptığı tam olarak bilinmemektedir. Ucuz olması ve geniş alanlara uygulanabilmesi gibi avantajları, karsinojenik potansiyelleri nedeni ile önemini yitirmiştir (16, 81, 99, 123). Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda karsinojen etkileri tespit edildiği için, günümüzde kullanımı saçlı deri psoriasisinde ve şampuan

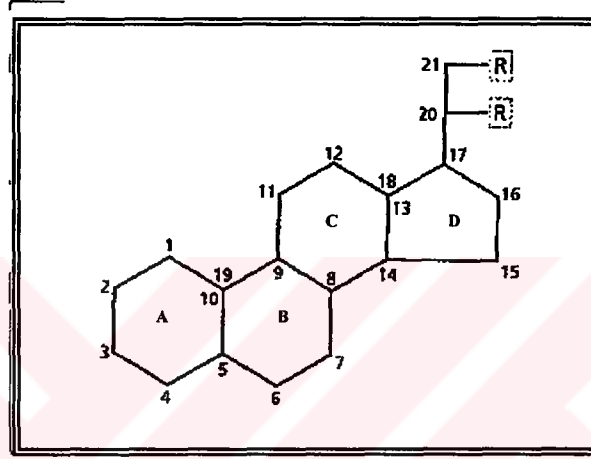
şeklindeki kullanımı ile sınırlı kalmıştır (46). Folikülit ve kontak dermatit yapabilir. UVB ile birlikte kullanıldığında olguların %90'nda 8 ay, %75'inde 1 yıl ve daha uzun süreli remisyon sağlayabilmektedir (125) .

4-Ditranol (1, 8-dihidroksi-9 antrone): 80 yılı aşkın bir süredir psoriasis tedavisinde yer almaktadır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, antiproliferatif ve diferansiasyonu düzenleyici etkileri bulunmaktadır (46, 125). Antralin dozlarının kademeli olarak artırılarak, 5-30dk arasında uygulandığı tedavi şekilleri vardır. Kısa süreli uygulamaları daha uygun olmaktadır. Tedavi sonrası remisyon süreleri uzundur. Saç, tırnak, deri ve giysileri boyar. Normal deri için iritan olabilir, bu nedenle ilaç sadece lezyona uygulanmalı, normal deri ve mukozalara temas olmamalıdır. Perilezyonel irritasyon gelişmemesi için sıklıkla çevresi çinko oksitle korunarak uygulanır (81, 99, 123, 128). Pek çok hasta halen bu tedaviden fayda görse de, irritasyon yapması nedeni ile ilaç yerini yeni antipsoriatiklere bırakmıştır (46). Deri ve giysilerin boyamasını engellemek için, sadece vücut ısısına ulaşınca ilacı salan özel bir taşıyıcı içinde hazırlanan bir formu geliştirilmiştir (128).

5-Topikal retinoidler: Son yıllarda psoriasis tedavisinde topikal retinoidler kullanılmaya başlanmıştır. Bunlardan ilki olan tazaroten psoriasisde % 0.05-0.1'lik formlarıyla kullanılmış ve etkili bulunmuştur. İlacın tedavi başarısının yüksek olması dışında bir diğer avantajı uzun süreli düzelme ve idame tedavi sağlayabilmesidir (46, 72, 128). Kalsipotriolden farklı olarak yüz için de kullanılabilir (46). Çalışmalarda orta güçlü steroidler kadar etkili ve remisyon süresi bakımından daha üstün oldukları belirtilmektedir (128). Kullanımını sınırlayan en önemli yan etkisi % 30 oranda görülen lokal deri irritasyonudur. Kullanıldığı bölgede kaşıntı yapabilir. İlaç teratojeniktir, bu nedenle gebelik ve laktasyon dönemlerinde kullanımı kontrendikedir. Diğer bir dezavantajı pahalı olmasıdır (46, 128).

6-Topikal Kortikosteroidler: 1952 yılında Sulzberg ve Witten topikal kullanılan ilk kortikosteroid (KS) olan hidrokortizonu tanımlamıştır (105). Sonraki yıllarda topikal KS'lerin inflamatuvar dermatozlarda etkili olduğu tespiti, dermatolojik tedaviler arasında geniş bir kullanım alanı bulmalarını sağlamıştır. Günümüzde psoriasisin lokal tedavisinde ilk sırayı hemen daima topikal KS'ler almaktadır (81).

Farmakokinetik: KS ana kimyasal yapısı sterolun 21 karbonlu atom halkasından oluşur (Şekil 3) (66). KS aktivitesi ve etkinliği asıl olarak ilk iki karbon atomu arasında ilişki, 21C pozisyonundaki yan zincirin doğal yapısı ve 9- α pozisyonunun florlanması ile belirlenir. Hidrokortizon halojenler içermez, yapısına halojen eklenen KS'in aktivitesi ve beraberinde yan etkilerinde de artış olur. Deriye penetrasyonun artırılması için asetonid, valerat, propiyonat gibi kimyasal gruplar da KS yapısına ilave edilir veya 21C pozisyonuna hidroksil grubu yerleştirilir (66, 105).



Şekil 3: Kortikosteroid molekülünün yapısı.

KS molekülünün etkinliğini belirleyen bir diğer faktör steroidin hazırlandığı taşıyıcı bazdır. Pomadlar daha oklüzif oldukları için stratum corneum hidrasyonunu ve steroidin penetrasyonunu artırmak yoluyla aynı KS molekülünü içeren krem ya da losyonlara göre daha güçlü etki göstermektedir (16, 66, 81, 105). KS'nin moleküler yapısı etkinliğini belirleyen asıl faktör olsa da, kullanılan taşıyıcı orta güçteki bir steroidin daha güçlü grupta olmasına neden olmaktadır (81).

Topikal steroidi taşıyıcıda çözmek için sıklıkla propilen glikol gibi aseton-alkoller kullanılır ve kullanılan miktarları arttıkça KS'nin potensi de artar. Oklüzif örtülerle beraber kullanıldığında KS'nin permeabilitesi 100 kat artmaktadır (81, 105). Üre, salisilik asit gibi keratolitik ajanlar da KS'nin etkinliğini artırmaktadır. Derinin nemli olması, penetrasyonu en az beş kat artırmaktadır (121).

Topikal KS çalışmalarında KS'in moleküler yapısında değişiklik yapılarak, yan etkileri azaltılmış, etkinliği artırılmış steroidlerin üretimi amaçlanmaktadır. Bunlardan biri Metilprednizolon Aseponat (MPA) molekülüdür. Yapılan çalışmalarda MPA'nın hidrokortizondan çok daha güçlü vazokonstriksiyon yaptığı, 100 kat daha güçlü etkide olduğu saptanmıştır. MPA'nın güçlü antiinflamatuvar aktivitesi diflokortolon 21-valeratınki ile karşılaştırılabilir düzeyde yüksektir (69, 70).

MPA ile yine güçlü bir steroid olan mometozan furoatın lokal ve sistemik yan etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda kutanöz atrofi ve telenjektazi geliştirme yeteneği ve serum kortizolünü düşürme etkisi bakımından MPA, mometozan furoattan daha güvenli bulunmuştur (69, 70). Kutanöz atrofi steroidlerin en önemli yan etkileri arasında yer alır. Steroidlerin kollagen sentezi üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda steroid uygulanan deride sadece bir hafta süreyle günde iki kez uygulanan hidrokortizonun prokollagen miktarını %66, MPA'nın %68, mometazon furoatın %72 oranda azalttığı gösterilmiştir. MPA düşük atrofojenik etkisinin yanı sıra diğer yan etkileri bakımından hidrokortizona benzemektedir (69, 70, 112). İlaç sağlam epidermal bariyerden %1'den az oranda emilir, bu nedenle yan etkileri azdır (112).

KS uygulamaları sırasında kullanılan yer, steroidin potansi, lezyonun kuruluk derecesi önemli olmaktadır. Genel olarak akut olan sulantılı tablolarda losyonlar, subakut olan eritemli-ödemli tablolarda krem, kuru ve likenifiye tablolarda ise pomad bazındaki steroidler kullanılır (81, 118, 121).

Etki Mekanizması: Steroidler hedef hücre stoplazmasındaki glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak, nükleusa taşınırlar ve gen transkripsiyonunu artırmak ya da baskılamak yoluyla etkili olurlar (46, 86, 118). Gen transkripsiyonu düzeyinde pek çok sitokin, kemokin ve adezyon molekülü üzerine azaltıcı etkide bulunarak vazokonstriksiyon, antiinflamatuvar, antiproliferatif ve immünsupresif etkileri gelişir (46, 81, 121, 123).

Prostaglandin (PG) sentezinin inhibisyonu, endotel hücrelerin doğrudan stabilizasyonu, histamin ve kininin vazodilatasyon etkilerini baskılamak yoluyla ve katekolaminler üzerine etki ile vazokonstriktif etki ortaya çıkar (121). Vazokonstriktif etki, antiinflamatuvar etkiye paralellik gösterir (53).

Glukokortikosteroidler, hücre nükleusundaki reseptörlere etki sonucu mitoz ve DNA sentezini inhibe ederek, antiproliferatif etki gösterirler (95, 121). Bu etki en belirgin olarak epidermal bazal tabakada gözlenmektedir ve hücre siklusunun G2 fazında inhibisyonla gerçekleşmektedir (53, 95).

Glukokortikosteroidler antiinflamatuvar etkilerini kalsiyumun hücrelere girişini düzenleyerek, lipomodulin ve fosfolipaz A₂ salınımının inhibe ederek ve araşidonik asit metabolitleri gibi inflamatuvar pek çok medyatörün sentezini azaltarak gerçekleştirirler (95).

Mast hücreleri sayılarında ve medyatör salınımında azalma, polimorf nüveli lökositlerin sitokin salınımı ve diğer fonksiyonlarında inhibisyon, dendritik hücre sayılarında ve bu hücrelerin antijen sunma yeteneklerinde azalma, steroidlerin immüsupresif etkilerine aracılık etmektedir (105).

Psoriasisde patolojik değişikliklerin en önemli ikisi keratinosit hiperproliferasyonu ve inflamatuvar infiltrat olarak tanımlanırsa, steroidlerin psoriasis tedavisinde neden vazgeçilemez oldukları anlaşılabilir. Psoriasisde KS'nin güçlü antiproliferatif ve antiinflamatuvar aktiviteleri asıl olarak sitokin sentezini azaltmak yoluyla sağlanır. KS uygulanan plakda keratinositlerin IL-6, IL-8, TNF- α ve IL-1 α sentezi inhibe olur, endotel hücre ve keratinosit adezyon moleküllerinin ekspresyonu azalır, bu şekilde hem direk hem de indirek yoldan nötrofil ve lenfosit birikimi engellenir. Tedavi sonrasında ki-67 gibi proliferasyon antijenleri ve EGF reseptörlerinde büyük oranda azalma olurken, LFA-1+ dendritik hücrelerin etkilenmediği görülür. Bazı yayınlarda, T hücre aktivasyonunda rol oynayan bu hücrelerin, tedaviden hemen sonra gelişen relaplardan sorumlu oldukları belirtilmektedir (71).

Etkinlik Güçleri: Topikal KS'ler vazokonstriksiyon yeteneklerine göre sınıflanırlar. Alman ekolüne göre steroidler zayıf etkiliden güçlü etkiliye doğru klas 1 ve 4 arasında, Amerikan ekolüne göre ise güçlü etkiliden zayıf etkiliye doğru klas 1-7 arasında sınıflanırlar (16). Sınıflamalarda KS yerini esas olarak KS molekülünün kendisi belirlemekle beraber, steroidler hazırlandıkları taşıyıcıyla ilişkili olarak farklı gruplarda yer alabilmektedir. Pratikte en çok kullanılan sınıflama, etkinlik derecesini 4 grup altında sınıflayandır ve Tablo 1'de gösterilmiştir (53, 82, 87, 100).

Jenerik İsim

Grup 1. Zayıf etkili

Hidrokortizon asetat %0.05 krem, pomad

Hidrokortizon asetat %0.01 krem, pomad

Prednizolon %0.125 krem, pomad, losyon

Grup 2. Orta etkili

Betametazon valerat %0.01 krem, pomad, losyon, saç losyonu

Klobetazol bütirat %0.05 krem, pomad

Triamsinolon Asetonid %0.01 krem, pomad

Hidrokortizon bütirat %0.01 krem, pomad, yağlı krem, losyon

Mometazon furoat %0.01 krem, pomad, losyon

Beklometazon dipropionat %0.025 krem, pomad, losyon

Beklometazon dipropionat %0.05 krem

Diflukortolon valerat %0.01 krem, pomad

Grup 3. Güçlü etkili

Diflukortolon valerat %0.03 pomad

Metilprednizolon aseponat %0.01 krem, pomad, yağlı pomad

Fluosinonid %0.05 pomad

Halsinonid %0.01 pomad

Grup 4. Çok güçlü etkili

Betametazon dipropionat %0.05 krem, pomad

Klobetazol dipropionat %0.05 krem, pomad, saç losyonu

Tablo 1: Topikal kortikosteroidlerin sınıflaması.

Psoriasisde Topikal Steroid Kullanımı: Topikal KS en güvenli olarak psoriasisin izole ya da sınırlı tutulum gösterdiği durumlarda kullanılmaktadır (81, 118).

Steroidlerin etkinlikleri tanımlanan gruplarla ilişkili olup klinik uygulamalara direk antiinflamatuvar etki olarak yansır. Tedavinin farklı evrelerinde farklı gruptan steroidler kullanılmalıdır. Genel olarak çok güçlü etkili steroidlerle akut atakların baskılanması sağlandıktan sonra orta güçtekilerle idame tedaviye geçilir. Kalın ve infiltrate plaklar

varlığında güçlü KS açıktan ya da oklüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Plaklar inceldikten sonra tedaviye daha az güçlü KS ile devam edilmelidir (25, 81, 121).

Psoriasis plağının lokalizasyonu da kullanılacak steroidi seçmemize yardımcı olur. Güçlü etkili steroidler el ve ayak gibi kalın deri alanlarındaki direçli psoriasis lezyonlarında sıklıkla oklüzyon şeklinde kullanılırken, derinin daha ince olduğu yüz, genital bölge ve kıvrım bölgelerinde zayıf etkili steroidler kullanılmalıdır. Florlu KS'lerde emilim fazla olduğundan bu bölgelerde kullanımları önerilmemektedir (46, 53, 81, 118).

Psoriasis tedavisinde topikal steroid kullanımını şu özellikleri sınırlamaktadır (41):

- 1- Devamlı kullanımda etkinlikleri azalmaktadır.
- 2- Tedavi kesilince rebound fenomeni ve ataklar sıklıkla gözlenir.
- 3- Geniş alanlara uygulanımı ile sistemik yan etkileri ortaya çıkar.
- 4- Lokal yan etkileri nedeni ile uzun dönem kullanımları mümkün olmamaktadır.

Tedavinin başlamasından birkaç hafta sonra ilacın etkinliği azalarak tedaviye direnç gelişebilir. Mekanizması tam olarak açıklanamayan bu durum taşıflaksi ile ilişkili olabilir (41, 53). Taşıflaksi tedavi süresince etkinin azalmasına ve tedavi kesince akut atak gelişimine neden olur. Taşıflaksi geliştiğinde tedaviye düşük potensdeki steroidlerle devam edilir veya mevcut tedaviye KS kullanılmayan periyodlar eklenerek devam edilir. KS kullanılmayan bu dönemlerde nemlendiriciler kullanılabilir (46, 118, 121).

Rebound fenomeni hemen daima psoriasisli hastalarda sistemik steroid tedavisi sonrasında gelişir ancak güçlü etkili KS kullanımının aniden kesildiği topikal uygulamalar sonrasında da görülmektedir. Bu durum kombinasyon tedavileri, uzun süreli zayıf etkili KS ile idame tedavi ya da kullanım sıklığı yavaş yavaş seyrekleştirilerek önlenir. Rebound fenomeni, vazokonstriksiyondan sonra vazodilatasyon gelişmesi ve kalıcı olması, inflamasyonda artış, ödem ve püstülasyonla karakterizedir (121).

Tüm vücuda topikal uygulama için bir haftalık KS ihtiyacı yaklaşık 400 gr'dır (81). Güçlü etkili KS'ler için güvenli ilaç miktarı en fazla 40-50 gr/hafta, orta güçteki KS'ler için ise 90-100 gr/hafta'dır (46).

Topikal KS etkinliği için günde iki kez uygulama yeterlidir. Çalışmalar daha sık uygulamanın etkinlikte artış sağlamadığı ancak yan etkilerini artırdığına dikkat çekmektedir.

İlk cevap alındıktan sonra tedaviye daha az etkili bir KS ile kullanım sıklığı azaltılarak devam edilmeli ya da mevcut KS, zayıf etkili bir KS ile dönüşümlü olarak kullanılmalıdır. Çalışmalar, güçlü etkili bir KS'nin iki hafta süreyle günde iki kez uygulandıktan sonra, haftada bir, 12 saat arayla 3 ardışık uygulama şeklinde 36 saatlik periyodlar halindeki kullanımının, KS etkinliğini azaltmadığını göstermektedir (81).

Yan Etkileri: Topikal KS kullanımına bağlı olarak kullanım yerleri ile sınırlı olarak atrofi, stria, telenjektazi, purpura, akne, hipertrikoz, perioral dermatit, hipopigmentasyon, yara iyileşmesinde gecikme, folikülit, milia, deri enfeksiyonlarına yatkınlık gelişebilmektedir (16, 46, 53, 76, 81, 105, 122). Geniş alanlar için yaygın kullanımı durumunda hipotalamik-pitüiter yolda ve adrenal bez fonksiyonlarında baskılanma olmaktadır. Adrenal supresyon genellikle sabah plazma kortizolü konsantrasyonunda düşme ve 24 saatlik idrarda 17-hidroksikortikosteroid ve diğer kortizol metabolitlerinin azalması şeklinde subklinik seyreder, ancak nadiren klinik olarak da farkedilebilir. KS kullanımıyla gelişen laboratuvar anomalileri sıklıkla epidermal bariyerin bozuk olduğu ilk haftalarda gelişir ve tedavi ile stratum korneum yapısı iyileştikçe, bu durum da düzelir. Literatürde topikal KS kullanımıyla gelişen Cushing Sendromu'na bağlı ölüm bildirilmiştir (90).

Topikal KS'e karşı aşırı duyarlılık %0.2-5 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (51). Bu durum staz dermatitli ve bacak ülserli hastalarda daha sık olarak gözlenmektedir (65). Topikal uygulamalar esnasında lezyonda eritem artışı, kontak dermatit, ürtiker, ilaç erupsiyonu gibi tablolar KS aşırı duyarlılığı sonucu olabilmektedir (118). Duyarlanmış kişilerde ciddi jeneralize reaksiyonlar varlığında parenteral olarak güvenli kullanabilecek KS'in tespiti için yama testi ve intradermal testler gerekli olmaktadır. KS duyarlılığında allerjik reaksiyon genellikle yalnızca deride sınırlıdır ve mukozal tutulum nadirdir. KS molekülünün immünojenik mekanizmaları 21C pozisyonundaki etkileşimler üzerinden gelişir, molekülün halojenizasyonu allerjenitesini engeller, bu nedenle halojenli steroidler nadiren allerjik reaksiyonlara neden olurlar. Allerjen KS molekülünün kendisi ya da metabolizması sırasında açığa çıkan ara ürün olabilir (65). Güçlü KS ile yapılan yama testlerinde sadece test bölgesinin kenarlarında sınırlı kalan ekzematize bir reaksiyon gözlenir. Kenar etki olarak bilinen bu olay, uygulanan KS'in diffüzyon ile çevreye yayılması, kenarlarda konsantrasyonun az olması ve reaksiyonu baskılayamaması şeklinde açıklanmaktadır (113).

Topikal KS'ler yaşlıda ve çocukta sınırlı alanlara kullanılmalı, tedavi zayıf etkili KS'ler ile ve mümkün olduğunca kısa süreli yapılmalı, oklüzyon tedavisi kesinlikle kullanılmamalıdır. Orta veya güçlü etkili KS kullanımı zorunlu ise haftalık doz 15 gramı aşmamalıdır (53). Gebelerde kullanımı genel olarak önerilmemektedir. Geniş alanlarda kullanımı sonrası fetal anomaliler bildirilmiştir (105). Gebede kullanımı zorunlu ise, kısa süreli düşük potens KS'ler kullanılmalı, oklüzyon yapılmamalıdır (53).

Topikal KS'lerin bilinen bu yan etkilerinden korunmak ve ilaçtan daha uzun süre yararlanabilmek amacıyla sistemik ve topikal tedaviler ile birlikte kullanımları giderek daha çok tercih edilir olmaktadır. Psoriasisde kombinasyon uygulamaları steroidin yan etkilerini sınırlamakla kalmamakta, steroidin sağladığı remisyon süresini uzatıcı etki de sağlamaktadır. Psoriasis tedavisinde KS kombine tedavilerinde en sık kalsipotriol ve topikal retinoidler yer alır. Bu ilaçlar tedavi edici etkileri bakımından sinerjistik etki gösterirken, her iki ilacın yan etkileri de azalmaktadır. Kalsipotriol sabah, KS akşam dönüşümlü olarak kullanıldığında hem kalsipotriole bağlı irritasyon, hem de KS kaynaklı kutanöz atrofi daha az görülmektedir. Yine topikal retinoidlerin kullanımını kısıtlayan perilezyonel irritasyon ve eritem KS ile kombinasyonunda sıklıkla engellenmektedir (46, 76, 118). Kombinasyon tedavileri remisyon süresini uzatarak ve relaps oranını azaltarak, psoriasisin topikal tedavisinde alternatif tedaviler olarak kullanılmaktadırlar (72, 81, 118, 121).

8-Vitamin D analogları: 19.yüzyılın başında, güneş ışığı ile kutanöz D vitamini sentezi arasındaki ilişki tespit edildi. D vitamininin terapötik amaçlı ilk kullanımları gelişmemiş ülkelerde riketsli çocukların tedavisi oldu. Vitamin D3 (VD) keşfinden yıllar sonra skleroderma, akne, pemfigus vulgaris ve psoriasisli hastalarda 100.000IU ya da 2.5 mg/gün dozlarında kullanıldı. İlacın bu dozlarda etkinliği saptanmakla beraber, eşlik eden VD intoksikasyonları nedeni ile ilacın klinik kullanımı ortadan kalktı. İlacın derideki sentezi ve vücuttaki hidroksilasyonu ile ilişkili bilgiler, 1970'li yıllardan sonra artmıştır (12, 59).

1985 yılında VD'nin dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmasını sağlayan iki büyük gelişme oldu. İlki osteoporoz nedeni ile oral 1- α hidroksi vitamin D3 (α -kalsidol) ile tedavi edilen hastaların psoriasis lezyonlarında belirgin düzelme gelişmesi, ikincisi ise psoriasisli hastaların kültüre fibroblastlarında 1, 25 dihidroksi D3 vitamininin (1,25 D3) antiproliferatif etkisine karşı kısmi dirençlilik belirlenmesidir. Bu iki gözlem VD

analoglarının, farmakolojik dozlarda psoriasis tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmüştür (12, 59, 64). Sonraki yıllarda VD ve analogları dermatologların sık tercih ettiği tedaviler arasında yer almışlardır (12, 59).

D3 Vitamini Metabolizması: VD ya normal olarak diyetle alınarak barsaklar yolu ile absorbe edilir ya da deride üretilir. Deride epidermis ve dermise penetre olan 290-315 nm dalga boyundaki güneş ışınları keratinositler tarafından sentez edilen ve hücrelerin stoplazmalarında bulunan 7-dehidrokolesterolü (pro-VD), pre-VD'e dönüştürür. Pre-VD stabil olmayan bir moleküldür, çift bağlar arasındaki ısıya bağımlı bir izomerizasyonla VD'yi oluşturur. Pro-VD lumisterol ve taşisterol şeklinde saklanır (14, 15, 30, 58).

Kutanöz VD deposunun %50'si epidermin canlı tabakalarında, kalan kısmı dermiste bulunur (58). Epidermal hücrelerde oluşan VD özel bir serum bağlayıcı protein aracılığı ile dermal kapillerlere geçer (30, 58). VD dermal kapillerler yolu ile dolaşıma girdikten sonra karaciğerde ve böbrekte hidroksillenerek, hormonal olarak aktif VD formu olan 1,25 D3'e dönüştürülür (14, 15, 17, 58). Karaciğer ve böbrekteki hidroksilasyon basamakları keratinositler, makrofaj, plasenta ve kemikte de yapılabilmektedir (30).

Fizyolojik Etkileri: VD lipofilik bir moleküldür, hücresel membranları kolaylıkla geçerek nükleusa taşınır. VD'nin genomik ve genomik olmayan etkileri bulunur (12, 15, 17, 30, 64, 95). Genomik olmayan etkiler hücre yüzey reseptörü aracılığıyla olur (17). Transmembran iletimle, inositol trifosfat ve 1,2 diaçilgliserol üretimi, proteinkinaz C'nin sitozolden membranlara yerdeğiştirmesi şeklinde bir dizi olayın sonunda sağlanan intrasellüler kalsiyum artışı, keratinosit diferansiasyonunda rol oynar (64). Genomik etkilerini intranükleer bir VD reseptörüne (VDR) bağlanma yolu ile gösterir. VDR'ler içerisinde steroidler, tiroid hormonları ve retinoik asit reseptörlerinin bulunduğu transkripsiyonel düzenleyici faktörler gen ailesinin bir üyesidir (17, 30). VDR ekspresyonunun hızlı çoğalan hücrelerde arttığı ve büyüme kontrolünde rol oynayan faktörlerle düzenlendiği düşünülmektedir (12, 17, 64).

VD, nükleer reseptörlere bağlandığında genler üzerinde indükleyici ya da baskılayıcı etkilerle mRNA seviyelerini artırır ya da azaltır ve bu yolla intrasellüler kalsiyum düzeylerini ve transepitelial kalsiyum transportunu ve proto-onkogen ürünlerin ekspresyonunu düzenler.

Bu aktiviteler hücrelerdeki proliferasyon ve farklılaşmanın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu etkinin dışında nükleer reseptörlere bağlanma yoluyla enzimler, kollagen intrinsik membran proteinleri ve inflamasyon medyatörlerinin salınımı da düzenlenmektedir (17, 30, 125).

VDR'ler pek çok hücrede bulunur. 1,25 D3 kutanöz hastalıklardaki hedef hücreleri ise nükleer reseptör bulunduran epidermal ve dermal hücrelerdir (Tablo 2) (12, 15, 30, 58, 94).

Aktive T ve B lenfositleri
 Melanositler
 Langerhans hücreleri
 Keratinositler
 Dermal fibroblastlar, monositler
 Endotel hücreleri
 Kıl folikülü dış kök kılıfı hücreleri

Tablo 2: 1,25 D3 vitaminin kutanöz hastalıklardaki hedef hücreleri.

Psoriasisde Vitamin D3 Metabolizması: Psoriasis ile kalsiyum metabolizması arasında ilişki hastalığın hipokalsemi varlığında alevlenmesi ya da püstüler lezyonların gelişmesi gözlemi ile kurulmuştur (12).

Psoriasisli bazı hastalarda dolaşımda serum 1,25 D3 düzeyleri düşük olarak saptanmakla beraber bazı yayınlarda psoriasis şiddeti ile serum 1,25 D3 düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu belirtilmektedir. Yaygın psoriasis lezyonları bulunan bazı hastalarda hipokalsemi ve hipoparatiroidizm saptanmakla birlikte genel olarak hastaların büyük bir kısmında serum kalsiyum metabolizması normal sınırlardadır (48). Psoriasisli hastaların bir kısmında görülen hipokalsemi ise bu hastalarda şiddetli psoriasisle bağlı olarak gelişen hipoalbuminemi, malabsorbsiyon ve hipoparatiroidi ile ilişkilendirilmiştir (12). Bu nedenle psoriasis, VD veya kalsiyum metabolizmasındaki bozukluklar sonucu gelişmemektedir (48).

Bazı psoriasis hastalarının kültürde dermal fibroblast ve epidermal keratinositlerinde 1,25 D3'ün antiproliferatif etkilerine kısmi dirençlilik belirlenmesi (1, 78, 106), psoriasisli

hastaların VD etkilerine daha az duyarlı olabileceğini düşündürmüştü, ancak daha sonra bu bulgu diğer çalışmalarda gösterilememiştir (48). İmmünohistokimyasal olarak antiVDR antikoru ile psoriasisli hastaların lezyonlu ve lezyonsuz epidermisi ile normal epidermis karşılaştırıldığında, lezyonlu deride daha fazla VDR saptanması da bu görüşü tamamen dışlamıştır (48). VDR çalışmalarında psoriasisli olgularda farklı VDR geni allellerinin tespit edilmesinden sonra, VDR genotiplerinin psoriasisli olgularda VD tedavisine yanıt için belirleyici olabileceği (78), hatta kişilerde psoriasis gelişimine yatkınlığa neden olabileceği iddia edilmiştir (58, 59).

D3 Vitamini Analogları: Oral ve topikal olarak uygulanan 1,25 D3'ün hiperkalsemiye neden olduğu bildirilmiştir. Hiperkalsemi genellikle oral alımda karşılaşılan bir durum olmakla beraber, topikal uygulamalarda transepidermal absorpsiyon sonucu da gelişebilmektedir. Bunun için son yıllarda hedef hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunda güçlü etkisi olan, ancak hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve kemik rezorpsiyonu indüksiyonu gibi sistemik yan etkileri daha az barındıran 1,25 D3 analoglarının sentezi üzerine yoğunlaşmıştır (56).

VD analogları arasında topikal 1,25 D3 (kalsitriol, kalsipotriol), topikal 1,24 D3 (takalsitol) ve 1 α -hidroksi vitamin D3 ile yakın zamanda kullanılmaya başlayan 22-oksakalsitriol, EB1213 ve GS1500 bulunmaktadır (14, 56).

Kalsipotriol (MC903): Kalsipotriol psoriasisde en çok çalışılan VD analogu olup, 1987 yılında sentezlenmiştir. Kalsipotriol molekülü, çift bağ ve yan zincirinde siklopropil halkası bulunan, 25. yerine 24. pozisyonda hidroksil grubu içeren sentetik VD analogudur (17, 48). Yan zincirindeki bu değişiklik, inaktif metabolitlerine dönüşümünün hızlı olmasını ve kalsiyum metabolizmasına etkisinin az olmasını sağlar (5, 17, 48). Kalsipotriolün serum VD bağlayıcı proteine bağlanma affinitesi düşüktür (12, 14, 17). Bu nedenle hiperkalsemi ve hiperkalsiüri yapma etkisi 1,25 D3'den yaklaşık 200 kat daha azdır (12, 17, 48, 64, 86, 93, 122).

1,25 D3 ve kalsipotriolün, keratinosit ve immün sistem hücreleri üstüne etkileri invitro koşullarda hem kalitatif hem de kantitatif olarak eşittir (17, 48, 59, 122). Kalsipotriol ve 1,25 D3, VDR'lere eşit affiniteyle bağlanır ve bu nedenle hücrelerde aynı reseptörlerle

aracılık edilen, aynı etkilere sahiptirler (48). Kalsipotriol yüksek affiniteli VDR'lere sahip olduğu bilinen insan histiyosit lenfoma U937 serisi hücrelerinde ve kültüre insan keratinositlerinde, 1,25 D3 ile eşit konsantrasyonlarda hücre proliferasyonunu inhibe eder ve hücrel diferansiasyonu uyarır (48, 64, 82, 128).

Yapılan çalışmalarda 50µ/gr konsantrasyonundaki kalsipotriol pomad 25µ/gr'dan daha etkili, 100µ/gr ile eşit derecede etkili bulunmuştur. Bu yüzden psoriasis tedavisinde önerilen kalsipotriol pomad 50µ/gr konsantrasyondadır (48). Kalsipotriolün günde iki kez uygulanımı günde bir kez uygulanımından daha fazla etkilidir (3, 122). Kalın ve dirençli plaklara oklüzyon şeklinde uygulanabilir, ancak bu uygulama sınırlı alanlara kullanılmalıdır. Krem, solusyon ve pomad şeklinde preparatları bulunur(48, 81).

Kalsipotriol pomadla yapılan klinik çalışmalar, 50µ/gr'lık topikal formlarda, haftada maksimum 100gr, günde 2 kez uygulanan kalsipotriolün yüksek derecede etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir (15, 31, 35, 38, 50, 68, 74, 93, 114, 122).

Kalsipotriolün, kronik plak tip psoriasis vulgaris tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği 3-8 haftalık kısa süreli, altı ay ve iki yıl gibi uzun süreli çalışmalarda kanıtlanmıştır. Çalışmalarda kalsipotriol tedavisi ile orta şiddetli kronik plak tip psoriasisde saptanan iyileşme oranları ortalama %70 olmaktadır (Tablo 3)(15, 31, 35, 38, 50, 68, 74, 93, 114, 122).

Topikal kalsipotriol tedavisinin henüz ilk haftasında erken klinik düzelme başlar ancak lezyonların tam olarak iyileşmesi için tedavi süresinin 6-8 hafta olması gerekmektedir (122, 128). Çalışmalarda hastaların yaklaşık 2/3'ünde 8 hafta sonra klinik düzelme görülmüştür (48). Kalsipotriol tedavisini kestikten ortalama 43.3 gün sonra relaps gelişimi olmaktadır, bu da ilacın idame tedavi şeklinde uzun süreli kullanımını gerekli kılmaktadır (128).

Kalsipotriol tedavisine yanıt steroidlerle kıyaslandığında daha geç ve yavaş olmaktadır, ancak kalsipotriolün antiproliferatif ve antiinflamatuvar aktivitesi, güçlü steroidlerle kıyaslanabilir ölçüde fazladır (3, 81, 118, 122, 128). Kronik plak tip psoriasis tedavisinde kalsipotriol ve KS tedavilerinin etkinliklerinin değerlendirildiği pek çok çalışmada tedavinin 6.haftasında topikal kalsipotriol, orta potent topikal steroidlerden daha etkili iken, 8.hafta sonunda güçlü steroidler ile aynı derecede etkili olmaktadır (3). Kronik plak psoriasis tedavisinde etkinliği betametazon 17 valerat pomada eşdeğerdir (46, 72, 85, 118).

<i>Çalışma</i>	<i>Hasta sayısı</i>	<i>Ortalama PASI skoru</i>		<i>İyileşme oranı</i>	<i>Tedavi süresi</i>
		<i>Tedavi öncesi</i>	<i>Tedavi sonrası</i>		
<i>Kragballe ve ark. (74)</i>	174	8.36	2.7	%67.7	6 hafta
<i>Tham ve ark. (114)</i>	30	6.6	2	%69.8	6 hafta
<i>Ergus (38)</i>	30	10.89	3.30	%69.69	6 hafta
<i>Ramsay CA ve ark. (97)</i>	80	11.7	2.34	%80	12 hafta
<i>Douglas ve ark. (35)</i>	369	10.9	2.5	%65.3	6 hafta
<i>Savoia ve ark. (102)</i>	7	6.86	1.38	%79.88	8 hafta
<i>Kaur ve ark. (68)</i>	10	2.14	0.71	%66.8	8.hafta
<i>Park ve ark. (93)</i>	12	18.4	6.5	%64.7	8 hafta
<i>Bourke ve ark. (15)</i>	16	25	7.9	%68.4	2 hafta
<i>Van de Kerkhof ve ark. (122)</i>	88	17.1	7.28	%57.4	4 hafta
<i>Gianotti B ve ark. (50)</i>	40	8.3	4.29	%51.8	4 hafta
<i>Çağırğan (31)</i>	20	11.1	0.6	%94	6 hafta

Tablo 3: Kronik plak tip psoriasis tedavisinde kalsipotriol pomadın etkinliği.

Kalsipotriol, kronik plak psoriasis tedavisinde, güçlü antiproliferatif, antiinflamatuvar aktivitesi ve diferansiyasyonu uyarıcı etkileri sayesinde KS'lere iyi bir alternatif olabilmektedir. Kalsipotriolün steroidlere en önemli üstünlüğü kullanımı sırasında taşiflaksi gelişmemesi ve steroidin kullanımını sınırlayan kutanöz atrofi riskinin olmamasıdır (81, 128). Kalsipotriol kullanımı sırasında sıklıkla gelişen irritasyon ve topikal steroidlerin klasik yan etkileri her iki ilacın birlikte kullanımı ile giderilebilir. Topikal kalsipotriol ve KS'in birlikte kullanımı, her iki ilacın ayrı ayrı tek başına kullanımından daha etkili olmakta (3, 81) ve KS'in tek başına kullanımında sağlanan terapötik etkiyi azaltmadan, yan etkilerini sınırlayabilmektedir (76). Kombine kullanımlarında kutanöz atrofının azalmasında, kalsipotriolün epidermal kalınlığı artırma yeteneği etkili olmaktadır (118, 122).

Kalsipotriolün psoriasis tedavisindeki yerini sağlamlaştırması ise psoriasis topikal tedavisinde kullanılan diğer ajanlarla karşılaştırmalı çalışmaların sonuçları ile mümkün olmuştur. Kalsipotriol pomadın erişkin kronik plak psoriasis tedavisinde günde iki kez, 6-8 hafta süre ile kullanımı plasebo kontrollü, karşılaştırmalı çalışmalarda kalsitriol, katran, ditranol ve takalsitol topikal uygulamalarından daha etkili bulunmuştur (3, 46, 48, 64, 81, 85, 114, 118, 122). Bu yayınların hemen tamamında dikkat çeken nokta, tedavi sırasında kalsipotriole bağlı yan etkilerin azlığıdır. Mükemmel gibi görünen bu etki profiline karşın hastaların %15-20'sinde tedaviye yanıt alınmamaktadır (115, 120). Bu durumun, VDR genotiplerindeki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir (78).

Kalsipotriol hafif ve orta şiddetli psoriasisde tek başına, şiddetli psoriasisde sistemik tedavilerle birlikte kullanılmaktadır. Bu şekilde kullanıldığında siklosporin, asitretin, PUVA tedavilerinin etkinliğinde artma, lezyondan temizlenme süresi ve sistemik tedavinin kümülatif dozunda azalma gözlenir (4, 12, 48, 76). Diğer fototerapiler ve metotreksatla da benzer sonuçlar alınmıştır (12, 14, 76). Fototerapi ve fotokemoterapilerle kalsipotriol birlikte kullanılacaksa additif etki sağlanabilmesi için VD analogları UV'den sonra ya da en az 2 saat önce uygulanmalıdır. UV etkisi ile VD analoglarının yıkımı ve inaktivasyonu ya da D vitamini UV ışığının iletimini engellemesi önlenilebilir (76).

Kalsipotriolün kullanımını sınırlayan ve üzerinde pek çok çalışma yapılan bir diğer konu ise toksisitesidir. Kalsipotriol, 1,25 D3'ün (kalsitriol) sistemik kalsiyum hemostazına daha az etkisi bulunan analogudur. VDR bağlanma affinitesi bakımından kalsitriole eşdeğerde olmasına karşın hiperkalsemi ve ve hiperkalsiüri yapma etkisi 1,25 D3'den yaklaşık 200 kat daha azdır (12, 17, 48, 59, 64, 86, 93, 122).

Sistemik Kalsiyum Metabolizmasına Etki: Topikal uygulanan kalsipotriolün emilen miktarını kesin olarak belirleyen bir yöntem bugün için bulunmamaktadır. Çalışmalarda psoriasisli hastalarda perkutan kalsipotriol absorpsiyonunun %2.6-12 arasında değiştiği tespit edilmiştir (93).

Kalsipotriolün güvenilirliği ve yan etki profilinin değerlendirildiği çalışmalarda, haftada 100 gr'dan az miktarları kullanıldığında serum kalsiyum, fosfat, kemik spesifik alkalen fosfataz, magnezyum, parathormon, osteokalsin, kalsitonin, 25 hidroksi D3 ve 1,25 D3 düzeylerinde ve 24 saatlik üriner kalsiyum ekskresyonunda değişiklik yapmadığı gösterilmiştir (12, 14, 15, 46, 93, 118, 122).

6-8 haftadan uzun süreli, haftalık 100 gr dozu aşmayan kalsipotriol kullanımına da sistemik kalsiyum metabolizması değişiklikleri eşlik etmemektedir (118, 122). Bu miktarlardaki kullanımda hiperkalsemi ya da hiperkalsiüri varlığı, hastaların klinik durumuyla ilişkili olup, sıklıkla ekfoliyatif psoriasis, azalmış renal fonksiyon ya da oklüzyon şeklindeki uygulamalar sonucu olmaktadır (122).

Haftada 100 gr'dan fazla miktarda kullanıldığında, doza bağımlı olarak 24 saatlik üriner kalsiyum ve serum kalsiyum değerlerinde artış olabilmektedir (12, 14, 93, 122). Bu kişilerde uzun süreli serum kalsiyum yüksekliği nedeniyle böbrek taşı gelişme riskinde de artış olmaktadır (14).

Kalsipotriolün önerilen dozlarda kullanımı durumunda, hiperkalsemi gelişme riski %0-0.6 oranında tespit edilmektedir (85). Kalsiyumdan fakir diyetle, akşam geç saatte uygulanan kalsipotriolün emilimi ve kalsiyum metabolizmasına etkisi daha az olur, bu şekilde ilacı biraz daha geniş alana uygulamak mümkün olabilir (5, 12).

UVB, kutanöz VD sentezinde etkili olduğu için, UVB ile birlikte kullanılan kalsipotriolün sistemik kalsiyum metabolizmasına etkili olması beklenebilir, ancak yapılan çalışmalarda sadece serum fosfat düzeyinde çok hafif bir artış saptanmıştır (14).

Kalsipotriol toksitesinde VD toksitesine benzer şekilde intestinal kalsiyum ve fosfat absorpsiyonu artar, hiperkalsemi, hiperfosfatemi, paratiroid baskılanması, hiperkalsiüri ve hiperfosfatüri gelişir. Bu etkiler hastanın vücut ağırlığı başına kullanılan kalsipotriol miktarı ile ilişkilidir. Kalsipotriolün bu etkisi özellikle çocuklarda önemli olmaktadır (14, 15). Topikal kalsipotriol, çocuklarda 5 mg/kg/hafta'dan daha düşük miktarlarda kullanıldığında

güvenilir bulunmuştur (93). 12 yaş altındaki çocuklarda haftada 50gr'dan fazla kullanılmamalıdır. Çocuklarda kronik plak tip psoriasis tedavisinde kalsipotriol, plasebodan daha etkili bulunmamıştır, bu nedenle çocukluk döneminde kullanımları konusu tartışmalıdır (3).

Topikal kalsipotriol kullanımıyla ilişkili bir diğer durum da ilacın endojen 1,25 D3 üzerine etkisidir. Bazı yayınlarda yüksek doz kullanıma eşlik eden azalmış 1,25 D3 seviyeleri topikal kalsipotriolün özellikle çocuklarda endojen VD metabolizmasını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Kalsipotriolün sistemik kalsiyum homeostazına etkisi, endojen VD'e benzer olduğu için genel kanı bu azalmanın olumsuz bir etkisi olmayacağı şeklindedir. Kalsipotriol kullanan kişilerde VD düzeyini ölçmek gerekiyorsa, ölçüm tedaviye 2-3 hafta ara verilerek ve High Pressure Liquid Chromatografi (HPLC) tekniği kullanılarak yapılmalıdır (93).

D3 Vitamininin Biyolojik Etkileri Ve Psoriasis: VD ve analoglarının biyolojik etkileri, pek çok hedef hücre ve organda VDR bulunması nedeniyle fazladır (17, 30, 58). VDR'lerin keratinosit, fibroblast, makrofaj ve aktive lenfositler gibi immünolojik olarak aktif hücrelerde bulunması, psoriasisde hangi hücrelerin VD'nin hedefi olduğu sorusunu akla getirmektedir. 1,25 D3 ve kalsipotriolün psoriasisli hastaların kültüre keratinositleri ile normal keratinositlerde antiproliferatif etki ve terminal diferansiyasyonu uyarıcı etkileri benzer şekildedir (58).

1,25 D3 kültüre keratinositlerde proliferasyonu, bu hücrelerin diferansiyasyon dereceleri ile ilişkili olarak inhibe eder. İn vivo koşullarda ve psoriatik epidermiste benzer etki izlenir. VDR seviyeleri, 1,25 D3 cevabını düzenleyici etkidir. 1,25 D3 hem in vivo hem de in vitro koşullarda insan epidermal keratinositlerinde VDR seviyelerini artırmaktadır (48, 78, 99). Psoriatik deride VDR ekspresyonu özellikle proliferasyonunun fazla, diferansiyasyonun henüz az olduğu, bazal ve suprabazal tabakalarda belirgin olarak artmıştır (5, 12, 64).

Psoriasislilerin bir kısmında fibroblastlar ve epidermal keratinositlerin 1,25 D3'ün inhibitör etkilerine karşı duyarlılığının azaldığı tespiti, günümüzde önemini yitirmiştir (30).

Kalsipotriol ve 1,25 D3 hücre büyümesini çok düşük düzeylerde bile inhibe eder. Kalsipotriolün bu etkisi proliferasyonun engellenmesi şeklinde olur. Kalsipotriol uygulanan keratinositte DNA sentezinin inhibe olması, c-myc-RNA seviyelerinin azalması ve epidermal hücre siklusu süresinin kısalması, antiproliferatif etkileri sonucudur. Keratinosit hücre yüzeyinde EGF reseptör ekspresyonu azalması da antiproliferatif etkiye kısmen katkıda bulunur (101). Gerçekte keratinositlerde ICAM-1, HLA DR ve CD26 yüzey ekspresyonunun azalmasının sebebi, bunların kalsipotriol tarafından inaktive edilen lenfokinler ve infiltre T lenfositler ile düzenleniyor olmasıdır (64, 102). TGF- β aralarında makrofajlar, aktive T hücreleri ve keratinositlerin bulunduğu farklı hücre tiplerince oluşturulur, güçlü immünsupresyon yeteneği bulunmaktadır. Kalsipotriolün antiproliferatif etkisi keratinosit yüzeyindeki TGF- β 1 ve 2'nin artmış ekspresyonu ile ilişkili olabilir (5, 12, 93).

Kalsipotriol insan keratinosit HaCaT serisinde diferansiasyon ilişkili sitokeratinler K1-2-10 miktarını artırmış ve K5-16-17-18 gibi sadece proliferasyonla ilişkili sitokeratinleri ise azaltmıştır (56, 64). Psoriatik keratinositlerde de benzer etkileri bulunmaktadır. Tedavi sonrasında psoriasis lezyonları, integrin ve ICAM-1 gibi adezyon molekülleri, ki-67 gibi epidermal proliferasyon ve sitokeratin 16 gibi diferansiasyon belirteçleri bakımından psoriasislilerin lezyonsuz derisi ile aynı seviyelere dönmektedir (99, 102). Kalsipotriol uygulaması ile invitro ve invivo olarak transglutaminaz enzim aktivitesinin artması da diferansiasyonun uyarılması ile ilişkilidir (56, 99). Bu etkiler kısmen intrasellüler serbest kalsiyum düzeyini yükseltmek yoluyla sağlanır (5, 102).

Kalsipotriol tedavisi sırasında en erken değişiklik epidermal infiltratta azalmadır ve ilk hafta sonunda tespit edilir, takiben 4.haftada epidermiste çoğalan keratinosit sayısı azalır, daha sonra da epidermal ve dermal lenfositlerde azalma gözlenir (12). Kalsipotriolün epidermal infiltrat üzerine etkisi dermal infiltrattan daha fazladır ve bu durum ilacın dermiste azalmış biyoyaralanımı ile açıklanmaktadır (102).

Kalsipotriol mitojen ve antijenle uyarılan mononükleer hücre proliferasyonunu inhibe eder. Monositin HLA-DR ekspresyonu, antijen sunumu ve T hücre proliferasyonunu uyarıcı

etkileri de inhibe olur (48). 1,25 D3 ve kalsipotriol monosit/makrofaj fonksiyonlarını PG-E2, IL-1 ve TNF üretimini artırarak düzenler, diferansiasyonlarını ve sitotoksitelerini artırır (5, 30, 95, 99).

Kalsipotriolün kısa süreli normal deriye kullanımı doza bağımlı olarak CD1a+ LH sayısını ve LH'nin toplam dendrit sayısını azaltarak, antijen sunma ve T lenfosit proliferasyonunu uyarma yeteneklerini kısıtlamaktadır. Bu nedenle VD'nin deride asıl hedef hücreleri LH'ler olabilir. Epidermal LH'leri hem T lenfosit aktivasyonu hem de çeşitli uyarıcı sinyallerle immün fonksiyonu aktive ettikleri için, LH sayısındaki azalma ve fonksiyon kaybı immün baskılanmaya neden olabilir. Bu nedenle VD immüsupresyonu, LH aracılı olabilir. Kalsipotriolün monosit kaynaklı TNF- α üretimini azaltarak, TNF- α 'nın epidermal konsantrasyonlarını etkilediği ve epidermal LH göçünü düzenlediği düşünülmektedir (48).

Kalsipotriol mononükleer hücrelerden IL-2, TNF- α ve IFN- γ 'nın salınımı inhibe eder. Bu nedenle birlikte kullanıldıklarında siklosporinin immüsupresyonunu kuvvetlendirir. IL-2'nin inhibisyonu T hücrelerinin kalsipotriolün hedef hücrelerinden biri olduğunu düşündürmektedir (95). Ayrıca T hücre aktivasyonunda T lenfositlerin erken G1 ve geç G1 fazına geçişini önler, mRNA düzeyinde IL-2 ve IFN- γ 'yı baskılayarak antijen ve lektinle uyarılan T lenfosit proliferasyonunu inhibe eder (5).

Psoriasisde kalsipotriolün antiinflamatuvar etkilerinde IL-6 ve IL-8 sentezlerinin azaltılması etkili olur. T lenfosit ve nötrofiller için kemotaktik olan IL-8'in dermal fibroblastlar, keratinositler ve lenfositlerdeki sentezinin inhibe olması, infiltrattaki nötrofil ve T lenfosit sayısında azalmaya neden olur (102). Kalsipotriol kutanöz inflamasyonu T lenfositin IL-1 ve IL-2 ile indüklenen proliferasyonunu inhibe ederek de düzenler (12, 64). CD45RO+ hücreler kalsipotriolün immüsupresif etkilerine CD45RA+ hücrelerden daha duyarlıdır. Bu bulgu psoriasisde infiltrattaki lenfositlerin büyük kısmı CD45RO+ olduğu için, kalsipotriolün hedef hücrelerinin T lenfositler olduğunu düşündürmektedir (95). Kalsipotriolün bir diğer etkisi CD8 aktivitesini artırmasıdır, bu etkiye paralel olarak da iyileşmeye başlayan psoriatik lezyonlarda, infiltratta öncelikle aktive CD8 hücrelerin oranı artmaya başlamaktadır. Kalsipotriol tedavisi sırasında inflamasyon belirteçleri olan T11 ve

elastaz (+) hücreler ile psoriasis patogenezinde önemli rol oynayan araşidonik asitin salınımı azalmaktadır (64).

Sonuçta kalsipotriol psoriasisde epidermal keratinositler ve dermal infiltratta yer alan hemen tüm hücrelerde sitokin salınımı, aktivasyon ve büyüme faktörleri üzerinden immün yanıtı, proliferasyonu ve diferansiasyonu düzenleyici etkileri ile terapötik fayda sağlar. Tablo 4'de 1,25 D3'ün biyolojik etkileri özetlenmiştir. Bu etkiler bakımından kalsipotriol ve 1,25 D3 ile arasında fark bulunmamaktadır (64).

Hücre Tipi	Etki
Keratinosit	Transglutaminazda artma İnvokrin seviyelerinde artma 1,25 D3 reseptör ekspresyonunda azalma
Makrofaj	PG-E2, IFN, IL-1 sekresyonunda artma Sitotoksitede artma Granulom formasyonunda artma Kalsifikasyonda artma
T lenfositler	IL-1 ve IL-2'e bağlı proliferasyon azalma IL-2 reseptör ekspresyonunda azalma
B lenfositleri	Ig M ve Ig G üretiminde azalma
Nötrofil	Araşidonik asit salgısında azalma

Tablo 4: 1,25 D3'ün biyolojik etkileri.

Yan Etkileri

I. Kontak dermatit: Kalsipotriol tedavisinin en önemli yan etkisi irritasyon yapmasıdır. (3, 12, 26, 46, 64, 72, 81, 118, 122, 131). Bu, özellikle yüz uygulamalarında ve tedavinin 4-6 haftasında ortaya çıkar. Psoriasis lezyonu ile sınırlı olabilir veya perilezyonel olabilir. Kalsipotriol ile gelişen kontak dermatit tablosu genellikle kronik kümülatif kontak

dermatit şeklindedir, allerjik kontak dermatit nadiren gözlenir (3, 12, 128). Kalsipotriol tedavisi alanların %15-20'sinde tespit edilmekte fakat, tedavinin sona erdirilmesi %1-3 oranda gerekli olmaktadır (12, 48, 81, 85, 118, 128). Kalsipotriol, püstüler psoriasisli hastalarda irritasyon özelliği ile ilişkilendirilen presipitasyon yapar. Psoriasis alevlendirdiği de bildirilmiştir (3).

II. Teratojenite: Hayvan deneylerinde kalsipotriolün teratojenik etkisi gösterilememiştir, ancak D vitamini insanlarda teratojen olduğu için kalsipotriolün gebelerde kullanımı kontrendikedir (46, 48). Anne sütüne geçip geçemedikleri bilinmemektedir, tedavi altında iken gebelik olursa tedavi kesilir ama elektif abortus endike değildir (48).

III. Mutajenite: İnvitro koşullarda mutajen olduğunu düşündürecek bulgu yoktur (64).

Psoriasis Dışında Kullanıldığı Hastalıklar: Kalsipotriol histolojik olarak hiperkeratoz, akantoz, parakeratoz, epidermal hiperproliferasyon bulunan hastalıkların tedavisinde terminal diferansiasyonu artırıcı, proliferasyonu inhibe edici özelliği ile kullanılabilir (Tablo 5). Kalsipotriol ile tam klinik iyileşme saptanan hastalıklarda ilacın antiinflamatuvar etkisi belirgindir. Kalsipotriol hiperkeratozun nispeten daha fazla gözlendiği hastalıklarda faydalı bulunmamıştır. Melanositlerde VDR ekspresyonunun saptanması kalsipotriolün melanin sentezinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (60, 82, 94).

<i>Tam iyileşme sağlanan hastalıklar</i>	<i>Faydalı bulunduğu diğer hastalıklar</i>
Herediter iktiyozlar	Morfea
Lamellar iktiyoz	Lineer skleroderma
Bülloz iktiyozik eritrodermi	Liken amiloidoz
Comel Netherton sendromu	Prurigo nodularis
Grover's hastalığı	Vitiligo
Pitriazis rubra pilaris	Meme karsinomu deri metastazı
Seboreik dermatit	
Eritema annulare sentrifigum	

Tablo 5: Kalsipotriolün kullanıldığı diğer hastalıklar.

B-SİSTEMİK TEDAVİLER

Topikal tedaviye cevap alınamayan ve vücut yüzeyinin yaklaşık %20 sinden fazlasını tutan şiddetli psoriasis olgularında sistemik ajanlar kullanılır. Yeni seçenekler sunulmasına karşın günümüzde psoriasisin sistemik tedavisi beş standart tedavi arasında dönüp durmaktadır, bunlar; PUVA, metotreksat, UVB, siklosporin ve oral retinoidlerdir (52, 81).

1-Fotokemoterapi: Psoriasisli hastaların %20'sinde sistemik tedaviye ihtiyaç duyulur bu olgularda sıklıkla ilk seçenek fototerapi olmaktadır (81). Fototerapi çözünür medyatörleri düzenleyerek özellikle proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltmak, hücre yüzey ilişkili moleküllerin ekspresyonunu azaltarak T hücre aktivasyonunu önlemek ve T hücre apoptozisini artırmak yolu ile immün sistem üzerinden etkili olmaktadır (25, 62). UVB dalga boyu daha kısa olduğu için epidermal keratinositler ve LH'ler üzerine etkili olurken, UVA dermal hücreleri de etkiler (25).

PUVA: UVA ve foto duyarlandırırıcı etkisi olan psoralenin birlikte uygulandığı tedavi psoralenli-UVA (PUVA) tedavisi olarak bilinir ve yaklaşık 25 yıldır psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. UV ile etkileşen psoralen DNA zincirleri arasındaki çapraz bağlanmayı engelleyerek DNA sentezini ve dolayısıyla da hücre proliferasyonunu engellemektedir. Psoralen olarak 8-metoksipsoralen veya 5-metoksipsoralen kullanılır (16). PUVA tedavisi iki ayrı protokolda uygulanabilir. Bu protokollerden ilkinde başlangıç dozunun ayarlanması hastanın deri tipine göre, diğerinde ise hastanın duyarlı olduğu minimal eritem doz belirlenerek yapılır (62, 121).

Fototerapi psoriasis tedavisinde kullanılan sistemik tedaviler içinde en az yan etkisi bulunan tedavi şeklidir (3). Akut yan etkiler arasında tedavinin 24-72. saatlerinde gelişen eritem, kronik yan etkiler arasında kronik aktinik hasar, lentigolar, nonmelanoma deri kanserleri yer almaktadır (16, 81). Deri kanseri insidansındaki artış UVA'nın kümülatif dozu ile ilişkilidir (16, 62, 81). Gebelik veya laktasyon dönemlerinde, karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde, UV ile alevlenen deri hastalıkları varlığında PUVA tedavisi uygulanmamalıdır (16, 62). PUVA tedavisi özellikle eritrodermik psoriasis, jeneralize püstüler psoriasis ve palmoplantar psoriasisde etkili olmaktadır (25).

UVB: Yaygın psoriasisli olguların sistemik tedavisinde ilk seçenektir. En etkili dalga boyu ise 313 nm'dir. Orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde ilk sırada yer alır. Jeneralize püstüler psoriasis ve guttat psoriasisde de ilk sırada düşünülebilir. UVB tedavisinin akut yan etkileri güneş yanığına benzeyen eritem, vezikülasyon ve deri kuruluğu, kronik yan etkileri ise foto yaşlanma şeklindedir. Deri kanseri geliştirme etkisi konusundaki bilgiler sınırlıdır, ancak PUVA'dan daha az olduğu düşünülmektedir (81). Kullanımı daha yeni olan darband (311nm) UVB'nin lezyonları iyileştirme ve remisyon süresi bakımından genişband UVB'den daha üstün olduğu düşünülmektedir (62, 72, 73, 81).

2-Metotreksat: 1951 yılında psoriasis etkisi farkedilmiş olan metotreksatın tedavide kullanımı 20 yıldır mevcuttur (72, 129). Psoriasis tedavisinde altın standart kabul edilir. Metotreksat dihidrofolat redüktazı inhibe eden folik asit antagonistidir, nükleotid ve aminoasit sentezini inhibe ederek DNA sentezini azaltır, mitozu ve hızlı çoğalan hücrelerin proliferasyonunu inhibe eder. Lenfosit proliferasyonu ve sitokin üretimini baskılamak yoluyla da immünespresif etki gösterir (81). Metotreksat kullanmadan önce hastanın karaciğer, renal ve hematolojik fonksiyonlarının normal olduğundan emin olunmalıdır. Başlangıçtaki yan etkileri ilaca bağlıdır ve oral mukozada erozyon, diare ve kemik iliği supresyonu şeklindedir. Uzun dönem tedavide yan etkileri arasında hepatotoksite, kronik renal hasar ve spermatogenez inhibisyonu sayılabilir (16). Karaciğer hastalığı öyküsü bulunanlarda metotreksat tedavisi öncesinde, transaminazları yüksek olanlarda 1gr'lık kümülatif dozda, transaminazları normal olanlarda kümülatif doz 1.5-2 gr'a ulaştığında karaciğer biyopsisi önerilmektedir (81, 129). Beyaz küre sayısı $3000/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısı $100000/\text{mm}^3$ altına düşerse ilaç kesilir. Psoriasisli hastaların %75-80'nde metotreksata yanıt ilk 1-4 haftada gözlenir. Haftalık 20-30 mg dozlar halinde uygulanır (129). Esas olarak püstüler psoriasis ve psoriatik artropatide etkilidir (25).

3-Siklosporin: Antijen sunucu hücreler ve T hücrelerine etkili olur. Sitokin salınımı ve lenfokinler üzerine etkisiyle yardımcı T hücre fonksiyonlarını etkiler. En önemli etkilerini kalsiyum bağımlı ileti yollarında kalmodulin ve siklofilini inhibe ederek gösterir ve bu yolla sıklık nükleotidler, protein kinazlar ve prostaglandinler, DNA, protein ve mRNA sentezini başlatan fosfolipaz A2'yi inhibe eder (129).

Siklosporin T hücrelerden, T hücre büyüme faktörü olarak bilinen IL-2 sentezini inhibe eder. T hücre aktivasyonunu ve sitokin sentezini engelleyerek erken dönemde durdurur (16). Siklosporin 1978 yılından beri organ transplantasyonu yapılan hastalarda rejeksiyonu engellemek amacıyla kullanılmaktadır. Psoriasisde siklosporinin uzun süreli düşük doz ya da kısa süreli yüksek doz farklı uygulamaları mevcuttur. Psoriasis tedavisinde önerilen dozu 2.5-5 mg/kg/gün'dür. Siklosporin kullanımının en önemli riskleri hipertansiyon, nefrotoksite ve malignite gelişimini artırmasıdır. İlaç kullanımı sırasında kan kreatinini, elektrolitleri, kan basıncı ve karaciğer fonksiyon testleri izlenmelidir. Ters etkilerin azaltılması için ilacın düşük dozlarda yakın takiple kullanımı önerilmektedir (129). Siklosporinin oldukça fazla ilaçla etkileşimi mevcut olup birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. Siklosporinin tedavisinde sık görülen bir durum tedavi sonrası sıklıkla görülen relapslardır (16, 72, 81) ve genellikle tedavi sonrası ilk 10 hafta içinde görülürler (72, 73, 129). Esas olarak plak tip psoriasisde etkilidir ancak uzun dönem kullanımında psoriatik artropati ve tırnak psoriasisinde de faydalı olur (25).

4-Oral Retinoidler: İlk kez 1941 yılında akne vulgaris için kullanılarak dermatolojik kullanıma girmişlerdir. Psoriasis için kullanımı 1986 yılında başlamıştır. İlaç psoriasisde, lökotrien ve HETE (Hidroksi-eikosatetraenoik asit) ürünlerini azaltarak nötrofil fonksiyonlarını baskılamak ve ornitin dekarboksilaz sentezini azaltmak yoluyla antiinflamatuvar etki, immünglobulin sentezi ve periferik lenfositlerin mitojen stimulusunu azaltarak da immünolojik etki gösterir (129). Antitümoral, antiproliferatif, antiinflamatuvar ve keratolitik etkisi vardır (81, 129). Esas olarak dirençli siddetli psoriasis tedavisinde önerilir. Jeneralize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasisde tek başına, plak tip psoriasisde ise PUVA ile kombine kullanımı önerilmektedir (25, 72, 129). Psoriasisde başlangıç dozu 0.75-1 mg/kg/gün şeklindedir. Maksimum dozu 1.5 mg/kg/gündür. İdame dozu olan 0.5-0.75 mg/kg/gün'e tedavinin başlangıcından 8-16 hafta sonra geçilmelidir (129). Psoriasis tedavileri içinde en sık yan etki gözlenen tedavi şekli olup, PUVA ile kıyasladığında 3 kat daha fazla yan etkisi gözlenir (4). Retinoidlerin en önemli yan etkileri teratojen olmaları, karaciğer enzimlerini ve kan lipidlerini yükseltmeleri, mukokutanöz yapılarda kuruluğa neden olmaları ve telogen effluviumdur (129). İlacın en çok kullanım şekli daha düşük dozlarınının

kullanımını mümkün kılan ve yan etkilerini büyük ölçüde azaltan PUVA ile birlikte kullanıldığı Re-PUVA şeklidir (72).

5-Mikofenolat mofetil: Mikofenolik asitin morfolinoetil esteridir. İnozin monofosfat dehidrogenaz enzimini reversibl olarak inhibe ederek etki gösterir. Bu enzim T ve B hücrelerinin proliferatif yanıtları için gerekli olan guanin monofosfat sentezi için gereklidir. İlacın ilk kullanımları allograft transplant hastalarında kombine tedaviler şeklinde olmuştur. Psoriasisde ise monoterapi olarak kullanılır. İlk çalışmalarda hafif-orta düzeyde terapötik yanıt alınsa da, ilacın psoriasis tedavisinde iyi bir alternatif olabileceği düşünülmektedir. Kullanım dozu 2-3 gr/gün şeklindedir (88).

6-Biyolojik tedaviler: Biyolojik tedaviler halen psoriasis tedavisinde en çok çalışılan alanı oluşturmaktadır. Bunlar immünolojik mekanizmaları çeşitli aşamalarda durdurarak etkili olurlar (119).

Peptid T: Psoriasis tedavisinde ilk kullanılan immünoterapi ajanıdır. Treoninden zengin polipeptid yapısındadır. Yardımcı T lenfositlerin Th2 subtipinden IL-10 salgısını artırmak yoluyla, mononükleer hücrelerden IFN salgısını azaltarak psoriasisde etkili olur (120).

Anti-CD4 antikorları: OKTcdr4a ve hlgG1-CD4 gibi anti-CD4 antikorları psoriasis infiltratındaki CD4 hücre popülasyonlarının sayısını azaltmak amacıyla kullanılan ilaçlardır (89, 119).

Anti-Tac: Psoriatik lezyonlardaki aktif CD4 ve CD8 tipi hücrelerin büyük oranda CD25 (Tac subünit) eksprese ettiğinin gösterilmesinden sonra gündeme gelen, infiltrattaki aktif hücrelere yönelik seçici toksinle tedavi şeklidir (120).

IL-10: IL-10 B hücre popülasyonunu artırarak, APC'lerin antijen sunma yeteneklerini azaltarak ve makrofajların sitokin salınımını artırıcı fonksiyonlarını etkileyerek psoriasisli hastalarda faydalı olmaktadır (89, 120).

TNF inhibitörleri: TNF- α 'nın psoriasis patogeneğinde etkili olduğunun netleşmesinden sonra TNF- α antikoru (İnfliximab) ve TNF reseptör blokörü (Etanercept) psoriasis tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (89, 120).

Biyolojik tedaviler arasında yer alan diğer ajanlar, CD 11a, CD18, CD2 gibi yüzey moleküllerine bağlanarak etkili olan yeni ilaçlar ve IL-10, DAB₃₈₉IL-2'dir (2, 119).

7-Sistemik kortikosteroidler: Antiinflamatuvar ve immünsupresif etkileri ile sadece eritrodermik psoriasis, püstüler psoriasis ve psoriatik artropatide kullanılırlar. Tedavi sonrasında sık görülen reboundlar nedeniyle rutin kullanımları kontrendikedir (16).

Sistemik tedavide kullanılan diğer ajanlar arasında fumarik asit esterleri, balık yağı, kolşisin, altın, hidroksiüre ve oral antibiyotikler sayılabilir (16, 25).

Çocukluk çağındaki psoriasis tedavisi: Stres ve diğer tetikleyici faktörlerin erken başlangıçlı psoriasisde daha etkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle çocukluk çağı psoriasisinde tetikleyici faktörlerden korunmak daha önemli olmaktadır. Topikal tedavide katran, topikal steroidler, kalsipotriol kullanılır. Çocuklarda kalsipotriol 5 mg/kg/hafta şeklinde güvenli olarak kullanılabilir. Bu dönem psoriasisde topikal tedavi ile kombine edilen UVB de kullanılabilir. Sistemik tedavi sadece eritrodermik ve püstüler psoriasisde önerilir. Metotreksat bu yaş grubunda 0.2 - 0.7 mg/kg haftalık dozda önerilir. Retinoidler daha sık kullanılır ve önerilen dozları 0.25 - 0.6 mg/kg'dır. Retinoidlerin prematür epifizyel kapanma riski bulunmaktadır (18, 93).

Tırnak psoriasis tedavisi: İntralezyonel triamsinolon asetonid enjeksiyonları, %1'lik 5-florourasil solüsyonu, PUVA, topikal steroid ve kalsipotriol uygulanabilir. Deri bulguları eşlik eden hastalarda sistemik olarak uygulanan metotreksat ve siklosporin tedavileri de tırnaklarda düzelme sağlar (25, 32, 121).

APOPİTOZİS

Psoriasis aşırı fakat kontrollü hücre çoğalmasına inflamasyonun eşlik ettiği ve T hücreleri ile keratinositler arasındaki etkileşimler sonucu geliştiği düşünülen bir dermatozdur. Epidermal hücre döngüsünde kısalma ve döngüye giren hücre sayısında artış bilinmekle beraber psoriasisdeki keratinositlerin yüksek proliferasyon aktivitesinin ve diferansiyasyon bozukluğunun sebebi bilinmemektedir. Keratinositlerde aşırı çoğalmanın olması hücre büyümesini ve çoğalmasını kontrol eden apoptozis mekanizmalarında bozukluk olduğunu düşündürmektedir (10).

Apoptozis, organizmanın hemen her hücresinde görülen, enerji bağımlı intihar programının aktivasyonu ile gerçekleşen fizyolojik hücre ölümüdür (27, 98).

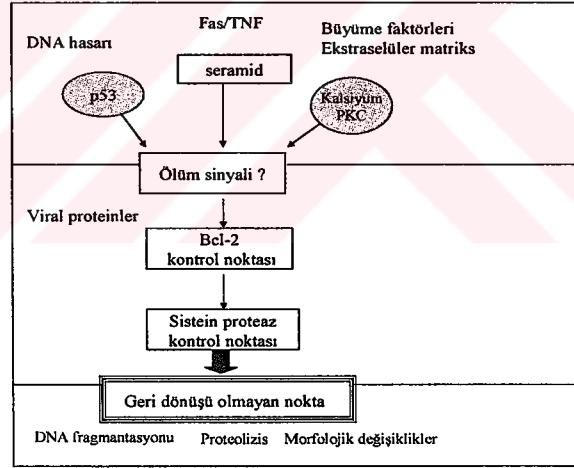
Apoptotik hücreler ışık mikroskobu ve elektron mikroskopisiyle tespit edilebilen morfolojik değişiklikler gösterirler. Apoptozis gelişecek hücre önce yoğunlaşır, normal hücresel bağlantılarını kaybeder, piknoz, karyoreksiz gibi nükleer değişiklikler gelişir, ancak mitokondri ya da diğer organellerde şişme olmaz ve lizozomlar sağlamdır. Bu özellikleri ile apoptozis nekroz ve diğer hücre ölümlerinden farklıdır. Apoptozisde mitokondri DNA'sının parçalanmaması spesifik bir ölüm programının geliştiğine işaret eder (27, 98).

Apoptozis büyüme faktörlerinin kaybı, TNF gibi sitokinlerin etkileri, hormonlar, immün sistem etkileri, viral enfeksiyonlar, erişkin doku hemostazı, hücresel hasara neden olan iyonize radyasyon, toksinler gibi pek çok uyarana cevap olarak aktive edilebilir (27, 98, 108).

Apoptozis fetal organ ve ekstremitelerin gelişimi ya da böceklerin metamorfozu sırasında olduğu gibi sabit bir gelişme programı dahilinde gerçekleşen programlanmış hücre ölümünden farklıdır, ancak çoğu yazar apoptozisi aynı anlamda kullanır (27, 98).

Organizmanın özel bir genetik programla kendi hücrelerini seçerek ölümüne olanak tanınması aslında yararlı bir savunma mekanizmasıdır. Virusle ya da toksik uyarılarla karşılaşan hücrenin ölümü, hem bu uyarının çevre komşu hücrelere iletimini hem de oluşturulan genetik hasarın yeni hücrelere aktarımını engellemektedir. Bu bakımdan apoptozis varlığı aslında hücrenin kanser gibi aşırı hücre çoğalması sonucu ortaya çıkan patolojik olaylara karşı kendini koruma amaçlı olarak seçtiği planlı bir intihardır (27, 98).

Apoptozis gelişiminin moleküler basamakları oldukça karışıktır. Memeli hücrelerinde apoptozisin en erken belirtisi nükleer DNA hasarıdır (77, 98, 108). İlk olarak intrasellüler ya da ekstrasellüler uyaranlar, hücrenin yaşayacağına ya da öleceğine karar verecek olan özel yollar aktive olur. Tümör süpresör geni olan p53 bu aşamada kontrol noktasında bulunur ve DNA hasarı sonrasında hücrenin hücre çoğalma döngüsüne gireceğine ya da apoptozisle öleceğine karar verir. Fas ligand ve TNF membran reseptörleri aracılığıyla intrasellüler seramid miktarı artırılır. Büyüme faktörleri ya da ekstrasellüler matriksle etkileşim sonucu hücre içi kalsiyum miktarı artırılır ve protein kinaz C aktive edilir. Bundan sonraki aşamada iki kontrol noktası daha vardır. İlki bcl-2 ekspresyonudur ve bazı viral proteinlerle artırılabilir. Sonraki kontrol noktası ise sistein proteazlarla ilişkilidir. Bu aşamadan sonra hücre geri dönülmez bir noktaya gelir ve nükleozomlar arası DNA fragmentasyonu, pek çok nükleer ve sitozolik proteinin proteolizi ve karakteristik morfolojik değişiklikler gelişir (Şekil 4) (108).



Şekil 4: Apoptozis başlatıcı mekanizmalar.

APOPTOZİSİ DÜZENLEYİCİ GENLER:

Onkogenen uyarı almadıkça hasarlı hücre apoptozise gider ancak bazı onkogenlerin yüksek oranda ekspresyonu da onkogenezisden korunmak için apoptozisi artırıcı yönde çalışır. Apoptozisde düzenleyici rolü bulunan pek çok onkogen bulunur. Bazı onkogenler (*myc*, *ras*, *abl*) eksprese edildiklerinde hücresel proliferasyonu uyarırlar, bazısının yokluğunda

(p53) hücresel proliferasyon düzenlenir, bazı onkogenler (bcl-2) aşırı eksprese edildiklerinde apopitozisi önler, diğer bazısının yokluğunda (p53) apopitozis engellenir (98).

Bcl-2: Apopitozis regülasyonunda hücrelerin uygunsuz bir biçimde apopitozise gidişinin önlenmesi de gereklidir. Bcl-2 apopitozisten koruyucu pek çok gen içerisinde en önemli olanıdır. Bcl-2 geni mitokondri membranının iç yüzünde bulunur, apopitozisi inhibe ederek hücresel proliferasyonlarda rol oynar (108), ancak bu durumlarda hücre çoğalmasını primer olarak uyarmaz (10, 104).

Bcl-2 tipik olarak proliferen hücrelerde bulunur ve bu hücreleri apopitozisten korur (98, 104). Terminal diferansiasyonunu tamamlamış hücrelerde ise bcl-2 ekspresyonu bulunmaz (98). Keratinositler ve melanositlerin farklılaşmasına bağlı olarak bcl-2 proteininin ekspresyonu ve hücresel oranı ters orantılı biçimde azaldığı gösterilmiştir (10, 104). Bu nedenle epidermiste bazal tabakada bcl-2 ekspresyonu bulunurken, suprabazal tabakada bulunmaz (21, 98).

Normal deride bcl-2 proteini eksprese eden hücreler bazal keratinositler, melanositler, kıl folikülü epiteli, sebace bezlerin terminal duktusları ve ekrin bezlerdir (6, 10, 104). Nadiren dermiste tek tek mononükleer hücrelerde de bcl-2 immünreaktivitesi gözlenebilir (6).

Psoriasisde apopitozisin çalışıldığı yayınlarda, bcl-2 ekspresyonu değişik oranlarda tespit edilmiştir (10, 107, 115).

p53 geni: p53 genomun koruyucusu olarak bilinen bir genidir ve DNA hasarı bulunan hücrenin büyüme siklusunun G1-S fazında durmasına neden olur. Burası karar aşamasıdır, ya patolojik uyarının etkisi onarılarak hücrenin mitoz döngüsüne girmesine ya da hasar büyükse ölümüne aracılık edilir (27, 49, 55, 98, 107, 108). p53'ün yönettiği genler apopitozisi önleyen bcl-2 genini azaltır. Bu nedenle p53 ve bcl-2 arasındaki denge apopitozisi regüle eder (108).

p53 geni, wild tip ve mutant tip olarak iki şekilde bulunur. Wild tip p53, tüm normal memeli hücrelerinin nükleuslarında bulunmaktadır. Bu proteinin konsantrasyonu kısa yarı ömrü (2-4dk) nedeni ile immünohistokimyasal yöntemlerle saptanabilecek miktarın genellikle altındadır. p53 genindeki mutasyonlar veya bazı proteinlerle etkileşim p53 proteinini stabilize ederek immünohistokimyasal olarak tespit edilmesini sağlar (55). Ancak p53'deki mutasyonlar da apopitozisi indükleyebilirler, yine transkripsiyonel ve translasyon

inhibitörlerinin varlığında p53 bağımlı apoptozis ortaya çıkabilir. Wild tip p53, DNA transkripsiyonunu aktive ederek bir çok genin ekspresyonunu düzenler, DNA hasarının giderilmesinde DNA sarmallarının replikasyonu ve onarımı aşamasında rol alır. P53 proteininde fonksiyon kaybı varsa veya mutant tip p53 geni oluşmuşsa DNA kırıkları onarılamamaktadır (63, 108). Tüm kanserlerin yaklaşık yarısında inaktivasyonla sonuçlanan p53 kayıpları ve mutasyonları gösterilmiştir. Bu nedenle p53, insan kanserlerinde en sık mutasyona uğrayan genlerdir (49, 108).

Malign hastalıklardan daha az olmakla birlikte inflamatuvar deri hastalıklarında da skuamöz epitelin p53 ekspresyonu gösterilmiştir (107). Normal insanlarda da düşük seviyelerde wild tip p53 geni saptanabilmektedir (57). Liken planus, psoriasis, kronik dermatit, seboreik keratoz, skuamöz hücreli karsinom, keloid ve keratoakantomada p53 artışı saptanmıştır (49, 107). DNA hasarına yol açtığı bilinen UV ışınlarının psoriasisli hastalarda p53 birikimini artırdığı bilinmektedir (55, 92).

Wild tip p53, hücre çoğalma döngüsünü G1-S fazında durdurduğu için p53 ekspresyonu oranı ile hücre proliferasyonu arasında ilişki olması kaçınılmazdır (55, 107). Bir çok çalışmada p53 proteinin birikiminin hücre proliferasyonu ile arttığını gösterir şekilde p53 pozitifliği ile mitoz arasında ilişki saptanmıştır. Bu nedenle immünohistokimyasal olarak tespit edilen p53 varlığı ya da artışı her zaman malignite göstergesi olarak düşünülmemelidir (107). Ayrıca DNA hasarına doğal fizyolojik yanıt olarak artmış wild tip p53 protein sentezi sonucu da p53 birikimi olabilmektedir (55). İmmünohistokimyasal p53 birikimi ile p53 mutasyonları arasında güçlü ilişki varlığını bildiren çalışmalar da vardır (107).

APOPTOZİS İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR:

Apoptozis gelişigüzel gelişen bir durum değildir ve hücre akışı ile lokal proliferasyon dışında dokulardaki hücre döngüleri de apoptozis oranı ile düzenlenir. Apoptozisin normal şekilde ve zamanında olması, doku gelişimi, doku homeostazının sağlanması gibi normal fizyolojik olayların ve immünregülasyonun idamesi için gereklidir (20).

Apoptozisin azalmasıyla gelişen hastalıklar arasında karsinomlar, Epstein Barr Virüs enfeksiyonu gibi viral hastalıklar, lupus eritematozus, inflamatuvar barsak hastalıkları, otoimmün diyabet gibi otoimmün hastalıklar yer almaktadır (20, 107).

Apoptozisin artması ile gelişen hastalıklar arasında aplastik anemi, kronik nötropeni, beta talasemi, myelodisplastik sendromlar gibi hematolojik hastalıklar; Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif sendromlar; polikistik böbrek hastalığı, fulminan hepatitler ve AIDS yer almaktadır (107).

Dermatolojik hastalıklardan liken planus, fiks ilaç erupsiyonu ve kutanöz amiloidoz patogeneğinde apoptozis üzerinde durulmaktadır (21). Bazı çalışmalarda ise sistemik lupus eritematozus ve keloid gelişiminde apoptozis başlatıcı mekanizmalarında bozukluklar suçlanmaktadır (6, 9, 58).

Epidermiste apoptozis sık gözlenir ve histopatolojik olarak liken planusda görülen Civatte cisimcikleri ve fotodermatozlarda görülebilen güneş yanığı hücreleri de apoptotik hücreler olarak bilinmektedirler (98).

PSORIASİSDE APOPTOZİS

Normal insan keratinositlerinde yaşam süresini kontrol eden mekanizmalar tam olarak bilinmezken, psoriatik lezyonlardaki keratinositlerin artmış çoğalmasının nedeni konusundaki bilgilerimiz daha kısıtlıdır. Psoriasis keratinositlerin hiperproliferasyonu ile gider ve keratinositler farklı diferansiyasyon basamakları izler, apoptozisi bloke eden genlerin psoriasisde artmış düzeyleri daha önceki çalışmalarda tespit edilmiş ve psoriasisdeki epidermal kalınlık ve değişmiş doku yapısına sebep olarak, bu hücrelerin apoptozise değişmiş cevabı düşünülmüştür. Normal insan epidermisinde süperfisyal tabakalardaki keratinositler apoptozise gider ve bu yolla da bazal tabaka hücrelerinin proliferasyonu düzenlenir veya dengelenir (129). Psoriasis keratinositlerinde hiperproliferasyona ek olarak matürasyonlarında azalma ve hücre döngü sürelerinde kısalma görülmüştür. Psoriasisde asıl uyaran ne olursa olsun keratinositler artmakta ve stratum korneum kalınlaşmaktadır, bu yüzden de bu hücrelerin apoptozise dirençli olabilecekleri düşünülmektedir (27).

Normal deride apoptozis sadece stratum korneumda tanımlanmıştır. Psoriasisde ise diferansiye tabakalardaki hücrelerde apoptozis artmıştır. Bu, histopatolojik olarak tespit edilen granüler tabaka incelmesinin bir açıklaması olabilir. Bu durumun germinatif tabakanın artmış çoğalmasına bir yanıt olduğu düşünülmektedir. Germinatif tabakadaki apoptozis konusunda ise çok az bilgimiz vardır. Apoptozisin diferansiyasyondan bağımsız olarak gelişebileceği gösterilmiştir. Bu apoptozisin hücre yenilenmesini, germinatif tabaka

hücrelerinin büyümesini ve proliferasyon oranlarını düzenleyerek kontrol ettiği şeklinde açıklanmaktadır. Normal epidermis, psoriatik epidermis ve PUVA ile tedavi edilmiş psoriatik epidermis incelendiğinde apoptozisin aktif psoriasisde azaldığı ve iyileşen psoriatik alanda arttığı saptanmıştır. Bu değerlendirme sadece germinatif tabakaya göre yapılmıştır. Psoriasisde germinatif tabakadaki hücrelerde apoptozisin azalmasının histopatolojik anlamı hiperproliferasyonudur. Bu bulgular da apoptozisi önleyen genlerin bazal tabaka keratinositlerinde fazla olduğu ve bu keratinositlerin apoptozise daha dirençli olduğunu belirten çalışmaları desteklemektedir (6, 77, 130). Aslında UVB maruziyeti sonrasında psoriatik plaklardaki T lenfositlerin apoptozise yöneldiği ve sayılarının azaldığı, keratinositlerdeki apoptozisin ise etkilenmediği tespit edilmiştir (130). Wrone ve ark.ları normal deri ve psoriatik derideki keratinositleri semisolid bir ortamda apoptozisleri bakımından değerlendirdiklerinde, psoriatik keratinositlerin DNA fragmentasyonuna dolayısıyla da apoptozise daha dirençli olduğunu görmüşlerdir (130).

Psoriasisde apoptozis belirteçleri olarak p53 ve bcl-2'nin kullanıldığı çalışmalarda p53 düzeyleri genel olarak yüksek saptanmaktadır (Tablo 6) (10, 55, 63, 107, 110). Bcl-2 düzeyleri ise genellikle normal deriye yakın oranlarda tespit edilmişlerdir (10, 107).

<i>Çalışma</i>	<i>Hasta sayısı</i>	<i>p53 (%)</i>	<i>ki-67 (%)</i>
<i>Soini ve ark.(107)</i>	20	0.3	7.15
<i>Hannuksela-Svahn ve ark.(55)</i>	23	1.4	16.6
<i>Tadini ve ark.(110)</i>	20	20	5.8
<i>Işıksaçan (63)</i>	30	15.5	
<i>Ando ve ark.(2)</i>	30		54
<i>Caldwell ve ark.(19)</i>	20		21.5
<i>Başkan ve ark.(10)</i>	24	11.51	38.19
<i>Reichrath ve ark.(99)</i>	5		3.4

Tablo 6: Psoriasisde p53 ve ki-67 ekspresyonları.

Sonuç olarak psoriasisdeki epidermal hiperproliferasyonda apoptozis iki şekilde yer almaktadır. Germinatif tabakadaki keratinositlerde apoptozis oranı azalmaktadır. Prolifere hücre sayısındaki fazlalık sonucu, diferansiye hücre kompartmanındaki normalde de bulunan apoptozis oranı ise artmaktadır (77).

Ki-67: Hücre çoğalmasını değerlendirmek için en sık kullanılan antijenlerden birisi ki-67'dir (103, 107). Bu antijen hücre döngüsünün G0 ve erken G1 evreleri dışındaki tüm evrelerinde eksprese edildiğinden, bu nükleer antijene karşı monoklonal antikolar kullanılarak çoğalma halinde olan hücreler tespit edilebilmektedir (29, 103, 107).

Ki-67 non-histon proteindir ve preribozomlarla ilişkilidir (11). İmmünblot analizinde 345-kDa ve 395-kDa proteinlerinden oluşan çift band gösterir (11, 107). Bu antijen hücre döngüsünün S fazına kadar nükleer içerikte birikir ve G1 fazında parçalanarak elimine edilir (11).

Normal deride ki-67 boyanan hücre oranı, %1-3 arasındadır (107) ve daha çok bazal ve suprabazal tabakalarda gözlenmektedir (10). Psoriatik keratinositlerin hiperproliferasyonuna ki-67 ekspresyonu artışı eşlik etmektedir, bu durum pek çok çalışmada tespit edilmiştir (Tablo 6) (2, 10, 19, 55, 99, 107, 110).

GEREÇ VE YÖNTEM

I. GEREÇ

Çalışmaya Ocak 2000 ile Şubat 2002 arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran klinik ve histopatolojik olarak psoriasis vulgaris tanısı almış, son bir ay içerisinde sistemik ve iki hafta içerisinde topikal tedavi almamış, aktif psoriasisli 30 olgu ile 15 sağlıklı kontrol alınmıştır.

Çalışma grubunda yer alan ve PASI ile 15'in altında skora sahip orta şiddetli kronik plak tip psoriasisli 15 olguya kalsipotriol pomad ve 15 olguya metilprednizolon aseponat pomad uygulanmıştır. Bu olguların yaşları 21 ile 45 arasında değişmekte olup, ortalama 32.50 ± 6.71 idi. 17'si kadın ve 13'ü erkekti.

Sağlıklı kontrol grubunda, polikliniğimize inflamatuvar dermatozlar dışında bir nedenle başvuran, sistemik herhangi bir hastalığı olmayan ve herhangi bir sistemik tedavi almayan hastalar arasından seçilen 8'i kadın ve 7'si erkek, toplam 15 olgu yer almaktaydı. Yaşları 23 ile 35 arasında değişmekte olup, ortalama 29.33 ± 4.88 idi.

Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan tüm bireyler, çalışma konusunda bilgilendirilmiş ve onayları alınmıştır. Çalışma öncesinde tüm hastalarda hemoglobin, beyaz küre, hematokrit, sedimentasyon hızı, açlık kan şekeri, kan üre azotu, kreatinin, ürik asit, alanin amino transferaz, aspartat amino transferaz, alkalin fosfataz, total protein, albumin, direk bilirubin, indirek bilirubin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, tam idrar tetkiki yapılmış ve değerleri normal sınırlarda olanlar çalışmaya alınmıştır.

II. YÖNTEM

Çalışma grubundaki tüm olgular yaş, cinsiyet, klinik özellikler, histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirildi.

Kontrol grubunda yer alan olguların yaş ve cinsiyet özellikleri değerlendirildi.

Çalışma grubunda yer alan hastaların, tedavi öncesi ve sonrası klinik durum değerlendirmesi, PASI skorlama sistemi ile yapılmıştır. PASI skorlama sistemi, psoriasislilerde hastalığın şiddetinin tutulan alan ile birlikte değerlendirilmesini sağlar. Bu sistemde önce lezyonlar eritem (E), indurasyon (İ) ve deskuamasyon (D) düzeyleri bakımından her bir parametre için ayrı ayrı hafif=1, orta=2, şiddetli =3 ve çok şiddetli=4 şeklinde puanlandırılır ve her bir lezyon için ayrı ayrı toplanarak lezyonun yerleşim yeri katsayısı ve tutulum alanı değeri ile çarpılır. Baş (H), gövde (T), üst ekstremita (U) ve alt ekstremita (A) için belirlenen bu sabit katsayılar sırasıyla 0.1, 0.3, 0.2, 0.4'tür . Yine her bir lezyonun tutulum alanı değeri, vücut yüzeyinin tutulum oranına karşılık gelir ve 1: %1-9, 2: %10-29, 3: %30-49, 4: %50-69, 5: %70-89 6: %90-100 şeklinde 1-6 arası puanlama yapılır.

Buna göre PASI skoru formülü şöyle olmaktadır:

$$0.1(E_H + I_H + D_H)A_H + 0.3(E_T + I_T + D_T)A_T + 0.2(E_U + I_U + D_U)A_U + 0.4(E_L + I_L + D_L)A_L$$

PASI skoru ile psoriasis şiddeti de belirlenebilir:

PASI<3: hafif şiddette psoriasis, 3<PASI<15: orta şiddette psoriasis, PASI>15: şiddetli psoriasis olarak değerlendirilmektedir. Formül gereği PASI skoru 0-72 arasında değişmektedir (84, 122).

Çalışma grubunda yer alan ve tedavi öncesi PASI skoruna göre orta şiddetli psoriasis bulunan (PASI skoru <15) 30 hastanın PASI skoru altı haftalık tedavi sonrasında tekrar değerlendirildi. Saçlı deri tutulumu PASI skorunu etkileyeceğinden, olgu seçimi aşamasında saçlı deri psoriasis bulunanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışma kapsamındaki tüm olgular yaş, cinsiyet özellikleri bakımından, çalışma grubu olguları ise ek olarak PASI skorları bakımından benzer nitelikte alınmaya dikkat edilmiştir.

Çalışma grubunda yer alan psoriasisli olguların tanıları insizyonel biyopsi örnekleri ile konulmuş olup, tedavi sonrası biyopsi örnekleri aynı lezyonların sınırları içerisinde alınarak histopatolojik iyileşme değerlendirilmiştir. İmmünohistokimyasal incelemeler alınan bu biyopsi örneklerinde tedavi öncesi ve sonrasında tekrarlanmıştır. Aynı şekilde PASI skorları da tedavi öncesi klinik tutulum şiddetinin değerlendirilmesi ve hasta seçiminde kullanılmış olup, tedavi sonrası klinik düzelmeyi değerlendirmek amacıyla tekrarlanmıştır.

Klinik ve histopatolojik olarak psoriasis tanısı bulunan olgular rasgele iki gruba ayrılarak kalsipotriol pomad ile MPA pomad tedavileri almış olup, tedaviler günde iki kez ince bir tabaka şeklinde ve oklüzyon yapılmadan uygulanmıştır. Kalsipotriolün önerilen dozu maksimum 100 gr/hafta'dır, çalışmamızda güvenlik amacıyla kalsipotriol dozunun haftada 50 gr'ı geçmemesine dikkat edilmiştir. Altı haftalık tedavi süresinde hastalar, tedavi uyumunun sağlanması için haftada bir kontrol amaçlı değerlendirilmiş, PASI skorlaması, histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeler, altı haftalık sürenin sonunda yapılmıştır. Topikal uygulamaların sadece lezyonlarla sınırlandırılması konusunda hastalar bilgilendirilmişlerdir.

15 sağlıklı kontrolün her birinden bir kez sağlam gövde derisinden insizyonel biyopsi alınarak, 15 biyopsi materyali hazırlanmış ve immünohistokimyasal incelemeler yapılmıştır.

Doku kesitlerinin hazırlanmasını takiben immünohistokimyasal çalışmalar aşağıdaki şekilde uygulanmıştır:

1. Kalınlığı 4µ olan kesitler polilizinli camlara alındıktan sonra 56 °C sıcaklıktaki etüvde 12 saat bekletilerek deparafinize edildi.
2. Ksilolden ve çeşitli derecelerde alkollerden geçirilerek 30 dakika deparafinize ve dehidrate edildi.
3. Kesitler çeşme suyunda 1 dakika süreyle yıkandı.
4. Hidrojen peroksit (H₂O₂) içinde 10 dakika süreyle bekletildi.
5. Phosphate-buffered saline (PBS) ve distile su ile yıkandı.
6. Antijen retrivel solusyonunda mikrodalga fırın içinde 15 dakika bekletildi.
7. PBS ve distile su ile yıkandı ve kurulandı.
8. Protein blok solusyonunda 20 dakika bekletildi.

9. Kesitlerin üzerine primer antikör solüsyonu (p53, clone: DO-7, kod numarası: N1581, Dako; bcl-2, kod numarası: N1587, Dako; ki-67, kod numarası: N1574, Dako) tamamen örtecek şekilde damlatıldı ve oda sıcaklığında iki saat süreyle bekletildi.
10. PBS ile yıkandı ve kurulandı.
11. Biotinle bağlanmış bağlayıcı antikör ile (sekonde antikör, Dako, High Wycombe, UK) muamele edilerek 20 dakika bekletildi.
12. PBS ile yıkandı ve kurulandı.
13. Avidin-biotin kompleks uygulanarak 30 dakika bekletildi.
14. PBS ile yıkandı ve kurulandı.
15. Kromojen olarak DAB (Diaminobenzidin tetraklorid) damlatıldı ve 10 dakika bekletildi.
16. Çeşme suyunda 5 dakika yıkandı.
17. Zemin boyaması için Hematoksilen boyası uygulandı.
18. Dehidratasyon için kesitler sırası ile %90, %95, %100'lük alkol solüsyonlarında ikişer dakika bekletildi. Ksilolde saflaştırıldıktan sonra balsam ile kapatıldı.

Pozitif kontrol olarak p53 için kolon karsinomu; bcl-2 için tonsil ve internal kontrol olarak perivasküler lenfositler; ki-67 için ki-67 ile pozitif boyanan meme karsinomu kullanıldı.

İmmünohistokimyasal değerlendirme: ki-67, bcl-2 ve p53 rastgele seçilmiş dört ardışık epidermal alanda x400 büyütmede 1000 keratinosit sayılarak bunların içinde pozitif nükleer boyanma gösteren hücrelerin yüzde oranları alınarak değerlendirildi (10) (Resim 1-9).

İstatistiksel analiz hesaplamaları Statistical Programme for Social Sciences 11.0 (SPSS 11.0) programı ile hazırlanmıştır. Çalışma grubu ve kontrol grubu olgularının yaş ve cinsiyet özellikleri ve immünohistokimyasal parametrelerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi, çalışma grubu olgularının PASI skorlarının karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. Test için $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edilmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları (ss): ortalama \pm ss şeklinde verilmiştir.

BULGULAR

Çalışma kapsamına klinik ve histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış, PASI skoru 15'in altında hesaplanmış, kronik plak tip psoriasis vulgarisi bulunan 30 hasta çalışma grubu olarak ve 15 sağlıklı olgu da kontrol grubu olarak alındı. Çalışma grubundaki hastalar rasgele kalsipotriol pomad ve MPA pomad tedavi gruplarına ayrılarak altı hafta izlendiler.

A. Yaş ve cinsiyet özellikleri:

Çalışma grubunu oluşturan 30 psoriasisli olgunun 17'si (%56.6) kadın, 13'ü (%43.3) erkekti. Yaşları 21 ile 45 arasında değişmekte olup, ortalama 32.50 ± 6.71 idi. Kalsipotriol grubunu oluşturan 15 olgunun 8'i (%53.3) kadın, 7'si (%46.7) erkekti. Yaşları 21 ile 45 arasında değişmekte olup, ortalama 32.60 ± 6.44 idi.

MPA grubunu oluşturan 15 olgunun 9'u (%60) kadın, 6'sı (%40) erkekti. Yaşları 23 ile 45 arasında değişmekte olup, ortalama 32.40 ± 6.99 idi. Çalışma grubunu oluşturan olguların yaş, cinsiyet özellikleri, tedavi öncesi ve sonrası PASI skoru değerleri Tablo 7 ve 8'de gösterilmiştir.

Kontrol grubunu oluşturan 15 olgunun 8'i (%53.3) kadın, 7'si (%46.7) erkekti. Yaşları 23 ile 35 arasında değişmekte olup, ortalama 29.33 ± 4.88 idi. Kontrol grubunun yaş, cinsiyet özellikleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan olgular yaş ve cinsiyet özellikleri bakımından benzerdi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

B. PASI skorları

Kalsipotriol grubundaki hastaların PASI skorları ortalaması tedavi öncesi 9.98 ± 1.76 ve tedavi sonrası 3.04 ± 0.88 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). MPA grubundaki hastaların PASI skorları ortalaması tedavi öncesi 10.13 ± 1.65 ve tedavi sonrası 2.13 ± 1.65 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Şekil 5).

Her iki grubun tedavi öncesi PASI skorları ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$), yine tedavi sonrasında da PASI skorları ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuyordu ($p > 0.05$) (Şekil 6).

Çalışmamızda, kalsipotriol pomad ortalama PASI skorunu 9.98 ± 1.76 'den 3.04 ± 0.88 ' e indirerek, ortalama PASI skorunda %69.53 azalma sağlamıştır. MPA tedavisi ise ortalama PASI skorunu 10.13 ± 1.65 'den 2.13 ± 1.65 'e indirerek, ortalama PASI skorunda %78.97 oranında bir azalma sağlamıştır. Kalsipotriol ve MPA pomad grubu olgulardaki, iyileşme oranları MPA grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır ($p < 0.05$) (Şekil 7).

C. p53, ki-67, bcl-2 değerleri

I. Tedavi öncesi:

Kontrol grubu için p53 değerleri ortalaması 3.27 ± 3.21 , ki-67 değerleri ortalaması 4.93 ± 4.77 , bcl-2 için ise 1.80 ± 0.41 idi. Kontrol grubu olgularının p53, ki-67 ve bcl-2 değerleri Tablo 9'da verilmiştir.

Kalsipotriol grubu tedavi öncesi ortalama p53 değeri 8.13 ± 6.87 , ki-67 değeri 22.33 ± 16.35 ve bcl-2 için ise bu değer 3.87 ± 2.82 idi. MPA grubunun tedavi öncesi ortalama p53 değerleri 9.13 ± 7.44 , ki-67 değeri 19 ± 12.56 ve bcl-2 için bu değer 3.67 ± 2.84 idi. Çalışma grubu (kalsipotriol grubu + MPA grubu) olgularının p53, ki-67 ve bcl-2 değerleri Tablo 10 ve 11'de gösterilmiştir.

Tedavi öncesi her üç parametre açısından kalsipotriol ve MPA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuyordu ($p > 0.05$) (Şekil 8).

Çalışma grubunda tedavi öncesi ortalama p53 ekspresyonu oranı 8.63 ± 7.15 , ortalama ki-67 ekspresyon oranları 20.66 ± 14.45 , ortalama bcl-2 ekspresyon oranı 3.74 ± 2.83 idi.

Sağlıklı kontrollerin p53 değerlerinin ortalamaları ile çalışma grubunun tedavi öncesi aynı parametrelerin ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Şekil 9).

Sağlıklı kontrollerin ki-67 ve bcl-2 değerlerinin ortalamaları ile çalışma grubunun tedavi öncesi aynı parametrelerin ortalama değerleri karşılaştırıldığında ise aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Şekil 9) .

II. Tedavi sonrası

i.Kalsipotriol grubu

Kalsipotriol grubundaki hastaların tedavi öncesi p53 değerleri ortalaması (8.13 ± 6.87) ile tedavi sonrası ortalaması: 1.60 ± 2.94 arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Tedavi öncesi ki-67 değerleri ortalaması (22.33 ± 16.35) ile tedavi sonrası ortalaması: 9.8 ± 6.48 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Tedavi öncesi bcl-2 değerleri ortalaması (3.87 ± 2.82) ile tedavi sonrası ortalaması: 4.60 ± 1.92 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Şekil 10).

ii. MPA grubu

MPA grubundaki hastaların tedavi öncesi p53 değerleri ortalaması (9.13 ± 7.44) ile tedavi sonrası ortalaması (1.47 ± 2.94) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Bu grupta tedavi öncesi ki-67 değerleri ortalaması (19 ± 12.56), tedavi sonrası ortalama (11.8 ± 12.36) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Tedavi öncesi bcl-2 boyanma ortalaması (3.67 ± 2.84) ile tedavi sonrası ortalama (5.53 ± 2.16) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Şekil 11).

iii. Kalsipotriol grubu –MPA grubu

Çalışma grubunda yer alan kalsipotriol ve MPA grubu olguların tedavi sonrası ortalama p53, ki-67, bcl-2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 12).

iiii. Kontrol grubu - Çalışma grubu

Çalışma grubunda tedavi öncesi ortalama p53 ekspresyonu oranı 8.63 ± 7.15 ve tedavi sonrası 1.53 ± 2.94 olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Tedavi öncesi ortalama ki-67 ekspresyon oranları 20.66 ± 14.45 iken, tedavi sonrası 10.80 ± 9.42 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Şekil 13).

Tedavi öncesi ortalama bcl-2 ekspresyon oranı 3.74 ± 2.83 iken, tedavi sonrasında 5.06 ± 2.04 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Şekil 13).

Kontrol grubunun p53, ki-67, bcl-2 değerlerinin ortalamaları ile çalışma grubunun tedavi sonrası ortalama değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (şekil 14).

Kalsipotriol ve MPA grupları ile kontrol grubunun, tedavi öncesi ve tedavi sonrası p53, ki-67, bcl-2 ortalamaları şekil 15’de özetlenmiştir.



Tablo 7: Kalsipotriol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri ile PASI skoru değerleri.

<i>Hasta No.</i>	<i>Yaş</i>	<i>Cinsiyet</i>	<i>PASI skoru</i>	
			<i>Tedavi öncesi</i>	<i>Tedavi sonrası</i>
1.	35	K	12.4	0.4
2.	24	E	9	0.8
3.	28	E	8.1	1.2
4.	45	E	9.4	0
5.	37	K	8.1	3
6.	34	E	12.4	0
7.	36	E	9.4	0.4
8.	29	K	12	0
9.	42	E	9	0.6
10.	36	E	9	0
11.	29	K	12.4	0.6
12.	27	K	12.4	1.2
13.	32	K	9	0
14.	34	K	9	0
15.	21	K	8.1	1.2
<i>Ortalama</i>	32.60 ± 6.44	K/E = 8/7	9.98 ± 1.76	3.04 ± 0.88

Tablo 8: MPA grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri ile PASI skoru değerleri.

<i>Hasta No.</i>	<i>Yaş</i>	<i>Cinsiyet</i>	<i>PASI skoru</i>	
			<i>Tedavi öncesi</i>	<i>Tedavi sonrası</i>
1.	34	K	12.4	2.6
2.	32	K	9	1.2
3.	35	E	9	2.6
4.	23	K	9	1.2
5.	24	E	12.4	2.4
6.	36	K	9	1.2
7.	37	E	9	3
8.	23	K	9	1.2
9.	24	K	12.4	4.6
10.	32	K	12.4	4.6
11.	34	E	9	1.2
12.	27	K	9	1.2
13.	37	E	12.4	2.6
14.	43	E	9	1.2
15.	45	K	9	1.2
<i>Ortalama</i>	32.4 ± 6.99	K/E = 9/6	10.13 ± 1.65	2.13 ± 1.65

Tablo 9: Kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri ile p53, ki-67 ve bcl-2 değerleri.

<i>Hasta No.</i>	<i>Yaş</i>	<i>Cinsiyet</i>	<i>p53 (%)</i>	<i>ki-67 (%)</i>	<i>bcl-2 (%)</i>
1.	23	K	10	2	2
2.	25	E	10	0	2
3.	29	E	2	5	2
4.	34	K	4	10	2
5.	32	K	2	15	2
6.	34	E	4	0	2
7.	35	K	5	0	2
8.	32	K	5	0	1
9.	34	K	2	10	1
10.	34	K	3	0	2
11.	23	E	1	15	2
12.	24	E	1	8	2
13.	25	E	0	5	2
14.	23	K	0	5	2
15.	33	E	0	4	1
Ortalama	29.33 ± 4.88	K/E = 8/7	3.27 ± 3.21	4.93 ± 4.77	1.80 ± 0.41

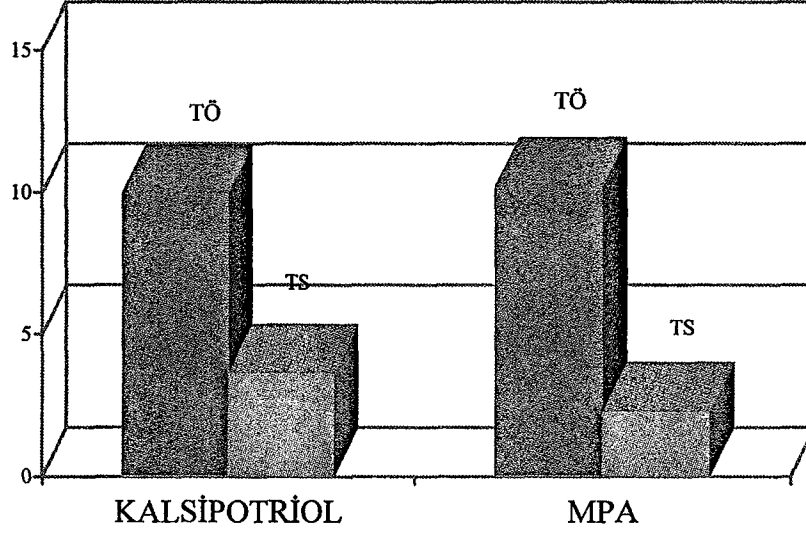
Tablo 10: Kalsipotriol grubu olguların tedavi öncesi ve sonrası p53, ki-67 ve bcl-2 değerleri.

<i>Hasta No.</i>	<i>p53(%)</i>		<i>ki-67(%)</i>		<i>bcl-2(%)</i>	
	<i>Tedavi Öncesi</i>	<i>Tedavi Sonrası</i>	<i>Tedavi Öncesi</i>	<i>Tedavi Sonrası</i>	<i>Tedavi Öncesi</i>	<i>Tedavi Sonrası</i>
1.	15	1	40	5	2	2
2.	10	10	10	15	2	5
3.	0	5	15	15	5	5
4.	0	3	5	8	2	5
5.	5	0	40	1	5	5
6.	0	0	45	0	10	5
7.	5	0	0	25	5	8
8.	10	0	25	15	2	2
9.	10	0	15	5	2	8
10.	15	0	20	8	10	5
11.	15	0	45	10	2	2
12.	2	0	45	5	2	2
13.	20	0	5	15	2	5
14.	15	5	15	10	2	5
15.	0	0	10	10	5	5
Ortalama	8.13 ± 6.87	1.60 ± 2.94	22.33 ± 16.35	9.8 ± 6.48	3.87 ± 2.82	4.60 ± 1.92

Tablo 11: MPA grubu olguların tedavi öncesi ve sonrası p53, ki-67 ve bcl-2 değerleri.

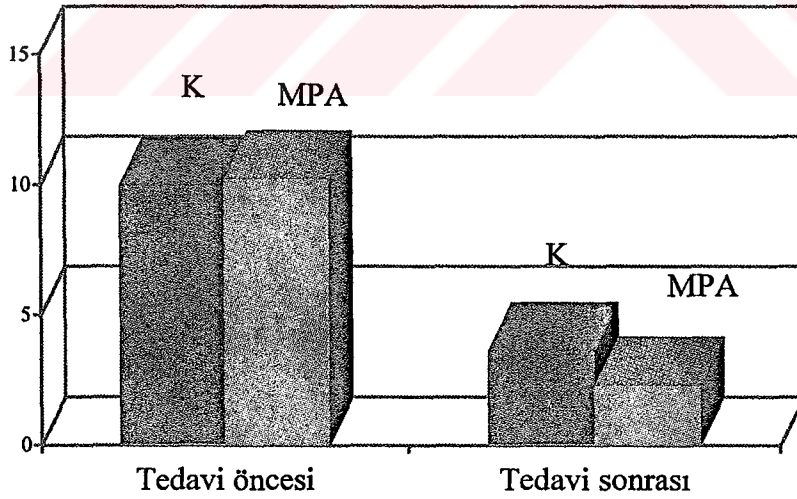
<i>Hasta No.</i>	<i>p53(%)</i>		<i>ki-67(%)</i>		<i>bcl-2(%)</i>	
	<i>Tedavi Öncesi</i>	<i>Tedavi Sonrası</i>	<i>Tedavi Öncesi</i>	<i>Tedavi Sonrası</i>	<i>Tedavi Öncesi</i>	<i>Tedavi Sonrası</i>
1.	10	5	35	5	5	5
2.	25	5	30	2	2	5
3.	10	10	20	40	10	8
4.	15	2	10	5	2	2
5.	5	0	15	5	2	5
6.	0	0	25	5	2	5
7.	1	0	25	15	2	10
8.	5	0	15	10	2	5
9.	10	0	45	15	2	5
10.	10	0	15	5	2	2
11.	15	0	5	40	10	8
12.	0	0	0	0	2	8
13.	20	0	30	5	2	5
14.	1	0	5	10	5	5
15.	10	0	10	15	5	5
Ortalama	9.13 ± 7.44	1.47 ± 2.94	19 ± 12.56	11.8 ± 12.36	3.67 ± 2.84	5.53 ± 2.16

PASI skoru ortalaması



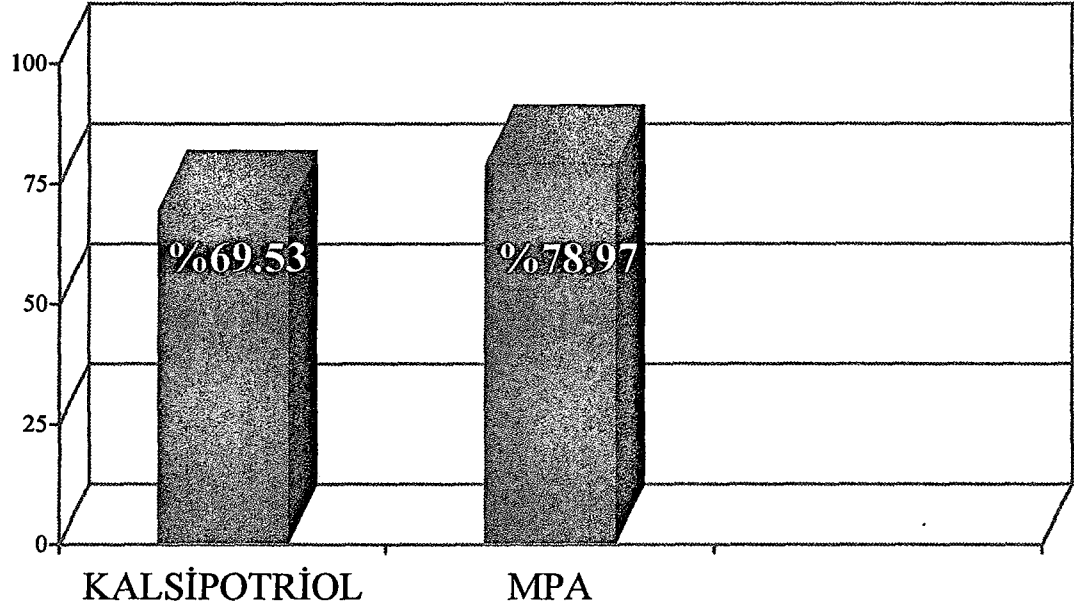
Şekil 5: Kalsipotriol grubunun tedavi öncesi (TÖ) ve tedavi sonrası (TS) PASI skoru ortalamaları ($p < 0.05$), MPA grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası PASI skoru ortalamaları ($p < 0.05$).

PASI skoru ortalaması

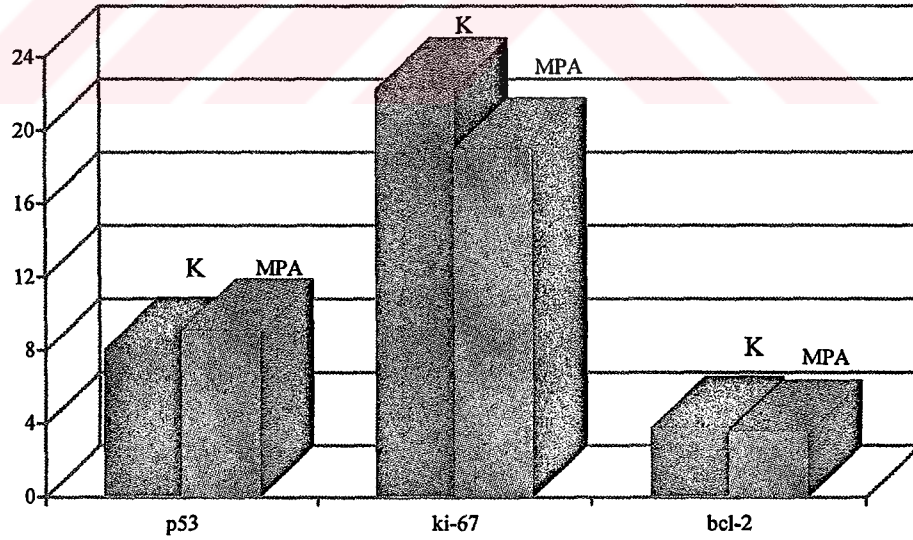


Şekil 6: Tedavi öncesi Kalsipotriol (K) grubu ve MPA grubu PASI skoru ortalamaları ($p > 0.05$) ve tedavi sonrası her iki grubun PASI skoru ortalamaları ($p > 0.05$).

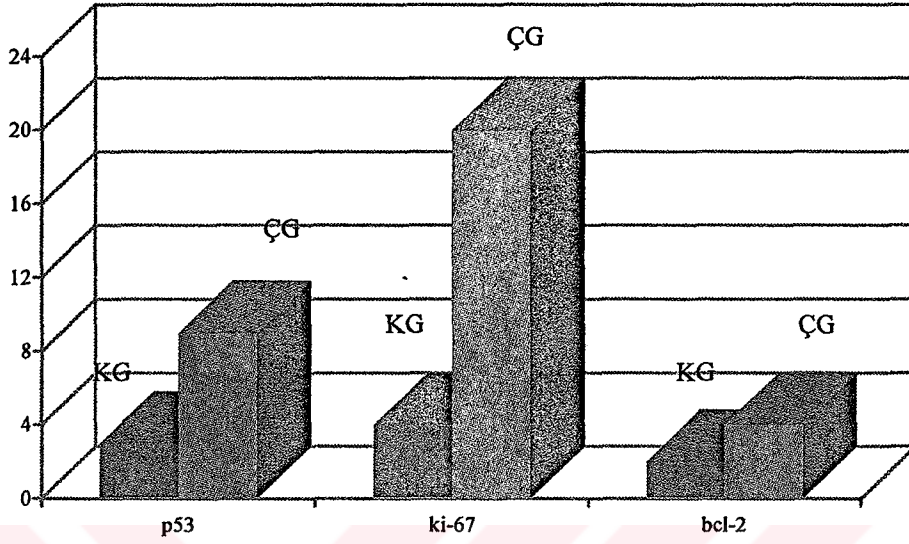
İyileşme oranları

Şekil 7: Kalsipotriol grubu ve MPA grubunun iyileşme oranları ($p < 0.05$).

Ortalama değer

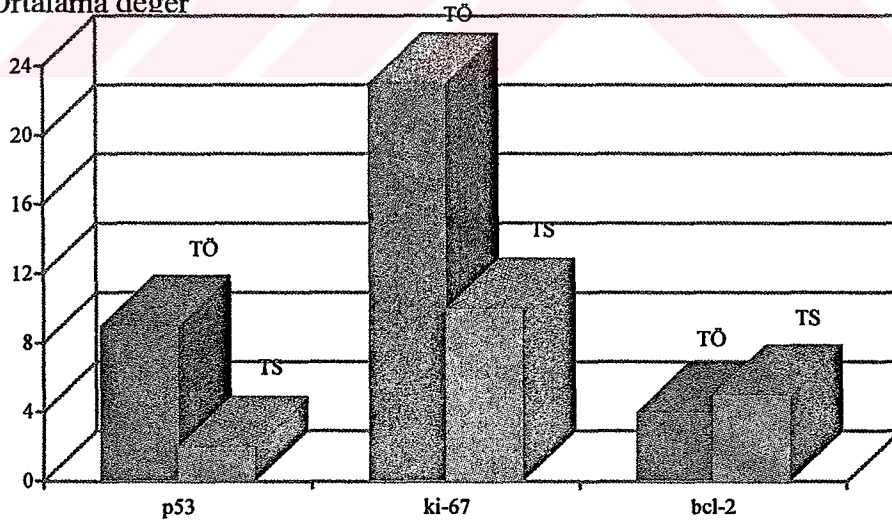
Şekil 8: Kalsipotriol (K) grubu ve MPA grubunun tedavi öncesi ortalama p53 ($p > 0.05$), ki-67 ($p > 0.05$), bcl-2 ($p > 0.05$) değerleri.

Ortalama değer



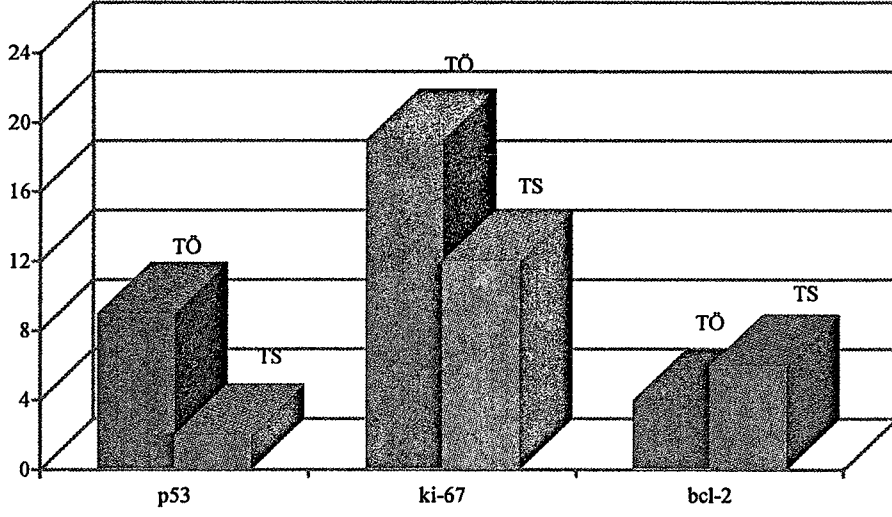
Şekil 9: Kontrol grubu (KG) ve Çalışma grubunun (ÇG) tedavi öncesi ortalama p53 ($p>0.05$), ki-67 ($p<0.05$) ve bcl-2 ($p<0.05$) değerleri.

Ortalama değer



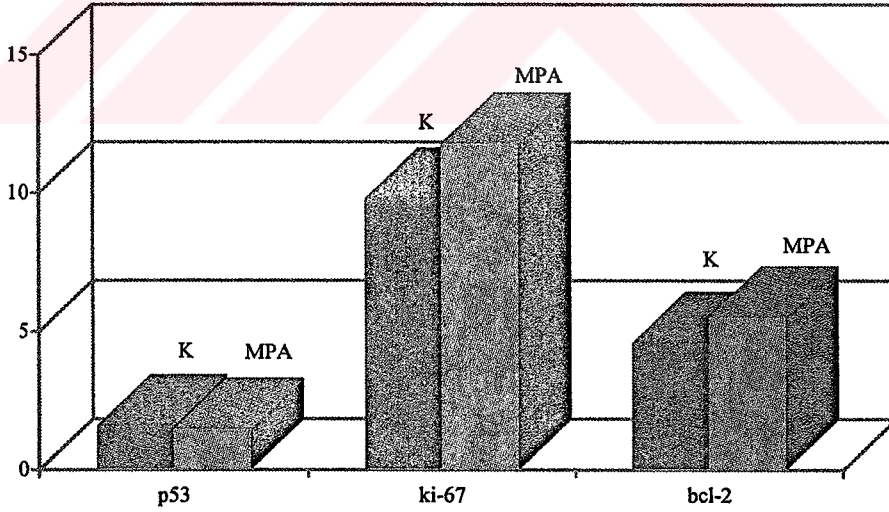
Şekil 10: Kalsipotriol grubunun tedavi öncesi ve sonrası ortalama p53 ($p<0.05$), ki-67 ($p<0.05$) ve bcl-2 ($p<0.05$) değerleri.

Ortalama değer

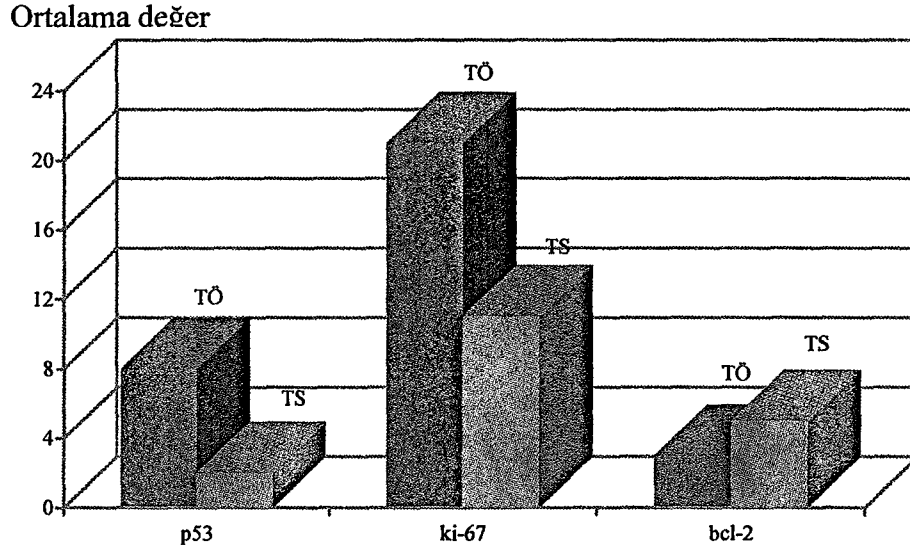


Şekil 11: MPA grubunun tedavi öncesi ve sonrası ortalama p53 ($p < 0.05$), ki-67 ($p < 0.05$) ve bcl-2 ($p < 0.05$) değerleri.

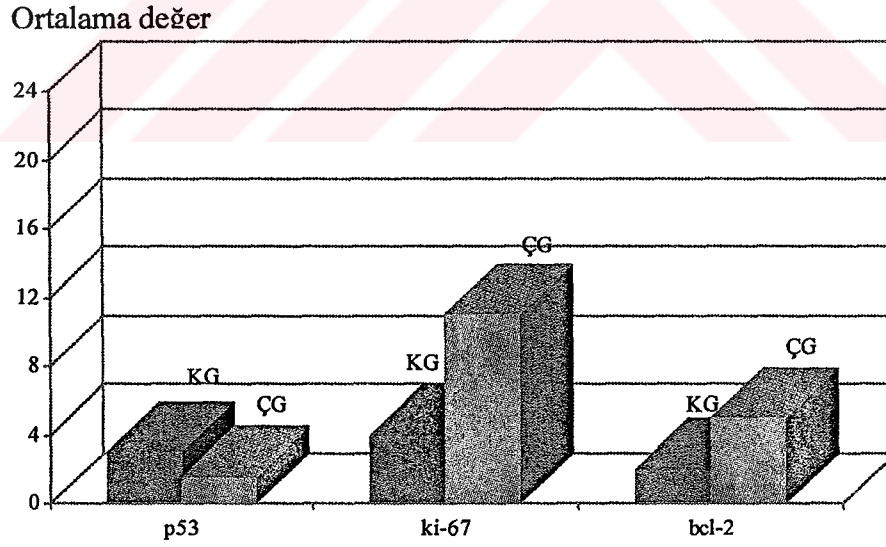
Ortalama değer



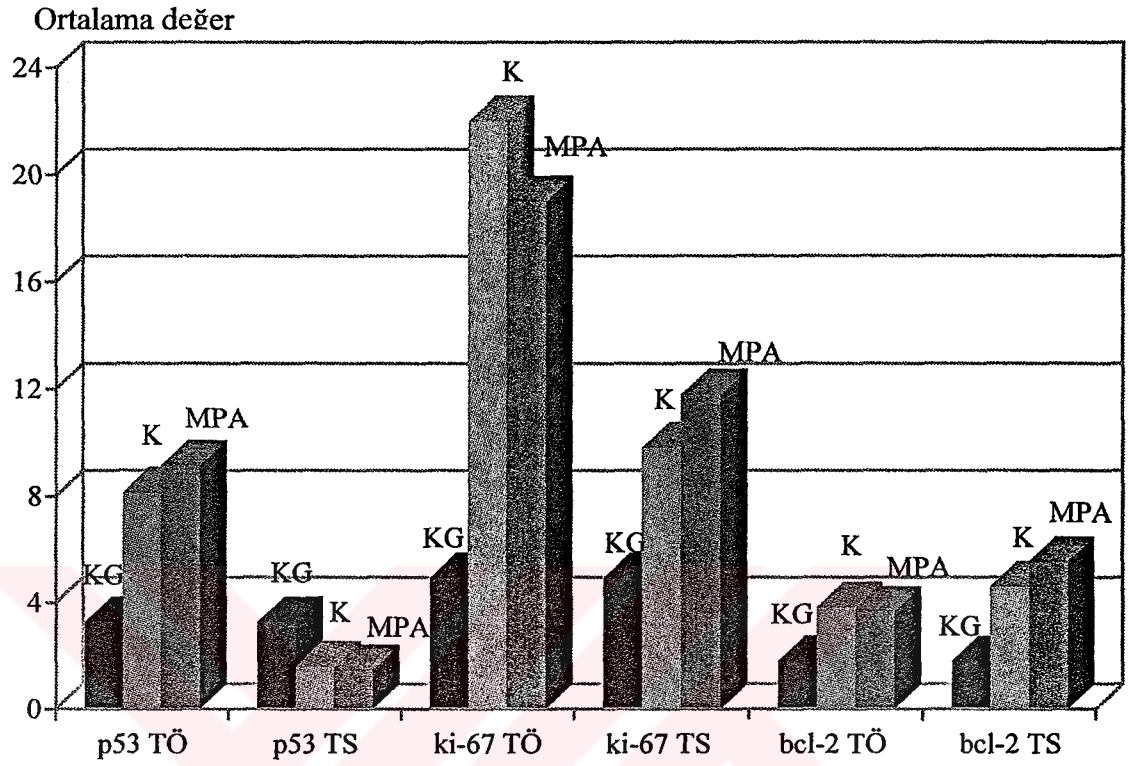
Şekil 12: Kalsipotriol (K) grubu ve MPA grubunun tedavi sonrası ortalama p53 ($p > 0.05$), ki-67 ($p > 0.05$) ve bcl-2 ($p > 0.05$) değerleri.



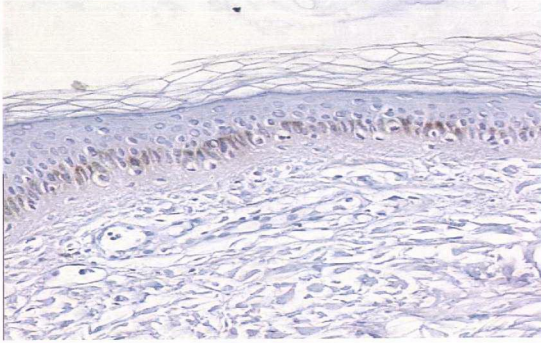
Şekil 13: Çalışma grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama p53 ($p < 0.05$), ki-67 ($p < 0.05$) ve bcl-2 ($p < 0.05$) değerleri.



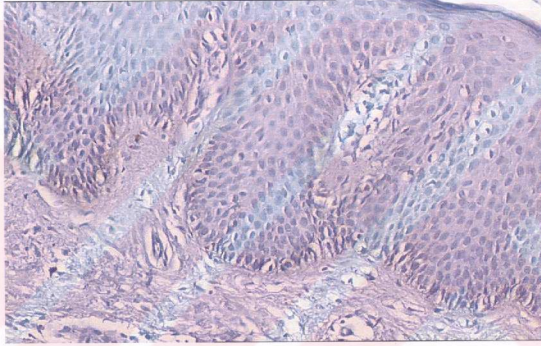
Şekil 14: Kontrol grubu (KG) ve Çalışma grubunun (ÇG) tedavi sonrası ortalama p53 ($p < 0.05$), ki-67 ($p < 0.05$) ve bcl-2 ($p < 0.05$) değerleri.



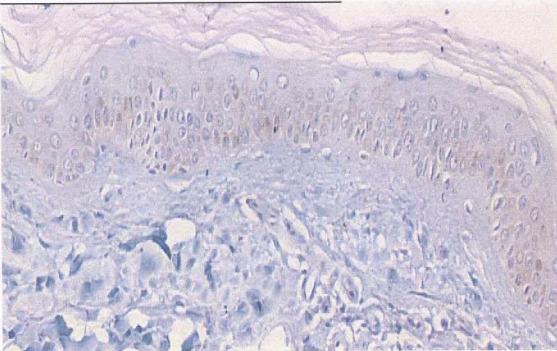
Şekil 15: Kontrol grubu (KG) ile Kalsipotriol (K) ve MPA gruplarının tedavi öncesi ortalama p53 ($p > 0.05$), ki-67 ($p < 0.05$), bcl-2 ($p < 0.05$) değerleri ve her üç grubun tedavi sonrası ortalama p53 ($p < 0.05$), ki-67 ($p < 0.05$), bcl-2 ($p < 0.05$) değerleri .



Resim 1: Normal derinin p53 ekspresyonu
(Avidin-Biotin Peroksidaz, DABx100).



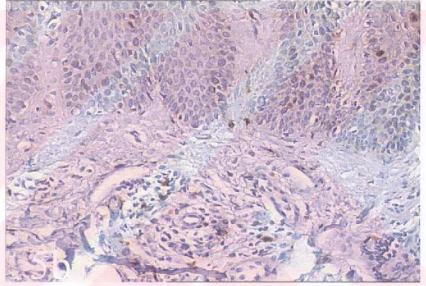
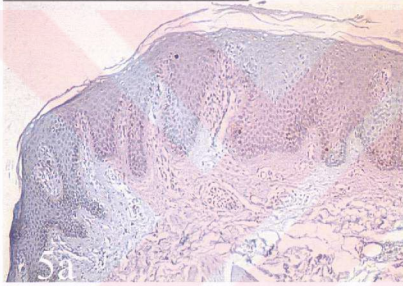
Resim 2: Tedavi öncesi psoriasis p53 ekspresyonu
(Avidin-Biotin Peroksidaz, DABx200).



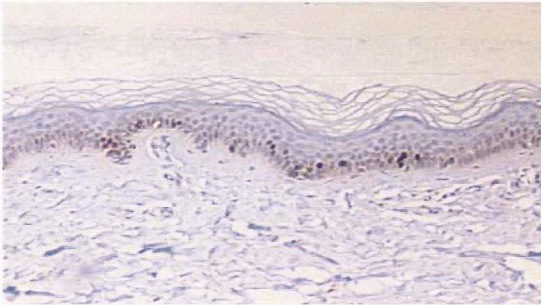
Resim 3: Tedavi sonrası psoriasis p53 ekspresyonu
(Avidin-Biotin Peroksidaz, DABx100).



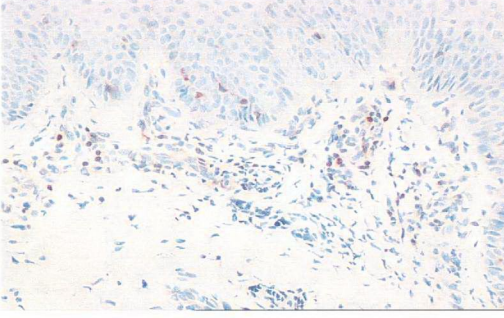
Resim 4: Normal derinin ki-67 ekspresyonu
(Avidin-Biotin Peroksidaz, DABx100).



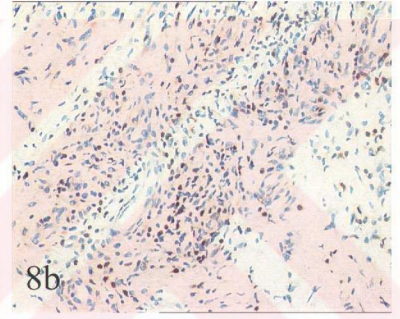
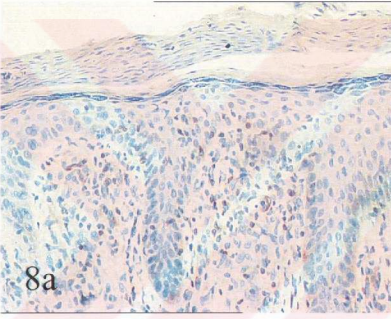
Resim 5a ve 5b : Tedavi öncesi psoriasis ki-67 ekspresyonu
(Avidin-Biotin Peroksidaz, 5a: DABx 100, 5b: DABx200).



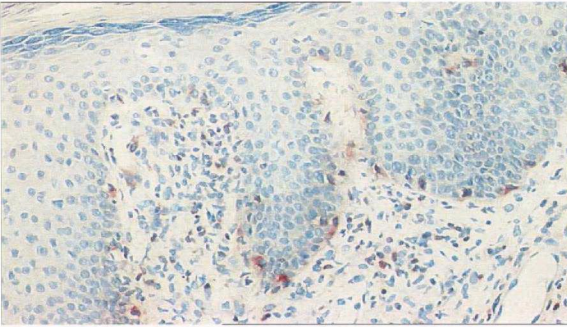
Resim 6: Tedavi sonrası psoriasis ki-67 ekspresyonu
(Avidin-Biotin Peroksidaz, DABx100).



Resim 7: Normal deride bcl-2 ekspresyonu
(Avidin-Biotin Peroksidaz, AECx200).



Resim 8a ve 8b: Tedavi öncesi psoriasis bcl-2 ekspresyonu
(Avidin-Biotin Peroksidaz, 8a: AECx200, 8b: AECx400).



Resim 9: Tedavi sonrası psoriasis bcl-2 ekspresyonu
(Avidin-Biotin Peroksidaz, AECx200).

TARTIŞMA

Psoriasis aşırı, fakat kontrollü hücre çoğalmasına inflamasyonun eşlik ettiği ve T hücreleri ile keratinositler arasındaki değişik etkileşimler sonucu geliştiği düşünülen kronik seyirli bir dermatozdur. Popülasyon çalışmaları, ailesel çalışmalar ve soyağacı analizlerinde psoriasisde poligenik ve multifaktöryel bir kalıtımın bulunduğunu düşündüren bulgular saptanmıştır. Çalışmalarda farklı lokalizasyonda en azından yedi psoriasis gen lokusu tanımlanması; poligenik kalıtımı, hastalığın bu geni taşıyan olgularda farklı yaşlarda ve kliniklerde ortaya çıkması ise multifaktöryel etkileri desteklemektedir. HLA analizlerinde klas I antijenler yönünde bir yığılma tespit edilmesi, APC'le etkileşen T lenfositlerin etkilerinin bu antijenlerin tipiyle ilişkili olduğunun belirlenmesi, hastalık gelişiminde immün sistemin rolünü kesinleştirmiştir. Halen etyolojisi aydınlatılmamış bir hastalık olsa da bugün, psoriasisin genetik bir zemin varlığında, deriyle sınırlandırılan immünolojik aktiviteler sonucu geliştiği düşünülmektedir (8, 25, 126).

Son yıllarda psoriasis ile ilgili çalışmalarda, histopatolojik olarak tespit edilen epidermal hiperproliferasyon ve granüler tabaka kayıplarında apoptotik mekanizmalar suçlanmaktadır. Çalışmalarda bazal tabaka keratinositlerinde apoptozise dirençlilik geliştiği ve granüler tabakada apoptozisin arttığı bildirilmektedir. Apoptozis düzenleyici genlerin psoriatik plaklarda ekspresyondaki değişme tedavi sonrasında normale dönmektedir. Bu nedenle de kullanılan tedavilerin apoptozisdeki azalmayı artırıcı fonksiyonları olduğu düşünülmektedir (77, 130).

Çalışmalarda hastalığın başlama yaşı %70 olguda 40 yaşından önce, özellikle de üçüncü dekatta artış göstermektedir. Ancak literatürde konjenital psoriasisli ve 108 yaşında başlayan birer olgu da bulunmaktadır. Genel olarak erkek ve kadın eşit oranda tutulur (25). Çalışma grubumuz tutulum yaşı ve cinsiyet bakımından değerlendirildiğinde, psoriasisli hastaların yaşlarının 21 ile 45 arasında değiştiği ve kadın/erkek oranının yaklaşık olarak eşit olduğu görüldü. Bu sonucumuzu literatürdeki yaş dağılımına uyumlu bulmakla beraber, hasta grubunu oluştururken bilinçli olarak yaş ve cinsiyet uyumu gözetmemizin sonuçlarda etkili olduğunu düşünmekteyiz. Çalışma grubu ile kontrol grubunun yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak fark göstermemesi, sonuçların sağlıklı değerlendirilmesi açısından önemlidir.

Psoriasisde en az etyopatogenez kadar araştırmacıları zorlayan bir konu da hastalığın tedavisidir. Psoriasisli olguların %70'inde lezyonlar vücudun %20'sinden az tutulum gösterir ve tedavide topikal ajanlar kullanılır (3, 81, 99). Psoriasisin en sık görülen formu da uzun süre devamlılık gösteren plaklarla karakterize olan kronik plak tip psoriasisdir (25). Çoğu olguda uzun yıllar kalabilirse de, araya giren tetikleyici faktörler ya da uygulanan yanlış tedaviler sonucu hastalık diğer varyantlarına dönüşebilir. Biz de çalışmamızda kronik plak tip psoriasisli olgularda sıkça kullanılan kalsipotriol ve topikal KS tedavilerini hem etkinlik bakımından, hem de son yıllarda psoriasis hiperproliferasyonunda rolü olduğu düşünülen apoptozis düzenleyici genlere etkileri bakımından karşılaştırarak değerlendirdik.

Kalsipotriol psoriasisde en çok çalışılan D3 vitamin analogu olup, 1987 yılında sentezlenmiştir (14, 17, 48). Yan zincir yapısındaki değişiklik, inaktif metabolitlerine dönüşümünün hızlı olmasını ve kalsiyum metabolizmasına etkisinin az olmasını sağlar (5, 17, 48). Kalsipotriolün hiperkalsemi ve ve hiperkalsiüri yapma etkisi 1, 25 D3'den yaklaşık 200 kat daha azdır (12, 17, 48, 64, 86, 95, 122). Etkilerini nükleus reseptörleri ve transmembran iletimle gösterir. Kalsipotriol psoriasisde epidermal keratinositler ve dermal inflamatuvar infiltratta yer alan hemen tüm hücrelerde sitokin salınımı, aktivasyon ve büyüme faktörleri üzerinden immün yanıtı, proliferasyonu ve diferansiasyonu düzenleyici etkileri ile terapötik fayda sağlar (64, 102). Psoriasis hastalarının %15-20'sinde görülen kalsipotriol tedavisine yanıtızsızlık, VDR genotiplerindeki farklılığa bağlanmaktadır (78).

Topikal KS'ler psoriasis tedavisinde en fazla kullanılan ilaçlardır. Gen transkripsiyonu düzeyinde pek çok sitokin, kemokin ve adezyon molekülü üzerine azaltıcı etkide bulunarak vazokonstriktif, antiinflamatuvar, antiproliferatif ve immünsupresif etkileri gelişir (46, 81, 121, 123). Bu etkileri nedeni ile psoriasis tedavisinin vazgeçilemez ilaçları arasındadırlar. Son yıllarda bu üç temel özelliği barındıran ancak yan etki profilleri düşük steroidler üzerinde çalışılmaktadır (81).

Psoriasisin kronik bir hastalık olması nedeniyle tedavinin uzun sürebilmesi, topikal KS seçiminde yan etki profili mümkün olduğunca düşük, orta ve güçlü etkinlik grubundaki KS'lerin seçimini gerekli kılmaktadır. Biz de topikal KS grubundaki olgulara standart olması açısından güçlü gruptan MPA pomadı uyguladık.

Çalışmamızda kronik plak tip psoriasisli bulunan ve PASI skoru 15'in altında hesaplanmış orta şiddetli psoriasisli hastalar, MPA ve kalsipotriol tedavi gruplarına ayrılarak, ilaçların klinik etkinlikleri PASI skorları ile değerlendirilerek karşılaştırılmıştır.

Topikal kalsipotriol pomadla yapılan klinik çalışmalar, 50µ/gr'lık topikal formlarda, haftada maksimum 100gr, günde 2 kez uygulanan kalsipotriolün yüksek derecede etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir. Kalsipotriolün, kronik plak tip psoriasis vulgaris tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği 3-8 hafta süreli çalışmalarda kanıtlanmıştır (Tablo 3)(15, 31, 35, 38, 50, 68, 74, 94, 114, 122).

Bizim çalışmamızda da kalsipotriol grubundaki hastaların, tedavi öncesi ve tedavi sonrası PASI skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Tedavi öncesi kalsipotriol grubu hastalarımızın ortalama PASI skorları literatürle uyumluydu ve kalsipotriol grubumuzun bu tedavi için uygun hastalardan oluşturulduğunu göstermekteydi. Park ve ark.larının kalsipotriol çalışma grubu hastalarının ortalama PASI skorlarının bu konudaki literatür ve bizim çalışmamızdaki değerlerden daha yüksek (PASI= 18.4) olmasının nedeni, hasta grubunun çocuk olması sebebi ile geniş vücut yüzey alanlarının PASI skorunu etkilemesi olabilir (93). Yine Bourke ve ark.larının çalışmalarında tedavi öncesi ortalama PASI değerleri (PASI = 25) de mevcut literatürlerden yüksektir, ancak bu çalışmada yüksek doz kalsipotriolün sistemik etkileri araştırılmaktadır (15). Bu iki çalışma kalsipotriolün uzun süreli (8 hafta) standart doz ve kısa süreli (2 hafta) yüksek doz kullanıldığında benzer iyileşme oranlarını (%64.7-69.4) yakalayabildiğini göstermesi bakımından önemlidir (15, 94).

Kronik plak psoriasis tedavisinde 2-8 hafta süreyle günde iki kez uygulanan kalsipotriol pomad, PASI skorunda %50-70 oranında azalma sağlamaktadır (15, 35, 38, 50, 68, 74, 94, 114, 122). Ancak iyileşme oranını %94 olarak tespit eden yayınlar da bulunmaktadır (31). Çalışmamızda, günde iki kez altı hafta süreyle uygulanan kalsipotriol pomad ortalama PASI skorunda %69.53 azalma sağlamıştır, bu bulgu literatürle uyumludur. Van de Kerkhof ve ark.ları 88 psoriasisli hastayla yaptıkları çalışmalarında, dört haftalık tedavi sonrasında PASI skorunu 17.1'den 7.28'e indirerek %57.4'lük bir iyileşme oranı elde etmişler, bu sonucu literatürle uyumlu bulmakla birlikte kalsipotriolün etkisinin yavaş başlangıçlı olduğunu, bu nedenle de iyileşme oranının sekizinci haftada değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (122). Literatürde kalsipotriol tedavisinin altıncı ve sekizinci haftadaki iyileşme oranları %69.69 ile %94 arasında olup, bu görüşü doğrulamaktadır (35, 38, 48, 74, 115).

Kalsipotriolün sağladığı terapötik yanıtın ilk 1-2 haftada başlayarak 6-8 haftada maksimuma ulaştığı ve olguların 2/3'den fazlasında sekizinci haftada yanıt alındığı bildirilmektedir (122, 124). Psoriasis hastalarının %15-20'sinde kalsipotriol tedavisine yanıt alınmadığı bildirilmiştir (78), ancak bizim olgularımızın hiçbirisinde tedaviye yanıtızsızlık gözlenmemiştir.

Kalsipotriolün güvenilirliği ve yan etki profilinin değerlendirildiği pek çok çalışmada ilacın haftada 100 gr'dan yüksek olmayan dozlarında kalsiyum metabolizmasında değişiklik yapmadığı gösterilmiş olup (12, 14, 16, 46, 94, 118, 122), 6-8 haftadan uzun süreli haftalık 100 gr dozu aşmayan kalsipotriol kullanımlarında bile sistemik kalsiyum metabolizması değişiklikleri beklenmemektedir (14, 118). Ayrıca tedavilerle ilişkili hiperkalsemi %0-0.6 oranında tespit edilmiştir (85). Altı hafta süreyle kalsipotriol pomad uygulanan çalışmamızda, uygulanan maksimum doz 50 gr'ı geçmemiştir. Bu nedenle, bu parametreler yönünden değerlendirme yapılmamıştır.

Kalsipotriol tedavisinin en önemli yan etkisi irritasyon yapmasıdır (118, 122, 128, 131). Genellikle tedavinin 4-6 haftasında ortaya çıkan ve kalsipotriol tedavisi alanların yaklaşık %15-20'sinde tespit edilen bu durum, kalsipotriol grubu olgularımızın hiçbirisinde gözlenmedi (48, 81, 85, 118, 128). Yine literatürde yer alan kalsipotriol ilişkili psoriasis alevlenmesi de hiçbir olguda tespit edilmedi (3).

Topikal KS'ler psoriasisın lokal tedavileri arasında etkinlik bakımından ilk sırada yer alan, bu nedenle yan etkilerinin çokluğuna rağmen en sık kullanılan ilaçlardır. MPA yeni sayılabilecek bir KS'dir (69). Pek çok çalışmada etkinliği güçlü, yan etkileri de zayıf etkili steroidlerle karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda MPA'nın hidrokortizondan çok daha güçlü vazokonstriksiyon yaptığı ve 100 kat daha güçlü etkide olduğu saptanmıştır. MPA'nın güçlü antiinflamatuvar aktivitesi diflokortolon 21-valeratınki ile karşılaştırılabilir düzeyde yüksektir (69). MPA'nın düşük atrofojenik etkisinin yanı sıra diğer yan etkileri bakımından hidrokortizona benzemektedir (69, 70). İlacın sağlam epidermal bariyerden %1'den az emilmesinin yan etkilerini azalttığı düşünülmektedir (112).

Bizim çalışmamızda MPA grubundaki hastaların PASI skorları ortalaması tedavi öncesine oranla tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermekteydi ve bulgularımız literatürle uyumlu bulundu (69, 70, 72, 73). MPA tedavisi olgularımızın ortalama PASI skorunda %78.97 oranında bir azalma sağladı. Bu bulgu güçlü steroidlerin iyileşme oranlarına yakındır. Douglas ve ark.ları 1106 hastayla yaptıkları çalışmada 369

hastaya kalsipotriol, 365 hastaya betametazon dipropionat ve 372 hastaya da her iki ilacın özel bir kombinasyonunu 6 hafta süre ile uyguladıklarında betametazonun iyileşme oranını %61 olarak bulmuşlardır (35). Çokmerkezli bu çalışmadaki iyileşme oranından daha yüksek olan iyileşme oranımız da yine MPA'nın güçlü etkili bir KS olduğunu göstermektedir. Topikal KS kullanımıyla gelişen atrofi, stria, telenjiectazi, purpura, akne, hipertrikoz, perioral dermatit, hipopigmentasyon, yara iyileşmesinde gecikme, folikülit, milia, deri enfeksiyonlarına yatkınlık rebound fenomeni ve taşıflaksi gibi yan etkiler MPA grubu olguların hiçbirinde tespit edilmemiş ve MPA'nın güçlü etkisine rağmen yan etkilerinin az olduğunu belirten yayınlarla uyumlu bulunmuştur (69, 70).

Kronik plak psoriasis tedavisinde kalsipotriol diğer topikal tedavilerden daha etkili ve bu etkisi potent steroidlerle karşılaştırılabilir düzeydedir. Erişkin kronik plak tip psoriasis tedavisinde topikal kalsipotriol 6.haftada orta potent topikal KS'lerden daha etkili bulunmaktadır (3). Bizim çalışmamızda ise her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası PASI skorları ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına rağmen iyileşme oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bulguları literatür sonuçları ile birlikte değerlendirdiğimizde, kalsipotriol grubunda ortalama PASI skorunda literatür verilerine uyumlu bir azalma sağlayabildiğimizi, kalsipotriolle ilişkilendirebileceğimiz bir etkinlik azlığı olmadığını, mevcut farkın MPA'nın güçlü bir steroid olmasıyla ilgili olduğunu düşündük. Douglas ve ark.larının çalışmalarında kalsipotriol (%65.3) ve betametazon (%61) ile elde edilen iyileşme oranları da bunu destekler niteliktedir (35). Kalsipotriol tedavisine yanıtın steroidlerden daha yavaş olması da bu sonuçta etkili olabilir (81, 118, 122, 128).

Apoptozisde düzenleyici rolü bulunan pek çok onkogen bulunur. Bunlardan ikisi p53 ve bcl-2'dir. Temel olarak p53 apoptozisi artırıcı, bcl-2 ise engelleyici olarak çalışır (98). p53, genomun koruyucusu olarak bilinen bir gendir. DNA hasarı bulunan hücreyi G1-S fazında bekleterek hasarın onarımına olanak sağlar, uyarı yeterince kuvvetli ise p53 aktivasyonu ile apoptozis mekanizmalarını devreye sokar (27, 49, 55, 98, 107, 108).

Sağlıklı insan derisinde düşük seviyelerde p53 geni saptanabilmektedir (57). Bizim çalışmamızda da kontrol grubundan aldığımız normal deri biyopsi örneklerinde p53 immünreaktivitesi literatürde bildirilen değerlere yakındır (55, 107, 110).

Psoriasisde p53 immünreaktivitesinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları oldukça çelişkilidir (57, 110, 125). Bizim çalışmamızda p53 immünreaktivitesi kalsipotriol grubunda

%8.13 \pm 6.87, MPA grubunda %9.13 \pm 7.44 olmak üzere çalışma grubunda ortalama %8.63 \pm 7.15 olarak saptandı. Bu sonuçlar psoriatik keratinositlerde p53 ekspresyonunun, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Sonucumuz literatürde %0.3 ile 20 arasında bildirilen psoriasis p53 ekspresyonu oranları ile uyumludur (10, 55, 63, 107, 110).

Tadini ve ark.ları 1989 yılında, normal deride ve psoriatik deride p53 ekspresyonun oranlarını araştırdıkları çalışmalarında, psoriatik lezyonlarda %20 oranında p53 ekspresyonu tespit ederken, normal deride p53 ekspresyonu izlememişlerdir (110). Psoriasisde p53 ekspresyonunun yüksek olması, bu onkogenin yoğun epidermal birikiminin malign proliferasyonlarla sınırlı olmadığını göstermesi bakımından önemlidir (55, 107, 110).

p53 geninin çalışma biçimi düşünüldüğünde, apoptozisde azalma bulunduğu iddia edilen psoriasisde, apoptotik bir gen olan p53'ün birikiminin olması şaşırtıcıdır. Normalde liken planusda olduğu gibi epidermal p53 birikiminin, apoptotik hücre sayısını artırması beklenmektedir (21, 107). Ancak son çalışmalarda psoriasisde artmış p53 immünreaktivitesinin epidermisdeki artmış proliferasyona cevap olarak geliştiği belirtilmektedir (107). Buna göre, psoriasisde epidermal p53 protein birikimi hem hızlı keratinosit hiperproliferasyonunu, hem de hızlı çoğalan hücrelerde gelişebilecek DNA hasarını önlemeye yönelik bir mekanizma içermektedir. Sonuç olarak psoriatik deride p53 proteini artışı fizyolojik bir reaksiyon olarak kabul edilmeli ve çelişkili sonuçlar çalışma yöntemlerinin farklılığına bağlı olarak yorumlanmalıdır (55, 57, 107, 110).

Psoriasisde proliferasyon ilişkili proteinlerin ekspresyonunda artış izlenir. Hücre çoğalmasını değerlendirmek için en sık kullanılan antijenlerden birisi ki-67'dir (103, 107). Normal deride ki-67 boyanan hücre oranı, %1-3 arasında bildirilmiştir (105) ve daha çok bazal ve suprabazal tabakalarda gözlenmektedir (10). Bizim çalışmamızda literatüre uygun şekilde, kontrol grubunda bazal tabaka ve suprabazal tabakalarda ortalama % 4.93 \pm 4.77 oranında ki-67 antijen ekspresyonu tespit edilmiştir. Diğer benign proliferatif hastalıklarda olduğu gibi psoriasisde de ki-67 artışı tanımlanmaktadır (Tablo 6)(2, 10, 19, 55, 99, 107, 110). Biz de çalışmamızda literatüre uyumlu olarak çalışma grubu olgularımızda ortalama ki-67 ekspresyonunu %10.80 oranında tespit ettik. Bu oran, kontrol grubunun ki-67 ekspresyon oranlarından belirgin olarak yüksektir.

Psoriasisde proliferasyon belirteci olan ki-67 ve p53 arasında, p53 birikiminin hücre proliferasyonu ile paralel olarak arttığını düşündüren bir ilişki vardır (55). Bir çok çalışmada

da p53'ün hücre proliferasyonu ile arttığını gösterir şekilde p53 pozitifliği ile mitoz arasında ilişki saptanmıştır (55, 107). Psoriasisde epidermal p53 ve ki-67 ekspresyonları yüksek olmasına karşın, apoptozisde azalma olmaktadır. Bunun nedenini araştıran bir çalışmada, apoptozisdeki azlığın antiapoptotik bir onkogen olan bcl-2'nin artışı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (21).

Apoptozis regülasyonunda hücrelerin uygunsuz bir biçimde apoptozise gidişinin önlenmesi de gereklidir. Bcl-2 apoptozisten koruyucu pek çok gen içerisinde en önemli olanıdır (98, 104). Bcl-2 tipik olarak proliferasyon yapan hücrelerde bulunur ve bu hücreleri apoptozisten korur (98, 104). Epidermisde bazal tabakada bcl-2 ekspresyonu bulunurken, suprabazal tabakada bulunmaz (21, 98).

Çalışmamızda kontrol grubunda bcl-2 ekspresyonu ortalama 1.8 ± 0.41 düzeyinde olup, oldukça düşüktür. Hem Soini ve ark.larının, hem de Başkan ve ark.larının çalışmalarında bu ekspresyon nadir olarak belirtilmiştir (10, 107).

Psoriasisde apoptozisin azlığından bcl-2 ekspresyonundaki artışın sorumlu olduğunu savunan yayınlar bulunmakla beraber (21), bu konuda yapılan diğer çalışmalarda psoriatik epidermisde bcl-2 proteininin beklenildiği kadar artmadığı görülmüştür (10, 26). Bazı çalışmalarda ise tersine bcl-2'nin azaldığı iddia edilmiştir (115). Çalışmamızda da psoriasisli hastalarda bcl-2 ekspresyonu kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda psoriasis olgularında saptanan ve ilgili literatürler ile benzer şekilde artış yönünde değişiklik gösteren p53 ve bcl-2 değerleri (10, 21, 55, 63, 107, 110), her iki genin psoriasis ile olası ilişkisi yönünde kuvvetli kanıtlar sunmaktadır. Literatürde psoriasis hastalarında topikal uygulamalar ile bu parametrelerin tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırıldığı yayın bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavi sonrası değerlerin literatür verileri ile karşılaştırılması mümkün olmamıştır.

Çalışmamızda, Kalsipotriol ve MPA grubu olgularda tedavi öncesi p53, ki-67 ve bcl-2 değerleri arasında fark bulunmaması, tedavi sonrası değerlendirilmenin daha sağlıklı olmasını sağlamıştır. Tedavi sonrasında iyileşmiş psoriatik alanlarda p53 ekspresyonu tedavi şekline bağımsız olarak ve istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmıştır. p53'ün psoriasisde fizyolojik olarak arttığı görüşüne paralel olacak şekilde, tedavi sonrasında da yanıt olarak azalması beklediğimiz bir bulgudur. Asıl problem tedavi sonrası ulaşılan değerlerin, niçin kontrol grubu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık göstermeye

devam ettiğidir. Aslında çalışma grubu olgularının tedavi sonrası p53 değerlerine bakıldığında, genel olarak bu değerlerin her birinin kontrol grubunun değerlerine yakın olduğu görülür, ancak aradaki fark istatistiksel analizlere anlamlı olarak yansımıştır. Bu durumun bir diğer açıklaması iyileşmiş psoriatik alanlarda bile p53 ekspresyon değişikliklerinin devam etmesi olabilir.

Psoriasisli hastalarda bcl-2 düzeyinde artış saptanmıştır. Tedavi sonrasında da tedavi yönteminden bağımsız olarak bcl-2 ekspresyonunda artış saptanması, bcl-2 ekspresyonunun aktif ve iyileşmiş plaklardaki farklı oranları, bu proteinin hastalıkta rolü olduğu görüşünü desteklemektedir. Tedavi sonrasında bcl-2'nin artış göstermesi, bu genin psoriasis gelişimi ile ilişkili olduğunu düşündürebilir ancak tedavi sonrası değerlerinin de kontrol grubu değerlerinden daha yüksek olmasının sebebi anlaşılamamıştır. Tedavi sonrasında kalsipotriol ve MPA tedavileri bcl-2'yi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artırmışlar, ancak her iki tedavinin bcl-2 üzerine etkileri benzer düzeyde olmuştur.

Kalsipotriol ve MPA tedavileri sonrasında ki-67 ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiş ve bu sonuçta, ilaçların antiproliferatif aktivitelerinin etkili olduğu düşünülmüştür. Her iki tedavi arasında ki-67 ekspresyonuna etki bakımından fark saptanmaması antiproliferatif etkinliklerinin birbirine yakın olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızdaki sonuçlarımız bir bütün halinde değerlendirilse, normal keratinositlerle karşılaştırıldığında; psoriasisli hastalarda bazal tabaka keratinositlerinde p53 ve ki-67 ekspresyonu belirgin olarak, bcl-2 ise sadece hafif oranda yükselmiştir. Bu durumda Chang ve ark.larının iddia ettiği gibi psoriatik keratinositlerinde var olduğu düşünülen apoptozise dirençlilik, p53 artışı fizyolojik cevap olarak kabul edilerek, antiapoptotik gen olan bcl-2 artışı ile açıklanabilir (21). Yani p53 fizyolojik olarak artar ama apoptozisi indükleyemez, bcl-2 ise artarak apoptozisi engelliyor olabilir. Çalışmamızda tedavi öncesi her iki onkogenin de yüksek ekspresyon oranları göstermesi bu tezi desteklemektedir. Bu tez tedavi sonrası için yorumlanırsa, tedavi sonrası p53 azalmasına ve bcl-2 azalması eşlik etmelidir. Çalışmamızda beklenildiği gibi p53 tedavi sonrasında azalmış, ancak bcl-2 daha da artmıştır.

Bu çalışmada dikkat çeken asıl nokta ise kontrol grubu ile tedavi öncesi p53, ki-67, bcl-2 değerleri arasındaki belirgin farkın, tedavi sonrasında azaldığı, ancak kaybolmadığıdır. Bu bize psoriatik keratinositlerin tedavi sonrasında bile hala normal keratinositlerden farklı

olduğunu düşündürdü. Bu durumun bir diğer açıklaması da tedavi sonrası tam olarak iyileşmeyen psoriasis olguların istatistiksel analizi etkilemesi olabilir.

Steroidlerin apopitozis üzerine etkileri bilinmektedir. Hücre düzeyinde içerisinde TNF, Fas/CD5 gibi reseptörlerin, cmyc-1 gibi transkripsiyon faktörlerinin, siklik kinazlar aktivasyon proteinleri ve multikatalitik proteazomların bulunduğu bir dizi karmaşık mekanizmanın sonunda kaspaslar artarak apopitozis uyarılmaktadır. Steroid indüklü apopitozisin en önemli özelliği bcl-2 ekspresyonunda artış sağlamasıdır. İn vivo çalışmalarda hücresele seviyede olan bu artışın steroid indüklü apopitoziste asıl düzenleyici faktör olduğu düşünülmektedir (34).

Kalsipotriol ile apopitozis arasındaki ilişki ise daha az bilinmektedir. Hücre diferansiasyonunun son basamağında apopitozis gelişir. Hücrelerde diferansiasyonu uyaran D3 vitaminleri apopitozis gelişiminde de rol oynuyor olabilirler (79, 99, 127). Bir çalışmada insan lösemi hücreleri HL60 serisine kalsipotriol uygulandıktan sonra apopitozisi artırıcı etkileri bilinen etoposid ve kalsiyum iyonoforları verildiğinde bcl-2 gibi sellüler antiapopitotik bir gen olan MCL-1 seviyelerinde artış saptanırken, bcl-2 seviyeleri değişmemiştir (79). Bazı çalışmalarda apopitozisi artırmadığı, hücresele proliferasyon üzerine etkilerini hücre içi kalsiyum miktarında artış yoluyla yaptığı şeklindedir (127).

Bu bakımdan çalışmamızda dikkat çeken bir diğer nokta, kalsipotriol ve MPA grupları arasında p53, bcl-2 ve ki-67 ekspresyonlarına etki bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın saptanamamasıdır. Steroidlerin apopitozisi indüklediği bilinmektedir. Çalışmamızda MPA ile tedavi sonrası p53 değerlerinde yaklaşık 4 kat azalma, ki-67 değerlerinde 2 kat azalma, bcl-2' de ise 1.5 kat artma sağlanması, steroidin güçlü apopitotik etkisine bağlanabilir. Ancak aynı parametrelere kalsipotriolün de aynı derecede etkili olması ilginçtir. Bu durum iki şekilde açıklanabilir: Psoriasisde kalsipotriol, steroidler kadar güçlü apopitozis uyarıcı etki göstermektedir, ya da iyileşmiş psoriasis keratinositleri, tüm tedavilere apopitozis artışıyla cevap vermektedir.

Sonuç olarak; psoriatik bazal tabaka keratinositlerinde saptanan bcl-2 artışı baskılanmış apopitozisin göstergesi olup tedavi sonrasında tespit edilen p53 azalması keratinosit apopitozisinin yeniden düzenlendiğini düşündürmektedir. Hiperproliferasyon belirteci olan ve psoriasisde artmış olarak tespit edilen ki-67 ekspresyonu, MPA ve kalsipotriolün antiproliferatif etkileri doğrultusunda azalmış ve her iki ilacın antiproliferatif

etkileri birbirine yakın bulunmuştur. İyileşmiş alanlarda p53 ve bcl-2 gen ekspresyonlarına etki bakımından MPA ve kalsipotriol pomad arasında fark gösterilemeyişi, psoriasisde apoptozisin tedavi şeklinden bağımsız olarak düzenlendiğini düşündürmektedir. Çalışmamızın sonuçları, kalsipotriol pomad ve MPA pomadın altı hafta süreyle kullanımının psoriasis topikal tedavisinde güvenli ve etkili seçenekler olduklarını göstermektedir.



SONUÇLAR

1. Kronik plak tip psoriasis vulgarisli olgularda 6 hafta süreyle günde iki kez uygulanan kalsipotriol pomad ve MPA pomad tedavileri, PASI skorunu tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azaltarak, klinik iyileşme sağlamıştır ($p<0.05$).
2. Çalışmamızda kalsipotriol pomad ve MPA pomad uygulamaları ile sağlanan iyileşme oranları, literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur.
3. Çalışmamızda kalsipotriol ve MPA grupları arasında orta şiddetli psoriasis vulgarisi iyileştirme oranları bakımından, MPA grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$).
4. Orta şiddetli kronik plak psoriasisde kalsipotriol pomad ve MPA pomad, 6 hafta süreyle uygulandığında klinik ve histopatolojik olarak tespit edilebilen herhangi bir yan etki izlenmemiştir.
5. Literatür verilerine uygun şekilde psoriatic bazal tabaka keratinositlerinde, ki-67, p53 ve bcl-2 ekspresyonları artmış oranlarda saptanmıştır.
6. Kalsipotriol ve MPA pomad tedavileri sonrasında ki-67 ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiş ve bu sonuçta, ilaçların antiproliferatif aktivitelerinin etkili olduğu düşünülmüştür. Her iki tedavi arasında ki-67 ekspresyonuna etki bakımından fark saptanmaması antiproliferatif etkinliklerinin birbirine yakın olduğunu düşündürmüştür.
7. MPA pomad tedavisi sonrasında psoriasis hastalarında bcl-2 ekspresyonunun artmasının ($p<0.05$), steroidlerin invivo koşullarda bcl-2 seviyesini artırma yeteneği ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.
8. Psoriasis hastalarında topikal tedaviler sonrasında p53 ve ki-67 ekspresyonu azalmış, bcl-2 ise artmış bulunmuştur ($p<0.05$). Her iki topikal uygulama için de tedavi sonrası değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).
9. Psoriatic keratinositlerde tedavi sonrasında p53 ve ki-67 ekspresyonundaki azalma, bcl-2'de artma saptanmış, ancak kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunan bir fark devam etmiştir ($p<0.05$).

10. Kalsipotriol pomad ve MPA pomad arasında p53 ve bcl-2 ekspresyonu oranına etki bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememesi, psoriasisde azaldığı düşünölen keratinosit apoptozisinin, tedavi sonrasında, tedavi şeklinden bağımsız olarak düzenlendiğini düşöndürmektedir.



ÖZET

Psoriasis T hücreleri ile keratinositler arasındaki etkileşim bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan, keratinosit hiperproliferasyonu ve apoptozise dirençlilik ile karakterize sık görülen kronik inflamatuvar bir dermatolojik hastalıktır.

Biz çalışmamızda 30 psoriasisli hastadan insizyonel biyopsiler alarak, apoptotizisi düzenleyici genlerden olan bcl-2 ve p53 ile hücre proliferasyon belirteci olan ki-67 düzeylerini ve altı hafta süreyle uyguladığımız topikal kalsipotriol ve kortikosteroid tedavilerinin bu parametrelere etkilerini 15 sağlıklı olgunun değerleri ile karşılaştırdık. Aynı zamanda psoriasis vulgaris topikal tedavisinde her iki ilacın klinik etkinliklerini PASI skoru ile karşılaştırdık.

Kronik plak tip psoriasis vulgarisli olgularda altı hafta süreyle günde iki kez uygulanan kalsipotriol pomad ve MPA pomad tedavileri, PASI skorunu tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azaltarak, klinik iyileşme sağlamıştır. Çalışmamızda kalsipotriol ve MPA grupları arasında orta şiddetli psoriasis vulgarisi iyileştirme oranları bakımından, MPA grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark alınmıştır. Her iki tedavi ile de klinik ve histopatolojik olarak tespit edilebilen herhangi bir yan etki izlenmemiştir.

Literatür verilerine uygun şekilde, psoriatik bazal tabaka keratinositlerinde kontrol grubuna göre artmış ki-67, p53 ve bcl-2 ekspresyon oranları saptanmıştır.

Tedaviler sonrasında psoriasis hastalarında p53 ve ki-67 ekspresyonu azalmış, bcl-2 ekspresyonu ise artış göstermiştir.

Tedavi sonrasında, kalsipotriol pomad ve MPA pomad tedavileri arasında psoriatik keratinositlerin p53 ve bcl-2 ekspresyonu oranına etki bakımından anlamlı fark tespit edilememesi, psoriasisde azaldığı düşünülen keratinosit apoptozisinin, tedavi sonrasında, tedavi şeklinden bağımsız olarak düzenlendiğini düşündürmektedir.

Orta şiddetli kronik plak psoriasis tedavisinde 6 hafta süreyle uygulanan kalsipotriol pomad etkili ve güvenli bulunmuştur. MPA pomad da orta şiddetli psoriasis tedavisinde etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir.

SUMMARY

Psoriasis is a common, chronic inflammatory dermatological disorder that is characterized by hyperproliferation and resistance of keratinocytes to apoptosis, possibly at the level of T cell- keratinocyte interaction.

In our study, incisional biopsies were obtained from lesional skin of 30 patients with moderate chronic plaque psoriasis and 15 healthy controls to search the expression rates of apoptosis regulating genes bcl-2 and p53 and the proliferating cell antigen ki-67. The study also compares the effects of six weeks treatment regimens of calcipotriol and corticosteroid ointments on these parameters. In addition, we compared the clinical efficacy of both regimens in the topical treatment of psoriasis vulgaris with PASI scoring system.

Reduction in the PASI score was achieved with calcipotriol and MPA ointments when used twice daily for six weeks for chronic plaque psoriasis and the decrease in PASI score was found to be statistically significant. In our study, improvement rates favoured treatment with MPA. Clinical and histopathological assessments did not reveal any adverse events.

In psoriasis patients, after six weeks treatment period, we detected a decreased expression of p53 and ki-67 in association with an increase in the bcl-2 expression.

At the end of the treatment, no significant difference was found between the two groups with respect to expression rates of proteins p53 and bcl-2 in psoriatic keratinocytes. This finding suggests that the keratinocyte apoptosis, which is thought to be reduced in psoriasis, is rearranged in healing lesions in a way that is not interrelated to the therapeutic regimen.

In conclusion, calcipotriol ointment is a safe and efficacious treatment modality for chronic plaque psoriasis when it is used twice daily for six weeks. MPA ointment also is another efficient and safe therapeutic alternative in the treatment of chronic plaque psoriasis.

KAYNAKLAR

1. Abel EA, DiCicco LM, Orenberg EK, Fraki JE, Farber EM: Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 15: 1007-1022, 1986.
2. Ando M, Kawashima T, Kobayashi H, Ohkawara A: Immunohistological detection of proliferating cells in normal and psoriatic epidermis using ki-67 monoclonal antibody. *J Dermatol Sci* 1: 441-446, 1990.
3. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Williams HC, Griffiths CME: What is the role of topical calcipotriol in the treatment of mild to moderate chronic plaque psoriasis? *BMJ* 320: 963-967, 2000.
4. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Williams HC, Griffiths CME: Combination regimens of topical calcipotriene in chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 136: 1536-1543, 2000.
5. Bagot M, Charue D, Lesco MC, Pamphile R, Revuz J: Immunosuppressive effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and its analogue calcipotriol on epidermal cells. *Br J Dermatol* 130: 424-431, 1994.
6. Baima B, Sticherling M: Apoptosis in lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 144: 958-966, 2001.
7. Baker BS, Fry L: The immunology of psoriasis. *Br J Dermatol* 126: 1-9, 1992.
8. Barker JNWN: Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 26: 321-325, 2001.
9. Barker JNWN: Psoriasis as a T cell-mediated autoimmune disease. *Hosp Med* 59: 530-533, 1998.
10. Başkan EB, Tunalı Ş, Filiz G, Aydoğan K, Sarıcaoğlu H: Psoriasis lezyonlarında ki-67, PCNA, bcl-2 ve p53 protein ekspresyonlarının immunohistokimyasal yöntemle değerlendirilmesi. *T Klin Dermatoloji* 11: 68-72, 2001.
11. Baum HP, Meurer I, Unteregger G: Expression of proliferation associated proteins (proliferating cell nuclear antigen and ki-67 antigen) in Bowen's disease. *Br J Dermatol* 131: 231-236, 1994.
12. Berth-Jones J, Hutchinson PE: Vitamin D analogues and psoriasis. *Br J Dermatol* 127: 71-78, 1992.

13. Bos JD, De Rie MA: The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunol Today* 20: 40-46, 1999.
14. Bourke JF, Iqbal SJ, Hutchinson PE: Vitamin D analogues in psoriasis: effects on systemic calcium homeostasis. *Br J Dermatol* 135: 347-354, 1996.
15. Bourke JF, Mumford R, Whittaker P, Iqbal SJ, Le Van LW, Trevellyan A, Hutchinson PE: The effects of topical calcipotriol on systemic calcium homeostasis in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 37: 929-934, 1997.
16. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: *Dermatology*. İkinci baskı. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000, S: 585-610.
17. Brown AJ: Therapeutic uses of vitamin D analogues. *Am J Kidney Dis* 38 (suppl 5): S3-S19, 2001.
18. Burden AD: Management of psoriasis in childhood. *Clin Exp Dermatol* 24: 341-345, 1999.
19. Caldwell CJ, Hobbs C, Mckee PH: The relationship of ki-67 and involucrin expression in proliferative, preneoplastic and neoplastic skin. *Clin Exp Dermatol* 22: 11-16, 1997.
20. Ceponis A, Hietanen J, Tamulatiene M, Partsch G, Patiala H, Kontinen YT: A comparative quantitative morphometric study of cell apoptosis in synovial membranes in psoriatic, reactive and rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 38: 431-440, 1999.
21. Chang YT, Wong CK, Chow KC, Tsai CH: Apoptosis in primary cutaneous amyloidosis. *Br J Dermatol* 140: 210-215, 1999.
22. Chin YH, Falanga V, Cai JP: Lymphocyte adhesion to psoriatic dermal endothelium: Mechanism and modulation. *J Invest Dermatol* 95: 29S-31S, 1990.
23. Christophers E: Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 26: 314-320, 2001.
24. Christophers E, Mrowietz U: The inflammatory infiltrate in psoriasis. *Clin Dermatol* 13: 131-135, 1995.
25. Christophers E, Mrowietz U: Psoriasis: Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*. Beşinci baskı. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith AL, Katz IS, Fitzpatrick TB (eds), McGraw-Hill Inc, New York 1999, S: 495-521.
26. Chu A: Unusual skin presentations of psoriasis. *Practitioner* 242: 282-286, 1998.

27. Cohen JJ: Apoptosis. *Immunol Today* 14 (3): 126-130, 1993.
28. Cooper KD, Hammberg C, Baadsgaard O, Elder JT, Chan LS, Taylor RS: Interleukin-1 in Human Skin: Dysregulation in Psoriasis. *J Invest Dermatol* 95: 24S-26S, 1999.
29. Creamer D, Allen MH, Sousa A, Poston R, Barker JNWN: Localization of endothelial proliferation and microvascular expansion in active plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 136: 859-865, 1997.
30. Czarnecki BM: Vitamin D3 in dermatology: A critical appraisal. *Dermatologica* 178: 184-188, 1989.
31. Çağırğan Ş: Klobetazol 17 propiyonat ile kalsipotriyol sağaltım etkinliğinin psoriyaz alan şiddet indeksi ile değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. İzmir, 1997.
32. De Berker D: Management of nail psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 25: 357-362, 2000.
33. De Jong EMGJ: The course of psoriasis. *Clin Dermatol* 15: 687-692, 1997.
34. Distelhorst CW: Recent insights into the mechanism of glucocorticosteroid-induced apoptosis. *Cell Death Differ* (1): 6-19, 2002.
35. Douglas WS, Poulin Y, Decroix J, Ortonne JP, Mrowietz U, Gulliver W, Krogstad AL, Larsen FG, Iglesias L, Buckley C, Bibby J: A new Calcipotriol/Betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with Betamethasone dipropionate or Calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol* 82: 131-135, 2002.
36. Elder JT, Nair RP, Guo SW, Henseler T, Christophers E, Voorhees JJ: The genetics of Psoriasis. *Arch Dermatol* 130: 216-224, 1994.
37. Elder JT, Nair RP, Guo SW, Henseler T, Christophers E, Voorhees JJ: The genetics of psoriasis 2001. *Arch Dermatol* 137: 1447-1454, 2001.
38. Ergus B: Kronik plak tipi psoriasisde kalsipotriol merheminin klinik ve histopatolojik etkinliğinin araştırılması. Uzmanlık Tezi. Bursa, 1996.
39. Farber EM: Juvenil psoriasis. Early interventions can reduce risks for problems later. *Postgrad Med* 103: 89-100, 1998.
40. Farber EM: The language of psoriasis. *Int J Dermatol* 30: 295-302, 1991.
41. Farber EM, Nall L: Psoriasis, a review of recent advances in treatment. *Drugs* 28: 324-346, 1984.
42. Farber EM, Nall L: Nonpustular palmoplantar psoriasis. *Cutis* 50: 407-410, 1992.

43. Farber EM, Nall L: Erythrodermic (Exfoliative) psoriasis. *Cutis* 51: 79-82, 1993.
44. Farber EM, Nall L: Childhood psoriasis. *Cutis* 64: 309-314, 1999.
45. Farber EM, Raychaudhuri SP: Is psoriasis a neuroimmunologic disease? *Int J Dermatol* 38: 12-15, 1999.
46. Federman DG, Froelich CW, Kirsner RS: Topical psoriasis therapy. *Am Fam Physician* 15: 14-19, 1999.
47. Fisher GJ, Talwar HS, Tavakkol A, Esman J, Baldassare JJ, Elder JT, Griffiths CEM, Baadsgard O, Cooper KD, Voorhees J: Phosphoinositide-Mediated signal transduction in normal and psoriatic epidermis. *J Invest Dermatol* 95: 15S-17S, 1990.
48. Fogh K, Kragbella K: Vitamin D3 analogues. *Clin Dermatol* 15: 705-713, 1997.
49. Gasparro FP: p53 in dermatology. *Arch Dermatol* 134: 1029-1030, 1998.
50. Gianotti B, Carli P, Neri I: Treatment of psoriasis with calcipotriol; time of onset and healing of relapses. *Eur J Dermatol* 7: 275-278, 1997.
51. Gönül M, Gül Ü, Karabay Y: Topikal kortikosteroid tedavisine cevap vermeyen allerjik kontak dermatitli hastalarda kortikosteroidlere kontak duyarlılığın araştırılması. *T Klin Dermatolojisi* 7: 100-106, 1997.
52. Greaves MW, Weinstein GD: Treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 332: 581-588, 1995.
53. Gülekon A: Topikal kortikosteroidler. IV. Pratisyen Hekim Eğitim Kongresi. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2000. S: 49-55.
54. Haake AR, Polakowska RR: Cell death by apoptosis in epidermal biology. *J Invest Dermatol* 101: 107-112, 1993.
55. Hannuksela-Svahn A, Paakko P, Autio P, Reunala T, Karvonen J, Vahakangas K: Expression of p53 protein before and after PUVA treatment in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 79: 195-199, 1999.
56. Hansen CM, Mathiasen IS, Binderup L: The antiproliferative and differentiation inducing effects of vitamin D analogs are not determined by the binding affinity for the Vitamin D receptor alone. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1: 44-48, 1996.
57. Helander SD, Peters MS, Pittelkow MR: Expression of p53 protein in benign and malignant epidermal pathologic conditions. *J Am Acad Dermatol* 29: 741-748, 1993.

58. Holick MF, Smith E, Pincus S: Skin as the site of Vitamin D synthesis and target tissue for 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃. *Arch Dermatol* 123: 1677-1683, 1987.
59. Holick MF: Will 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃, MC903 and their analogues herald a new pharmacologic era for the treatment of psoriasis? *Arch Dermatol* 125: 1692-1697, 1989.
60. Holm EA, Jemec GBE: The therapeutic potential of calcipotriol in diseases other than psoriasis. *Int J Dermatol* 41: 38-43, 2002.
61. Holubar K: Psoriasis -100 years ago. *Dermatologica* 180: 1-4, 1990.
62. Höningsmann H: Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 26: 343-350, 2001.
63. Işıksaçan Ö: Psoriasisli hastaların lezyonlu ve lezyonsuz derilerinde p53 ekspresyonu. Uzmanlık tezi. Ankara, 2000.
64. Jain S, Sehgal VN: Psoriasis and calcipotriol: an overview. *Int J Dermatol* 36: 255-258, 1997.
65. JSC English, Department of Dermatology, Queen's Medical Centre, University Hospital, Nottingham, UK: Corticosteroid induced contact dermatitis: a pragmatic approach. *Clin Exp Dermatol* 25: 261-264, 2000.
66. Kansky A, Prodrumac B, Godic A: Nonfluorinated corticosteroid topical preparations in children. *Acta Derm Venerol* 9: 134-141, 2000.
67. Karasek MA: Progress in our understanding of the biology of psoriasis. *Cutis* 64: 319-322, 1999.
68. Kaur I, Saraswat A, Kumar B: Comparison of calcipotriol and coal tar in conjunction with sun exposure in chronic plaque psoriasis: A pilot study. *J Dermatol* 28: 448-450, 2001.
69. Kecskes A, Heger-Mahn D, Kuhlmann RK, Lange L: Comparison of the local and systemic side effects of methylprednisolone aceponate and mometasone furoate applied as ointments with equal antiinflammatory activity. *J Am Acad Dermatol* 29 (4): 576-580, 1993.
70. Kecskes A, Jahn P, Wendt H, Lange L, Kuhlmann RK: Dose-response relationship of topically applied methylprednisolone aceponate (MPA) in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 43 (2): 157-159, 1992.

71. King LE, Gates RE, Stoscheck CM, Nanney LB: Epidermal Growth Factor/ Transforming Growth Factor Alpha Receptors and Psoriasis. *J Invest Dermatol* 95: 10S-14S, 1990.
72. Koo JYM: Current consensus and update on psoriasis therapy: A perspective from the US. *J Dermatol* 26: 723-733, 1999.
73. Koo JYM, Lebwohl M: Duration of remission of psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 41: 51-59, 1999.
74. Kragballe K, Barnes L, Hamberg KJ, Hutchinson P, Murphy F, Moller S, Ruzicka T, Van De Kerkhof PC: Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: tolerability and efficacy. *Br J Dermatol* 139 (4): 649-54, 1998.
75. Krueger JG: The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 46: 1-23, 2002.
76. Lamba S, Lebwohl M: Combination therapy with vitamin D analogues. *Br J Dermatol* 144 (suppl 58): 27-32, 2001.
77. Laporte M, Galand P, Fokan D, Graef C, Heenen MA: Apoptosis in established and healing psoriasis. *Dermatology* 200: 314-316, 2000.
78. Lee DY, Park BS, Ju-Hong KCJ, Cho KH, In-Gyu Kim KYS, Youn J: Vitamin D receptor genotypes are not associated with clinical response to calcipotriol in Korean psoriasis patients. *Arch Dermatol Res* 294: 1-5, 2002.
79. Lee E, Jeon SH, Younyi J, Jin YJ, Son YS: Calcipotriol inhibits autocrine phosphorylation of EGF receptor in a calcium dependent manner, a possible mechanism for its inhibition of cell proliferation and stimulation of cell differentiation. *Biochem Biophys Res Com* 284: 419-425, 2001.
80. Lindelöf B, Eklund G, Liden S, Stern RS: The prevalence of malignant tumors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 22: 1056-1060, 1990.
81. Linden KG, Weinstein GD: Psoriasis: Current perspectives with an emphasis on treatment. *Am J Med* 107: 595-605, 1999.
82. Maddin S, Ho VC: Dermatologic therapy: *Dermatology*. Moschella SL, Hurley HJ (Eds). WB Saunders Company, Philadelphia, 1992. S: 2187-2215.

83. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittoria C, Santanna J, Strom BL: The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol* 137: 778-783, 2001.
84. Marks R, Barton SP: Assessment of disease progress in psoriasis. *Arch Dermatol* 125: 235-240, 1989.
85. Mason J, Mason AR, Cork MJ: Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 131: 514-520, 1994.
86. McKay IA, Leigh IM: Altered keratinocyte growth and differentiation in psoriasis. *Clin Dermatol* 13: 105-114, 1995.
87. Miller JA, Munro DD: Topical corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 19: 119-134, 1980.
88. Miller RA: The Koebner phenomenon. *Int J Dermatol* 21: 192-197, 1982.
89. Mrowietz U: Advances in systemic therapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 26: 362-367, 2001.
90. Nathaw AW, Rose GL: Fatal iatrogenic Cushing's syndrome (letter). *Lancet* 1 (8109): 207, 1979.
91. Odom RB, James WD, Berger TG: *Andrew's Diseases of the Skin*. WB Saunders, Philadelphia . Dokuzuncu Baskı. 2000. S: 219-235.
92. Ozawa M, Ferenczi K, Kikuchi T, Cardinale I, Austin LM, Coven TR, Burack LH, Krueger JT: 312-nanometer Ultraviolet B light (Narrow-Band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med* 189 (4): 711-718, 1999.
93. Park SB, Suh DH, Youn JI: A pilot study to assess the safety and efficacy of topical calcipotriol treatment in childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol* 16: 321-325, 1999.
94. Parsad D, Saini R, Nagpal R: Calcipotriol in vitiligo: A preliminary study. *Pediatr Dermatol* 16: 317-320, 1999.
95. Prens E, Debets R, Hegmans J: T lymphocytes in psoriasis. *Clin Dermatol* 13: 115-129, 1995.
96. Prinz JC: Which T cells cause psoriasis? *Clin Exp Dermatol* 24: 291-295, 1999.
97. Ramsay CA, Schwartz BE, Lawson D, Papp K, Bolduc A, Gilbert M: Calcipotriol cream combined with twice weekly broad-band UVB phototherapy: A safe, effective and UVB sparing antipsoriatic combination treatment. *Dermatology* 200: 17-24, 2000.

98. Raskin CA: Apoptosis and cutaneous biology. *J Am Acad Dermatol* 36: 885-896, 1997.
99. Reichrath J, Müller SM, Kerber A, Baum HP, Bahmer FA: Biologic effects of topical calcipotriol (MC 903) treatment in psoriatic skin. *J Am Acad Dermatol* 36: 19-28, 1997.
100. Robertson DB, Maibach HI: *Dermatologic Pharmacology: Basis and pharmacology.* Katzung BG (ed). Connecticut, 1998. S: 999-1016.
101. Rowlands C, Danby FW: Histopathology of psoriasis treated with zinc prithione. *Am J Dermatopathol* 22: 272-276, 2000.
102. Savoia P, De Matteis A, Bernengo MG: Effects of topical calcipotriol on the expression of adhesion molecules in psoriasis. *J Cutan Pathol* 25: 89-94, 1998.
103. Sawhney N, Hall PA: Ki-67-structure, function and new antibodies. *J Pathol* 168: 161-162, 1992.
104. Sellheyer K, Krahl D, Ratech H: Distribution of bcl-2 and bax in embryonic and fetal human skin. *Am J Dermatopathol* 23 (1): 1-7, 2001.
105. Shupack JL, Washenik K, Pak GH: *Principles of Topical Therapy: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* Beşinci baskı. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith AL, Katz IS, Fitzpatrick TB (eds), McGraw-Hill Inc, New York 1999. S: 2707-2713.
106. Smith C, Barker JNWN: Cell trafficking and role of adhesion molecules in psoriasis. *Clin Dermatol* 13: 151-160, 1995.
107. Soini Y, Kamel D, Paakko P, Lehto PV, Quikarinen A, Vahakangas K: Aberrant accumulation of p53 associates with ki-67 and mitotic count in benign skin lesions. *Br J Dermatol* 131: 514-520, 1994.
108. Solary E, Dubrez L, Eymin B: The role of apoptosis in the pathogenesis and treatment of diseases. *Eur Respir J* 9: 1293-1305, 1996.
109. Stüttgen G: History of treatments. *Clin Dermatol* 15: 693-703, 1997.
110. Tadini G, Cerri A, Crosti L, Cattoretti G, Berti E: p53 and oncogenes expression in psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 146: 33-35, 1989.
111. Tagami H: Triggering Factors. *Clin Dermatol* 15: 677-685, 1997.

112. Tauber U, Matthes H: Percutaneous absorption of methylprednisolone aceponate after single and multiple dermal application as ointment in male volunteers. *Arzneimittel-Forschung* 42 (II): 1122-1124, 1992.
113. Tenekeci HÖ, Yıldırım M: Kortikosteroidler de allerji yapabilir. *T Klin Allerji-Astım* 4: 143-148, 2002.
114. Tham SN, Lun KC, Cheong WK: A comparative study of calcipotriol ointment and tar in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 131: 673-677, 1994.
115. Tomkova H, Fujimoto W, Arata J: Expression of the bcl-2 homologue bax in normal skin, psoriasis vulgaris and nonmelanoma skin cancers. *Eur J Dermatol* 8 (4): 256-260, 1998.
116. Toussaint S, Kamino H: Noninfectious erythematous, papular and squamous diseases: Lever's Histopathology of the skin. Sekizinci baskı. Elder D, Elenitas R, Jaworsky C, Johnson B(eds). Lippincott-Raven Publications, New York 1997, S: 156-163.
117. Traupe H: The puzzling genetics of psoriasis. *Clin Dermatol* 13: 99-103, 1995.
118. Trozak DJ: Topical corticosteroid therapy in psoriasis vulgaris: Update and new strategies. *Cutis* 64: 315-318, 1999.
119. Tutrone WD, Kagen MH, Barbagallo J, Weinberg JM: Biologic Therapy for psoriasis: A brief history, I. *Cutis* 68: 331-336, 2001.
120. Tutrone WD, Kagen MH, Barbagallo J, Weinberg JM: Biologic Therapy for psoriasis: A brief history, II. *Cutis* 68: 367-372, 2001.
121. Tüzün B, Tüzün Y: Psoriasis Dipnotları. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1998.
122. Van de Kerkhof PCM, Green C, Hamberg KJ, Hutchinson PE, Jensen JK, Kidson P, Kragbella K, Larsen FG, Munro CS, Tillman DM: Safety and efficacy of combined high-dose treatment with calcipotriol ointment and solution in patients with psoriasis. *Dermatology* 204: 214-221, 2002.
123. Van der Vleuten CJM, Van de Kerkhof PCM: Management of scalp psoriasis. *Drugs* 61 (11): 1593-1598, 2001.
124. Van Rossum MM, Van Erp PEJ, Van de Kerkhof PCM: Treatment of psoriasis with a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate: A flow cytometric study. *Dermatology* 203: 148-152, 2001.
125. Van Ruissen F, Van de kerkhof PCM, Schalkwijk J: Signal transduction pathways in

- epidermal proliferation and cutaneous inflammation. Clin Dermatol 13: 161-190, 1995.
126. Van Steensel MAM, Steijlen PM: Genetics of psoriasis. Clin Dermatol 15: 669-675, 1997.
127. Wang X, Studzinski GP: Antiapoptotic action of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is associated with increased mitochondrial MCL-1 and RAF-1 proteins and reduced release of cytochrome C. Exp Cell Res 235: 210-217, 1997.
128. Witman PM: Topical therapies for localized psoriasis. Mayo Clin Proc 76: 943-949, 2001.
129. Wolverton SE, Wilkin JK: Systemic Drugs for Skin Diseases. WB Saunders Company, Philadelphia, 1991.
130. Wrone-Smith T, Mitra RS, Thompson CB, Jasty R, Castle VP, Nickloff BJ: Keratinocytes derived from psoriatic plaques are resistant to apoptosis compared with normal skin. Am J Pathol 151: 1321-1329, 1997.
131. Zollner TM, Ochsendorf FR, Hensel O, Thaci D, Diehl S, Kalveram CM, Boehncke WH, Wolter M, Kaufmann R: Delayed-type reactivity to calcipotriol without cross-sensitization to tacalcitol. Contact Dermatitis 37: 251, 1997.