

**T. C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ ve ZÜHREVİ HASTALIKLAR
ANABİLİM DALI**

**PSORİYAZİSLİ HASTALARDA OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN
SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Okan KIZILYEL

**Tez Yöneticisi
Prof.Dr.Necmettin AKDENİZ**

Uzmanlık Tezi

Erzurum–2014

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	iv
TEŞEKKÜR	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
1.1. Psoriyazis	3
1.1.1. Tanım	3
1.1.2. Tarihçe	3
1.1.3. Epidemiyoloji.....	3
1.1.4. Etyoloji.....	4
1.1.4.1. Genetik Yatkınlık.....	4
1.1.4.1.1. Tip I (Erken Başlangıçlı Tip).....	5
1.1.4.1.2. Tip II (Geç Başlangıçlı Tip).....	5
1.1.4.2. Hastalığı Tetikleyen Faktörler	6
1.1.4.2.1. Fiziksel Travma	6
1.1.4.2.2. Enfeksiyonlar	6
1.1.4.2.3. Stres	7
1.1.4.2.3. İlaçlar	7
1.1.4.2.4. Güneş Işığı	8
1.1.4.2.5. Sigara ve Alkol	8
1.1.5. Klinik	8
1.1.5.1. Psoriyazis Vulgaris (Kronik Plak Psoriyazis).....	11
1.1.5.2. Guttat Psoriyazis	11
1.1.5.3. Püstüler Psoriyazis:.....	12
1.1.5.3.1. Generalize Püstüler Psoriyazis (Von Zumbusch).....	12
1.1.5.3.2. İmpetigo Herpetiformis.....	13
1.1.5.3.3. Annüler Püstüler Psoriyazis.....	13
1.1.5.3.4. Lokalize Püstüler Psoriyazis.....	13
1.1.5.3.4.1. Palmopantar Püstüler Psoriyazis.....	13
1.1.5.3.4.2. Akrodermatitis Continua (Acrodermatitis Continua of Hallopeau)	13
1.1.5.4. Eritrodermik Psoriyazis	13

1.1.5.5. Foliküler Psoriyazis	14
1.1.5.6. Seboreik Psoriyazis (Saçlı Deri Psoriyazisi)	14
1.1.5.7. İnvers Psoriyazis	15
1.1.5.8. Psoriyaziste Tırnak Tutulumu.....	15
1.1.5.9. Psoriyatik Artrit	15
1.1.5.10. Genital ve Perianal Bölge Tutulumu	16
1.1.5.11. Napkin Psoriyazis	16
1.1.5.12. Psoriyaziste Mukoza Tutulumu	16
1.1.6. Psoriyazise Eşlik Eden Sistemik Bozukluklar	16
1.1.6.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	17
1.1.6.2. Reiter Sendromu	17
1.1.6.3. Otoimmün Büllöz Hastalıklar	17
1.1.7. Laboratuvar Bulguları.....	18
1.1.8. Histopatoloji.....	18
1.1.9. Psoriyazisin İmmünopatogenezi	19
1.1.10. Tedavi	21
1.1.10.1. Psoriyazisin Topikal Tedavisi.....	22
1.1.10.2. Kortikosteroidler	23
1.1.10.3. Kalsipotriol	23
1.1.10.4. Kömür katranı	24
1.1.10.5. Antralin	24
1.1.10.6. Tazaroten	25
1.1.10.7. Keratolitikler	25
1.1.10.8. Nemlendiriciler	25
1.1.10.9. Topikal Antimetabolitler.....	26
1.1.10.10. Topikal Makrolid İmmüsupresörler.....	26
1.1.10.11. Fototerapi ve Diğer Tedaviler	26
1.1.10.12. Psoriyazisin Sistemik Tedavisi	27
1.1.10.13. Retinoidler	27
1.1.10.14. Metotreksat	27
1.1.10.15. Siklosporin	28
1.1.10.16. Mikofenolat Mofetil.....	29
1.1.10.17. Biyolojik Tedavi Ajanları	29
1.1.11. Serbest Radikaller	30

1.1.11.1.Reaktif Oksijen Partikülleri:	30
1.1.11.2.Reaktif Oksijen Partiküllerinin Kaynakları:	32
1.1.11.3.Oksidatif Stres.....	33
1.1.11.4.Anti-oksidanlar	34
1.1.11.4.1. Doğal Antioksidanlar	35
1.1.11.4.2. İlaçlar	35
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3. BULGULAR.....	40
4. TARTIŞMA.....	45
5. SONUÇ	50
6. KAYNAKLAR	51
7. EKLER	65

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 19.04.2013 tarih ve 109 sayılı yazısı ile “**Psoriyazisli Hastalarda Oksidan ve Antioksidan Seviyeleri**”konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Okan KIZILYEL tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 02.05.2013 tarih ve 4 nolu toplantısında çalışma etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 16.04.2013 tarih ve 2 sayılı oturumunun 12 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bulunduğum süre içerisinde uzmanlık eğitimimde ve birçok konuda yardımları önemli katkıları olan hocalarım; Prof.Dr. Şevki ÖZDEMİR'e, Prof.Dr. Akın Aktaş'a, Prof.Dr. Ali KARAKUZU'ya, Prof.Dr. Mustafa ATASOY'a ve Yrd.Doç.Dr. Handan BİLEN'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Deri ve Zührevi Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince ve yaptığım tez çalışmalarım sırasında bana destek ve yön vererek değerli yardımlarda bulunan sayın hocam Prof.Dr. Necmettin AKDENİZ'e teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışma arkadaşlarım olarak birlikte aynı ortamı güzellikleri ve sıkıntılarıyla paylaştığımız doktor, klinik hemşire ve personelimize ayrıca teşekkür ediyorum.

Çalışmalarımın her aşamasında bana destek veren eşim ve aileme de şükranlarımı sunuyorum.

Dr.Okan KIZILYEL

KISALTMALAR

TOS: Serum total oksidan kapasitesi

TAS: Total antioksidan kapasitesi

MDA: Malonildialdehit

8H2D: 8-hidroksi 2' –deoksiguanozin

PASI: Psoriyazis alan ve şiddet indeksi

PSORS: Psoriyazis duyarlılığı

HLA: İnsan lökosit antijeni

HIV-1: İnsan immünyetmezlik virüsütip 1

CD: Farklılaşma kümeleri

HPV: İnsan papilloma virüsü

DNA: Deoksiribonükleik asit

G-CSF: Granülosit- koloni uyarıcı faktör

IL: İnterlökin

APC: Antijen sunan hücreler

CLA: Kutanöz lenfosit ile ilişkili antijen

TGF: Transforme edici büyüme faktörü

EGF: Epidermal büyüme faktörü

IGF: İnsulin benzeri büyüme faktörü

PUVA:Psoralen ultra-violet A

UVB: Ultra-violet B

5-FU: 5-florourasil

8-MOP:8-metoksipsoralen

PPD:Saflaştırılmış protein türevi

ROP: Reaktif oksijen partikülleri

2O₂: Süperoksit anyonu

HO: Hidroksil radikali

NO: Nitrik oksit

ROO: Peroksil radikali

H₂O₂: Radikal olmayan hidrojen peroksit

OH: Radikal hidroksil

LO-: Alkoksil radikal

LOO-: Peroksil radikal

LOOH: Lipid hidroperoksit

H₂OCl: Hipoklorik asit

SDS: Sodyum dodesil sülfat

NSB: Nonspesific binding kuyucuk

CAT: Katalaz

SOD: Süperoksit dismutaz

GSH: Glutasyon peroksidaz

LHP: Lipit hidroperoksit

ÖZET

Psoriyazisli Hastalarda Oksidan ve Antioksidan Seviyelerinin Araştırılması

Giriş ve amaç:

Psoriyazis; saçlı deri, diz, dirsek, sakral bölge ve ekstremitelerin ekstensör yüzlerinde simetrik olarak yerleşen lezyonlarla karakterize, genel popülasyonda %1–3 oranında görülen ve immün aracılı mekanizmalarla gelişen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Her iki cinsi eşit sıklıkta ve her yaşta görülmektedir. Başta psoriyazis olmak üzere inflamatuvar cilt hastalıklarının etyopatogenezinde reaktif oksijen türlerinin rol aldıkları düşünülmektedir. Literatürde, psoriyazis ve serum oksidan-antioksidan seviyeleri ile ilgili olarak az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda psoriyazis hastalarının kontrol grubuna göre oksidan ve antioksidan seviyeleri ile ilgili olarak çelişkili bulgular mevcuttur.

Çalışmamızda, psoriyazis hastalığının patogenezinin anlaşılmasına katkıda bulunmak amacıyla, psoriyaziste oksidan ve antioksidan seviyelerinin, kontrol grubuna göre nasıl değiştiğinin belirlenmesini amaçladık.

Gereç ve yöntemler:

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 19.04.2013 tarih ve 109 sayılı kararı alındıktan sonra başlandı. Çalışmamıza, 2013 yılının Mayıs-Aralık ayları arasında polikliniğimizde psoriyazis hastalığı tanısı konulan veya hastanemizin diğer kliniklerinde yatmaktayken tanı alan ve henüz sistemik tedavi başlanmayan 50 hasta ve 45 sağlıklı kişi dahil edildi. Serum total oksidan kapasitesi (TOS), total antioksidan kapasitesi (TAS), malondialdehit (MDA), 8-hidroksi 2'-deoksiguanozin (8H2D) çalışıldı. Parametreler spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü.

Bulgular:

Hastaların yaş ortalaması 32,48 ($\pm 14,45$) ve kontrol grubunun yaş ortalaması 35,64 ($\pm 17,40$) idi. Hastaların 23'ü erkek, 27'si kadındı. Kontrol grubunun 20'si erkek, 25'i kadındı. Hastaların şikâyet süresi ortalaması 8,77($\pm 6,90$) yılı. Hastaların PASI değerleri ortalaması 11,41($\pm 9,62$) idi. Hastaların TOS değerleri ortalaması 63,12($\pm 33,23$) iken kontrol grubunun ortalaması 14,50($\pm 9,74$). Hasta ve kontrol grubu arasında fark anlamlı olarak değerlendirildi ($p=0,00$). Hastaların TAS değerleri ortalaması 3,15($\pm 0,70$). Kontrol grubu TAS değerleri ortalaması 3,16($\pm 0,44$). Hasta ile kontrol grubu arasında TAS değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,91$). Hastaların MDA değerleri ortalaması 14,84($\pm 6,66$) idi. Kontrol grubu MDA değerleri ortalaması 12,77($\pm 4,87$) idi. Hasta ile kontrol grubu arasında MDA değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,11$). Hastaların 8H2D değerleri ortalaması 16781,2($\pm 5918,95$) idi. Kontrol grubu 8H2D değerleri ortalaması 15276,13($\pm 6084,95$) idi. Hasta ve kontrol grubu arasında 8H2D değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,26$). PASI ile TAS, TOS, MDA ve 8H2D arasında ilişki saptanmadı.

Sonuçlar:

Çalışmamıza göre TAS, MDA ve 8H2D seviyeleri açısından psoriyazis ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat TOS değerlerinde ise anlamlı fark bulunmuştur. PASI değerleri ile TAS, TOS, MDA ve 8H2D arasında anlamlı ilişki bulunamıştır. Oksidan ve antioksidan sisteminin psoriyazis ilişkisi daha iyi anlamak için daha geniş hasta sayıları yapılan ile çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Anahtar Kelimeler: Psoriyazis, total oksidan kapasitesi, total antioksidan kapasitesi, malondialdehit, 8-hidroksi 2'-deoksiguanozin

ABSTRACT

Investigation of Oxidant and Antioxidant Levels in Patients with Psoriasis

Introduction and aim:

Psoriasis is an immune mediated chronic inflammatory disease which is seen 1–3% of population, characterized with symmetrical lesions on scalp, knee, elbow, sacral region and extensor face of extremities. Psoriasis may affect both genders equally and it may be seen at all ages. It is thought that reactive oxygene species play role in inflammatory skin diseases especially in psoriasis. There are few studies in literature about psoriasis and serum oxidant-antioxidant levels. There are paradoxes about oxidant and antioxidant in psoriasis patients in these studies.

We aimed to contribute understanding of pathogenesis by understanding how oxidant and antioxidant levels change according to control group in our study.

Material and methods:

We studied in our study after confirmed by Ataturk University Faculty of Medicine Ethic Committee by number of 109 and at date of 19.04.2013.

50 patients diagnosed as psoriasis at our outpatient or at other inpatient clinics between May-December 2013 and 45 healthy people who have been not treated with systemic drugs were included in our study. Total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS), malonylaldehyde (MDA) and 8-hydroxy 2' deoxyguanosine (8H2D) were studied in venous blood. Parameters were measured by spectrophotometric method.

Results:

Mean age of patients was 32,48 ($\pm 14,45$) and mean age of control group was 35,64 ($\pm 17,40$). 23 of patients was male, 27 of them was female. 20 of control group was

male, 25 of them was female. Mean of complaint's duration was 8,77($\pm$ 6,90) years. Mean of patients' PASI was 11,41($\pm$ 9,62). While mean of TOS levels in patients was 63,12($\pm$ 33,23), mean of TOS levels in control group was 14,50($\pm$ 9,74). The difference between patients and control group was significant ($p=0,00$). Mean of TAS levels in patients was 3,15($\pm$ 0,70). Mean of TAS levels in control was 3,16($\pm$ 0,44). The difference between patients and control group was not significant ($p=0,91$). Mean of MDA levels in patients was 14,84($\pm$ 6,66). Mean of MDA levels in control was 12,77($\pm$ 4,87). The difference between patients and control group was not significant ($p=0,11$). Mean of 8H2D levels in patients was 16781,2($\pm$ 5918,95). Mean of 8H2D levels in control was 15276,13($\pm$ 6084,95). The difference between patients and control group was not significant ($p=0,26$). Correlation between PASI and TAS, TOS, MDA, 8H2D was not determined.

Conclusions:

Significant differences in TAS, MDA, 8H2D levels between psoriasis and control group was not found according to our study. But significant differences in TOS levels between psoriasis and control group was found. Significant differences between TAS, MDA, 8H2D, TOS and PASI values was not found. It is obvious that studies were done with bigger number of patients are needed to understand better relation between psoriasis and oxidant, antioxidant system.

Key Words:Psoriasis, total oxidant status, total antioxidant status, malonylaldehyde and 8-hydroxy 2'deoxyguanosine

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları	42
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı.	42
Tablo 3. Hastaların muayeneye geliş şikâyetleri.....	43
Tablo 4. Hasta ve kontrol grupları arasında TOS, TAS, MDA ve 8H2D değerlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 5. Hasta-Kontrol grupları ile TOS, TAS, MDA ve 8H2D arasındaki korrelasyon	44
Tablo 6. Cinsiyet, yaş, takip edildiği süre ve PASI değeri ile TOS, TAS, MDA ve 8H2D arasındaki korrelasyon	44

1.GİRİŞ

Psoriyaziseskin sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş parlak, sedefi-beyaz skuamlarla karakterize, immün aracılı mekanizmalarla gelişen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Genel popülasyondaki sıklığı %1-3 oranında değişmektedir (1, 2). Hastalık sıklıkla saçlı deri, diz, dirsek, sakral bölge ve ekstremitelerin ekstensör yüzlerinde simetrik olarak yerleşen lezyonlarla karakterizedir(3). Psoriyazis her iki cinsten eşit sıklıkta görülmektedir. Her yaşta görülebilmekle birlikte, kadınlarda daha erken yaşta başlamaktadır. Psoriyazisin ilk belirtileri, hastaların %70'inde 40 yaşından önce başlamaktadır. Fakat bazı çalışmalarda ise hastalığın başlama yaşının 20–30 ve 50–60 yaşlarda artış yaptığı gösterilmiştir (4). Lokalize eritemli skuamlı plaklardan generalize şiddetli tutuluma kadar değişen klinik tablolarla seyreder. Psoriyazis relaps ve iyileşme dönemleriyle hayat boyu devam edebilen bir hastalıktır. Psoriyazis, yaşam kalitesini şiddetli sistemik hastalıklar gibi etkileyebilmektedir. Uzun süreler tedavi gerektirmesi ve eşlik eden komorbiditeler nedeniyle günümüzde deriye sınırlı bir hastalıktan ziyade metabolik sendrom gibi bir hastalık spektrumu içerisinde veya sistemik bir hastalık olarak tanımlanmaya başlanmıştır (5). Son zamanlarda reaktif oksijen türlerinin artmasının ve antioksidan sistem aktivitesinin azalmasının psoriyazis patogeneğinde rol alabileceği düşünülmektedir. Reaktif oksijen türleri (superoksid iyonları, hidroksil ve hidroksiperoksite radikalleri, hidrojen peroksit vb.) fizyolojik ve patolojik işlemler sonucunda oluşur ve antioksidanlar tarafından temizlenir (6). Antioksidanlar reaktif oksijen türleri tarafından oluşan ve epidermal toksiteye veya hastalıklara sebep olan hasarı geriye döndürmektedir. Normal aerobik hücrelerde oksidan hasar ile antioksidan koruma arasında bir denge mevcuttur. Fakat yetersiz antioksidan koruma ya da artmış oksidan hasar kutanöz hastalıklara sebep olabilir (7, 8). Reaktif oksijen türlerinin artışı oksidatif stresi arttırarak lipidlerin, proteinlerin ve

DNA'ların yapısına zarar verir. Sonuç olarak sitokinler, İnterlökin-1 ve tümör nekrozis faktör alfa'nın artışına sebep olurlar. Başta psoriyazis olmak üzere inflamatuvar cilt hastalıklarının etyopatogenezinde reaktif oksijen türlerinin rol aldıkları düşünülmektedir (9). Baz ve ark.'ları 35 psoriyazis ve 24 sağlıklı kontrol grubu üzerine çalışmışlar. Çalışmalarında kanda süperoksid dismutaz, malonil aldehit ve antioksidan potansiyeline bakmışlar. Çalışmanın sonucunda süperoksid dismutaz, malonil aldehit seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunurken, antioksidan potansiyeli anlamlı olarak düşük bulunmuş (6). Fakat Yildirim ve ark.'larının yaptığı çalışmada psoriyazis hastalarında kontrol grubuna göre malonil aldehit seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmamıştır (10). Severin ve ark.'larının çalışmasında psoriyazis ve kontrol grubu arasında total antioksidan kapasitesi açısından istatistiksel olarak fark olmadığı gösterilse de Kural ve ark.'ların çalışmasında ise psoriyazis hastalarında total antioksidan kapasitesi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Literatürde, psoriyazis ve serum oksidan-antioksidan seviyeleri ile ilgili olarak az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda psoriyazis hastalarının kontrol grubuna göre oksidan ve antioksidan seviyeleri ile ilgili olarak çelişkili bulgular mevcuttur. Bazı çalışmalarda kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmamışken bazı çalışmalarda anlamlı fark bulunmuştur (11, 12).

Çalışmamız; psoriyazis hastalarında MDA, TOS, TAS ve 8H2D parametrelerinin beraber çalışılarak karşılaştırıldığı ilk çalışma niteliğindedir. Çalışmamızda, psoriyazis hastalığının patogenezi daha iyi anlamak amacıyla, psoriyaziste oksidan ve antioksidan seviyelerinin, kontrol grubuna göre nasıl değiştiğinin belirlenmesini amaçladık.

1.1. Psoriyazis

1.1.1. Tanım

Psoriyazis keskin sınırlı, eritemli, skuamlı plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Skuamların parlak sedefi renginden dolayı "sedef hastalığı" olarak ta bilinir (13).

1.1.2. Tarihçe

Psoriyazis binlerce yıldır bilinen en eski hastalıklardan biridir. Psoriyazis tarih boyunca ve günümüzde ünlüler, krallar ve önemli politikacılar da dahil bir çok insanı etkilemiştir (14). İlk zamanlarda lepra ve psoriyazis aynı hastalık olarak kabul edilmiştir. Hippocrates (M.Ö. 416–377) lepra ve psora terimlerini aynı anlamda kullanmıştır. Daha sonra Celsus (M.Ö. 25-M.S. 45) psoriyazisin kliniğini ve Auspitz fenomenini tanımlamıştır. Robert Willan (1757–1812) lepra ve psora terimlerinin ayrı antiteler olduğunu vurgulamıştır. Modern anlamda psoriyazis terimini ilk kez 1841 yılında Viyanalı bir dermatolog olan Ferdinand von Hebra (1816–1880) kullanmıştır. Psoriyazis, adını Yunanca'da kaşıntılı, kepekli hastalıklar anlamına gelen "psora" sözcüğünden almaktadır (13, 15). Günümüzde halen birçok araştırmacı psoriyazis hastalığını anlamaya ve tedavisine yönelik çalışmalarına devam etmektedir.

1.1.3. Epidemiyoloji

Epidermal farklılaşmanın ve proliferasyonun bozulduğu psoriyazis, başta deri olmak üzere tırnak ve eklemleri tutabilen genetik zemine sahip immün aracılı kronik inflamatuvar bir hastalıktır (14). Tüm dünyada görülen yaygın bir deri hastalığı olmasına rağmen, literatürde psoriyazisin epidemiyolojisi ile ilgili veriler sınırlıdır. Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların %7'sini psoriyazis hastaları oluşturur. Tüm popülasyonda %1-3 oranında psoriyazis görülmektedir. Soğuk kuzey ülkelerinde, tropikal bölgelere göre daha sık görülmektedir (16, 17, 18). Psoriyazis siyah ırkta, kızıl

derililer ve sarı ırkta daha az görülmektedir. Hastalığın prevalansının Almanya’da %6,5, İrlanda’da %5,5, İsveç’te %2,3, Norveç’te %4,8, Amerika’da %4,6, Japonya’da %0.29-1,8 olduğu bildirilmiştir. Türkiye’de ise %1,3 oranında görülmektedir (15, 16, 19, 20). Psoriyazis her yaşta görülebilmekle birlikte, en sık gençlerde ve orta yaşlılarda görülür ve ortalama görülme yaşı 10-35’tir. Hastalık kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler. Fakat kadınlarda erkeklerden daha erken yaşlarda başladığı saptanmıştır. Kız çocuklarında 5–9, erkek çocuklarında 15–19 yaşlarında ortaya çıkabilmekle birlikte 57–60 yaşları arasında geç başlangıçlı psoriyazis şeklinde de görülebilmektedir (15, 17, 19, 21). Türk popülasyonunda kadınlarda erkeklere oranla hastalığın 1,5 kat daha sık gözleendiği, daha erken başlangıçlı olduğu ve kadınlarda aile öyküsünün %25, erkeklerde ise %37 olduğu bildirilmiştir (20).

1.1.4. Etiyoloji

Psoriyazis etyolojisi üzerinde çok çalışılmış olmasına rağmen, günümüzde nedeni tam olarak bilinmeyen hastalıklar arasındadır. Etiyopatogeneizde çeşitli faktörler suçlanmaktadır (16).

1.1.4.1. Genetik Yatkınlık

Çok sayıda popülasyon ve aile tabanlı çalışmada ve ikizlerdeki çalışmalarda psoriyazis gelişiminde genetik faktörlerin önemli rolü olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (22, 23, 24). Genetik çatı temelinde hastalığın şiddeti, lokalizasyonu ve belirtileri, bireyler ve popülasyonlar arasında değişmektedir. Psoriyazisli olguların yaklaşık üçte birinde aile üyelerinde psoriyazis öyküsü mevcuttur. İkizlerde yapılan çalışmalarda monozygotik ve dizzygotik ikizlerde hastalığa diğerinin de yakalanma riskinde artış görülmüştür. Anne ve babadan birinde psoriyazis varsa çocukların hasta olma riski %15–20 olarak bildirilmiştir. Psoriyazisli hastalarda belirli HLA tipleri ile başlangıç yaşı ve klinik özellikler arasında ilişki olduğu da ileri sürülmüştür (21, 25).

HLA-Cw6 alleli taşıyan kişilerde psoriyazis gelişme riski 10–20 kat artmaktadır. Son yapılan çalışmalarda Class I HLA-B13, HLA-B17, HLAB39, HLA-B57, HLA-Cw7 ve Class II antijenlerinden HLA-DR4 ve HLA-DR7'nin psoriyazisli populasyonlarda daha fazla görüldüğü vurgulanmıştır (26, 13, 27, 28). Bu çalışmalar sonucunda psoriyazisin klinik bulguları benzer olan fakat başlangıç yaşları, patogenezi ve genetik özellikleri farklılık gösteren iki alt tipi tanımlanmıştır. Bunlar aşağıda anlatılmıştır;

1.1.4.1.1. Tip I (Erken Başlangıçlı Tip)

Tüm psoriyatiklerin %70'ini içeren tip 1 psoriyazis genellikle 40 yaştan önce başlar. Bu hastalarda HLA-Cw6, B57 ve DR7 genel popülasyondan daha sık saptanır. Kırk yaşından önce başlayan ve ailesel geçişin belirgin olduğu tiptir. HLA ile ilişkili olup, özellikle HLA - Cw6'ya genel popülasyondan daha sık rastlanmaktadır. Hastalarda lezyonlar yaygın olmaya eğilimlidir ve düzensiz klinik gidiş görülmektedir (21, 25).

1.1.4.1.2. Tip II (Geç Başlangıçlı Tip)

Tip II psoriyazis daha geç başlangıçlı, 40 yaş üstünde görülen, nadir ailesel öyküsü bulunan ve genellikle daha hafif seyirli, HLA-Cw2 ve HLA-B27 allelleriyle artmış birlikteliği olan, eklem ve tırnak tutulumunun daha belirgin olduğu formudur. Kırk yaşından sonra görülür. Herediter geçişin nadir olduğu çoğunlukla sporadik olan tiptir. Klinik bulguları Tip I'e göre daha hafif olur. Fakat eklem ve tırnak tutulumu daha sıktır ve HLA markırlarıyla ilişkisi zayıftır (21, 25). Genetik harita çalışmalarında psoriyazis ilişkili olduğu düşünülen genler (PSORS 1-10) tanımlanmıştır. En sık tespit edilen allel olan PSORS 1 geni HLA-Cw6 ile sıkıca ilişkilendirilmektedir. PSORS 1, 2, 3 ve 4 olarak belirlenen gen lokuslarının, kromozom 6p, 17q, 4q ve 1q üzerinde bulundukları bildirilmiştir. Bunun yanında, psoriyazisin kromozom 2p, 8q ve 20p ile de ilişkisinin olabileceği bildirilmiştir. Püstüler psoriyaziste HLA-B17 ve HLA-B27, eritrodermik psoriyaziste HLA-B13 ve HLA-B17, guttat psoriyaziste HLA-Cw6 ve psoriyatik artrit

HLA-B27 birlikteliği görülür. Bunun da etyolojide genetik faktörlerin önemini destekler niteliktedir (29, 30). Erken başlangıçlı olgularda; HLA-A30, HLA-B50, HLA-Cw6 ve HLA-DR7, geç başlangıçlı olgularda ise HLA-Cw7 daha sık tespit edilmiştir. Kundakçı ve arkadaşları, çalışmalarında psoriyazis olgularında HLA-A30, HLA-Cw3, HLA-Cw6, HLA-DR7, HLA-DR14, HLA-DQ8 ve HLA-DQ9 birlikteliğinin anlamlı derecede fazla olduğunu saptanmışlardır ve HLA-A66, HLA-Cw2, HLA-Cw4 ve HLA-DR11 tiplerinin psoriyazise karşı koruyucu etkisinin olabileceği öne sürmüşlerdir (29).

1.1.4.2. Hastalığı Tetikleyen Faktörler

1.1.4.2.1. Fiziksel Travma

Travmanın lezyonsuz deride psoriyazisi tetiklediği iyi bilinir. Psoriyazisteki Köbner yanıtı çeşitli şekillerde (mekanik, UV, yanık, cerrahi gibi fiziksel ve kimyasal travmalar, psikolojik stres gibi dış tetikleyiciler) ortaya çıkabilir. Ancak en sık kaşınmaya bağlı gelişir (31). Lezyonsuz deriye fiziksel travma uygulandıktan 10-20 gün sonra o bölgede tipik psoriyazis lezyonlarının oluşmasına Koebner (Köbner) fenomeni (izomorfik yanıt) denir. Lezyon etrafındaki bölgelerde daha sık olup, lezyonların yeni iyileştiği bölgelerde nadiren görülmektedir. Koebner fenomeni hastalığın aktif olduğunu gösterir ve psoriyazis hastalarının yaklaşık olarak %5-50'sinde gözlenir (13, 16, 28).

1.1.4.2.2. Enfeksiyonlar

Enfeksiyon, hastalığı tetikleyen önemli faktörlerdendir. Özellikle çocuklarda akut streptokoksik enfeksiyonlardan 1-2 hafta sonra guttat psoriyazis görülebilmektedir. Human Immunodeficiency Virus Tip 1 (HIV-1) psoriyazis etyolojisinde suçlanan enfeksiyonlardan biridir. Fakat viral ajanların rolüne işaret eden çalışmalar giderek önemini yitirmeye başlamıştır (16).

Bakteriyel endotoksinler süperantijen gibi davranarak T lenfosit, makrofaj, Langerhans hücresi ve keratinositleri aktive ederek psoriatic lezyonlara yol açabildiği öne

sürülmüştür (13,32).Birçok çevresel faktör suçlanmasına rağmen, beta hemolitik streptokoklar, özellikle Cw06 alleli taşıyanlarda önemli akut psoriyazis tetikleyicilerindendir.

Psoriyaziform dermatit HIV enfeksiyonunun ilk belirtisi olabilir. HIV (+) psoriyazis hastalarında aktivasyon, CD4(+) T hücre azalması ve sonradan CD8(+) T hücre aktivitesinde artış ile ilgilidir. Bunun yanında psoriyatik deri örneklerinde %89–90 HPV DNA'ları bulunmuştur (31, 33).

1.1.4.2.3. Stres

Hastalığın başlangıç ve alevlenme dönemlerinde psikolojik travmalar önemli bir rol oynar. Psoriyatik olguların genellikle içine kapanık, duygusal gereksinimlerini yansıtamayan, kendine güvensiz kişilik yapılarına sahip olduğu bilinmektedir. Bundan dolayıpsoriyazis psikosomatik hastalık olarak ta değerlendirilmektedir (13, 16).

Psoriyazis lezyonları, hastaların yaklaşık %30 ile %40'ında stres ile kötüleşmektedir. Fakat psoriyazis ile daha sık birliktelik gösteren kişilik bozukluğu veya özelliği saptanmamıştır (34).

1.1.4.2.3. İlaçlar

Beta adrenerjik blokerler, lityum, Anjiotensin-Converting Enzym (ACE) inhibitörleri, antimalaryaller, kalsiyum kanal blokerleri, tetrasiklin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, terbinafin, lipid düşürücü ilaçlar, Granülosit-Koloni Uyarıcı Faktör (G-CSF), interlökin (IL) tedavileri, interferon (IFN)- α 1 ve IFN- β hastalığın başlamasına neden olabilir veya var olan lezyonları alevlendirebilir (13, 35, 36).

Bunların yanındahastalarda sistemik kortikosteroid tedavilerinin aniden kesilmesiyle püstüler psoriyazisin geliştiği veya plak psoriyazisin alevlendiği gözlenmiştir (36).

1.1.4.2.4. Güneş Işığı

Hastalığıdaki lezyonların genellikle yaz aylarında gerileyip kış aylarında şiddetlendiği ifade edilmektedir(37,38).Lezyonların iyileşmesine katkısı olabildiği gibi güneş ışığına aşırı maruziyet sonrası lezyonlarartabilmektedir. Uzun süreli düşük nem de hastalıkta alevlenmelere neden olmaktadır (13).

1.1.4.2.5. Sigara ve Alkol

Sigara kullanımı psoriyazis hastalığını alevlendirebilir (13). En belirgin ilişki palmoplantar püstülozis tipinde kurulmuştur. Bilinen yakın bir ilişki olmamasına karşın kontrollere göre psoriyatikler iki kat daha fazla sigara içtiği gözlemlenmiştir. Psoriyazis inflamatuvar infiltratında sıkça görülen nötrofiller, morfolojik ve fonksiyonel olarak sigara ile değişebilir. Keratinositler nikotinik kolinerjik reseptörlere sahip olup, sigara kalsiyum girişi ve hücre farklılaşmasını hızlandırabilir ve oksidatif hasara yol açabilir. Psoriyatiklerin yüksek insidanda karaciğer biyopsisi anormallikleri gösterir. Buna alkol kullanımının neden olabileceği üzerinde durulmaktadır. Alkolik sirozlularda psoriyazis sık iken, diğer nedenlere bağlı sirozlarda sık değildir. Alkolün hücresel immüniteyi baskılaması, mitojenle uyarılmış lenfosit proliferasyonunu artırma, proinflamatuvar sitokinleri artırması alkol ile psoriyazis ilişkisini açıklayabilir (39).

1.1.5. Klinik

Psoriyazisin klasik lezyonu keskin sınırlı, deriden kabarık, beyaz skuamlı eritemlipapül ve plaktır. Psoriyazis lezyonlarıküçük papüllerden geniş vücut yüzeylerini kaplayan plaklara kadar değişen boyutlarda olabilmektedir. Skuamın altındaki deri parlak ve homojen eritem görünümündedir. Skuam kaldırıldığında altında travmatize dilate kapiller kanar ve buna Auspitz işareti denir. Psoriyazisgenellikle simetrik olma eğilimindedir (40). Psoriyazis, klinik özellikleri hastadan hastaya değişiklik gösteren, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Klinik bulgular aniden ortaya çıkabilir ya da kalıcı olup

kronik bir seyir izleyebilir. Hastalarda bazen mevcut lezyonlarda gerileme olurken yeni lezyon çıkışları da görülebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, başlangıç yaşıyla doku antijenleri arasındaki ilişkilere dayanılarak, psoriyazisin klinik bulguları benzer, fakat başlangıç yaşları, patogenetik mekanizmaları ve genetik özellikleri farklı iki tipi olduğu bildirilmiştir (15, 21, 25).

Tip I: Kırk yaşından önce başlar, ailesel geçiş gösterme eğilimindedir. HLA antijenleri ile ilişkilidir. Lezyonlar generalize olmaya eğilimlidir ve düzensiz klinik gidiş gösterir.

Tip II: Kırk yaşından sonra başlayan, ailesel geçişin nadir görüldüğü, HLA antijenleri ile ilişkisi zayıf olan tiptir. Klinik bulguları tip I'e göre daha hafiftir. Fakat eklem ve tırnak tutulumu daha sıktır (15, 21, 25).

Psoriyaziste deri, saçlı deri, eklem ve tırnaklar tutulabilmektedir. Derideki lezyonlar özellikle diz, dirsek, ekstremitte ekstansörlerine ve lumbosakral bölgeye yerleşir. Psoriyazis, lezyonların morfolojilerine ve yerleşim yerlerine göre farklı klinik tiplere ayrılabilir (41). Hastalığın yaygınlığı ve şiddeti PASI (Psoriyazis Area and Severity Index) skorum yöntemi kullanılarak hesaplanır. PASI'de vücut tutulum derecesi 0 ile 6 arasında derecelenirken, eritem, endurasyon ve skuam ise 0 ile 4 arasında derecelendirilir. Elde edilen PASI'ye göre hastalık derecelendirilmesi hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirilir (42).

Vücut tutulum yüzdesi:

0: Lezyon yok

1: <%10

2: %10–29

3: %30–49

4: %50–69

5 : %70–89

6: %90–100

Eritem, Endurasyon ve Skuam Şiddeti

0:Yok

1:Hafif

2:Orta

3:Şiddetli

4:Çok şiddetli

PASI Skoru Hesaplanması

Baş= $0,1 \times (\text{Eritem (0–4)} + \text{İnfiltrasyon (0–4)} + \text{Deskuamasyon (0–4)}) \times \text{Yüzey alanı (1–6)}$

Gövde= $0,3 \times (\text{Eritem (0–4)} + \text{İnfiltrasyon (0–4)} + \text{Deskuamasyon (0–4)}) \times \text{Yüzey alanı (1–6)}$

Üst ekstremité= $0,2 \times (\text{Eritem (0–4)} + \text{İnfiltrasyon (0–4)} + \text{Deskuamasyon (0–4)}) \times \text{Yüzey alanı (1–6)}$

Alt ekstremité= $0,4 \times (\text{Eritem (0–4)} + \text{İnfiltrasyon (0–4)} + \text{Deskuamasyon (0–4)}) \times \text{Yüzey alanı (1–6)}$

Toplam=(Baş+ Gövde+Üst ekstremité+Alt ekstremité) Toplamı

PASI derecelendirmesi:

Hafif: 0–9

Orta: 10–19

Şiddetli: 20 ve üzeri

Lezyonların morfolojik özelliklerine göre sınıflama:

Psoriyazis vulgaris

Guttat psoriyazis

Püstüler psoriyazis

Eritrodermik psoriyazis

Foliküler psoriyazis

Seboreik psoriyazis

Lezyonların yerleşim yerlerine göre sınıflama:

Saçlı deri psoriyazisi

Palmoplantar psoriyazis

İnvers psoriyazis

Tırnak psoriyazisi

Psoriyatik artrit

Genital ve perianal psoriyazis

Napkin psoriyazis

1.1.5.1. Psoriyazis Vulgaris (Kronik Plak Psoriyazis)

Tüm psoriyazis hastalarının %80-90'ı psoriyazis vulgaristir. Klasik psoriyazis olarak kabul edilir. Psoriyazis vulgaris tüm yaş grupları içinde en yaygın bildirilen klinik tiptir. Klinikte diz, dirsek, lumbosakral bölge ve saçlı deride eritemli, keskin sınırlı, sedefi skuamlı papül ve plaklar olarak görülmektedir. Psoriyazis vulgaris plakların morfolojilerine göre gyrate psoriyazis, annuler psoriyazis, rupioid psoriyazis, ostraceous (istridye kabuğu) psoriyazis gibi isimler almaktadır (40). Lezyonlar guttat ve punktata tipte olabileceği gibi birkaç santimetre çapında veya daha büyük çapta plaklar şeklinde olabilir. Plakların üzerindeki kepekler künt bir cisimle kazınınca kuru-beyaz lameller halinde dökülürler. Bu şekilde dökülme 'mum lekesi belirtisi' olarak adlandırılır. Kazıma işlemine devam edilirse küçük kırmızı noktacıklar halinde kanama odakları görülür ve buna 'Auspitz belirtisi' adı verilir (16, 13, 41).

1.1.5.2. Guttat Psoriyazis

Çocuk ve genç erişkinlerde daha sık görülen psoriyazisin hafif seyreden bir tipidir. Akut başlangıçlı, çok sayıda küçük, çapları 0,5–1,5 cm arasında değişen, eritemli, damla

benzeri, eritemli skuamlı papüller izlenmektedir. Gövde ve ekstremiteler proksimal kısımlarında yerleşim ön plandadır. Bunun yanında yüz, kulak ve saçlı deri tutulumu da görülebilir. Psoriyazisin bu tipi HLA-Cw6 ile en güçlü ilişkili olan tiptir. Genellikle streptokoksik bir enfeksiyondan sonra lezyonlar tetiklenmektedir. Akut başlangıç ve yaygın tutulum olmasına rağmen lezyonlar ultraviyole tedavisine iyi yanıt verir. Lezyonlar tedavi ile tamamen düzeleceği gibi ilerleyen dönemlerde diğer psoriyazis tiplerine de dönüşebilir (17, 21, 35, 41).

1.1.5.3. Püstüler Psoriyazis:

1.1.5.3.1. Generalize Püstüler Psoriyazis (Von Zumbusch)

Psoriyazisin kendine özgü akut bir tipidir. Karakteristik olarak hastalık genellikle ateş ve püstül dalgaları halinde seyreder. Psoriyazisin yaygın eritemli zeminde generalize püstüller, sistemik belirtiler, ateş ve periyodik ataklarla seyreden ağır bir formudur. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte bu konuda özellikle HLA-B27 suçlanmaktadır. Enfeksiyonlar, gebelik, stres, diyabet, hipokalsemi, kontakt dermatit, iritan lokal tedaviler, arsenik, progesteron, iyodürler, lityum, penisilin, nistasin uygulanması, kortikosteroidlerin aniden kesilmesi ve güneşe aşırı maruziyet daha önce var olan psoriyazisin püstüler forma dönmesine veya püstüler psoriyazisin ortaya çıkmasına neden olan faktörlerdir. Lezyonlar tüm vücuda yerleşebilir. Fakatsıklıkla fleksural bölgelere daha fazla lokalize olmakta ve bu bölgelerde apse odakları oluşturabilmektedir. Ağız mukozası ve dilde de psoriyazise ait lezyonlar görülebilir ve genellikle coğrafik dil oluşumuna neden olabilir. Tırnak altlarında oluşan püstüller onikolizise neden olur. Psoriyazisin bu formu, bakteriyel süperenfeksiyon, sepsis ve dehidratasyon gibi olaylarla daha da komplike olabilir (40). Hastalarda ateş, hipokalsemi, eritrodermi ve kaşeksi ile giden ağır bir tablo dahi görülebilir. Pnömoni,

konjestif kalp yetmezliği ve hepatit bu hastalıkta görülebilecek komplikasyonlardandır (13, 16, 35, 41).

1.1.5.3.2. İmpetigo Herpetiformis

Gebeliğin generalize püstüler psoriyazisi olarak da bilinir. Genellikle fleksural bölgelerden başlayan, simetrik yerleşim göstermeye eğilimli nadir görülen bir hastalıktır. Sonraki gebeliklerde de rekürrensler olabilmektedir (43).

1.1.5.3.3. Annüler Püstüler Psoriyazis

Püstüler psoriyazisin annuler, sirsine şekil ile seyreden çok nadir görülen bir formudur. Aktif olarak ilerleyen lezyonların kenar kısımlarında püstüller oluşur ve bu püstüller kuruyarak skuama dönüşür (16, 44). Püstüler psoriyazisin başlangıcında yaygınlaşmaya eğilimlidir. Büyük halkalar oluşturabilecek şekilde görülebilir. Generalize püstüler psoriyazis sürecinde de ortaya çıkabilir (40).

1.1.5.3.4. Lokalize Püstüler Psoriyazis

Generalize püstüler psoriyazisten farklı olarak bu tipte çoğunlukla sistemik semptomlar görülmez. Klinik olarak iki farklı alt tipi vardır (44).

1.1.5.3.4.1. Palmoplantar Püstüler Psoriyazis

Barber tipi püstüler psoriyazisolarak ta adlandırılır. Erişkinlerde ve kadınlarda daha sık rastlanan bu psoriyazis tipi 20-60 yaşları arasında görülür. Primer lezyon normal görünümlü palmoplantar bölge derisi üzerinde kısa süre içerisinde ortaya ortaya çıkan 2-4 mm çapındaki steril püstüllerdir (13, 16).

1.1.5.3.4.2. Akrodermatitis Kontinua (Acrodermatitis Continua of Hallopeau)

Akrodermatitis kontinua, genellikle el ve ayak parmaklarının distal falankslarından başlayan steril püstülle seyreden bir psoriyazis tipidir. Başlangıç tek taraflı olup çok yavaş bir yayılma gösterir. Nadir olarak dirseğe kadar yayılabilir (45).

1.1.5.4. Eritrodermik Psoriyazis

Yüzü, elleri, ayakları, tırnakları, gövdeyi ve ekstremiteleri de tutabilen generalize bir psoriyazistipidir. Lezyonlarda belirgin eritem vardır. Kalın, yapışık, beyaz skuam yerine yüzeysel skuamlar mevcuttur. Hastalarda kardiyak yetmezlik, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma görülebilir. Eritrodermi ani generalize olarak başlayabileceği gibi, kronik plak psoriyazisten de gelişebilir. Generalize püstüler psoriyazis eritrodermiye dönebilir. Bu formda ateş, halsizlik, sık tekrarlama ve uzamış seyirden sonra artmış ölüm riski mevcuttur (40). Psoriyazis vulgarisli hastalarda tetikleyici faktörlerin araya girmesi veya tedaviye bağlı komplikasyon olarak gelişebileceği gibi, direkt olarak da başlayabilir. Tüm vücudun %80'inden fazlasında yaygın eritem ve skuam bulunmaktadır. Tırnak tutulumu genellikle onikolize neden olabilecek kadar şiddetlidir. Generalize püstüler psoriyaziste olduğu gibi klinik tabloya ateş ve genel sistemik belirtiler de eşlik eder (13, 16, 35).

1.1.5.5. Foliküler Psoriyazis

Kıl folikülleri üzerinde yerleşen noktasal büyüklükteki lezyonlardır ve genellikle gövde yerleşimlidir. Nadir görülür ve bu formdaki küçük düz lezyonlar liken planus ile karışabilir (21).

1.1.5.6. Seboreik Psoriyazis (Saçlı Deri Psoriyazisi)

Seboreik alanlara lokalize yağlı skuamlı eriteme plaklarla karakterizedir. Tedaviye nispeten dirençlidir. Pitrosporumun etiyolojik rolü ispatlanmamıştır. Fakat antifungal ajanlar tedavide faydalı olabilir (40). Psoriyazis saçlı deride diffüz eritem ve skuam şeklinde seboreik dermatiti andıran lezyonlar ve kalın, kabarık, kırmızı kepekli plaklar şeklindedir. Plaklar saçlı deri hizasına kadar uzanabilir veya saçlı deri komşuluğundaki deriyi seboreik dermatitin aksine 1-2 cm aşabilir. Genellikle skuamlar saçların çıkışını engellemez. Saçlı deri tutulumu psoriyazis vakalarının yaklaşık üçte birinde görülür (41). Psoriyatik eritrodermili ve ciddi püstüler psoriyazisli olgularda anagen alopesi

gelişebilir. Psoriyazis vulgarisli hastalarda da hastalığın alevli dönemlerinden sonra telogen alopesi görülebileceği ifade edilmiştir. Psoriyazis hastalarında nadiren skatrisyel alopesi gelişebileceği de öne sürülmektedir. Fakat bunu destekleyen yeterli sayıda çalışma mevcut değildir (21).

1.1.5.7. İnvers Psoriyazis

Aksilla, genital bölge, boyun gibi fleksural alanların tutulduğu psoriyazis formudur. Skuam genellikle minimal veya yoktur ve lezyonlar çoğunlukla parlak, keskin sınırlı eritemlidir. Lezyon bölgelerinde terleme bozulabilmektedir (40).

1.1.5.8. Psoriyaziste Tırnak Tutulumu

Psoriyazisli hastalarda tırnak tutulum sıklığı %10–55 arasındadır. El tırnakları ayak tırnaklarına göre daha sık tutulmaktadır. Tırnak psoriyazisi genellikle birkaç tırnağı etkilemekle birlikte bazı hastalarda bütün tırnaklar tutulabilir. Tırnak tutulumunun psoriyazisin şiddeti ile ilişkisi yoktur. Fakat süresi ile ilişkisinin olduğu bilinmektedir. Pitting en sık rastlanan tırnak bulgusudur. Tırnakmatriksindeki diğer değişiklikler sonucunda lökonoşi, tırnak parçalanması, lunuladakırmızı noktaları da içeren tırnak tabakasının deformitesi görülebilir. Yağ damlaları vesalmon lekeleri; yarı saydam, sarı-kırmızı renk değişiklikleridir. Yağ damlaları psoriyazis için oldukça spesifiktir. Genellikle tırnağın distal ucunu tutan onikolizis ile birlikte olan subungal hiperkeratoz tırnak yatağının hiperkeratozuna bağlıdır (40, 46, 47).

1.1.5.9. Psoriyatik Artrit

Psoriyazis hastalarının %5-8'inde artrit geliştiği bilinmektedir. Her yaşta ortaya çıkabilir fakat erken başlangıçlı olgularda seyir daha progresiftir. Psoriyatik artritli hastaların %80'inde tırnak tutulumu görülür. HLA-B27 doku grubuna sahip olan hastalarda psoriyatik artrit sıklığı artmıştır. Artrit %75 olguda deri tutulumundan sonra görülür, %10 olguda önce, %15 olguda ise deri tutulumu ile birliktelik gösterir. En sık

distal interfalangeal eklemler, diğer küçük eklemler ve sakroiliak eklem tutulur. HLA-B27 ile birlikteliği olan hastalık aynı zamanda seronegatif spondiloartropati grubunda yer alır (48). Psoriyatik artrit %70'ini asimetrik oligoartiküler (2 veya 3) eklem tutulması oluşturur. El ve ayakların distal ve proksimal interfalanjiyal ve ayakların metatarsofalanjiyal eklemleri sıkça tutulur. Romatoid artrit gibi simetrik poliaritiküler (5'den fazla) eklem tutulması, psoriyatik artrit %15'ini oluşturur. Sakroileit ve/veya spondilit ve artrit mutilans formu daha nadir bir tutulum şeklidir (49).

1.1.5.10. Genital ve Perianal Bölge Tutulumu

Glans peniste iyi sınırlı, hafif kepekli, kırmızı plaklarla karakterize psoriyazis lezyonları görülebilir. Vulvar bölgede yakınmalara neden olabildiği de bilinmektedir. Perianal bölgede kaşıntılı, keskin sınırlı, gluteal yarığa doğru yayılım gösteren ve sıklıkla orta hatta fissürle karakterize psoriyatik lezyonlar görülebilmektedir (21).

1.1.5.11. Napkin Psoriyazis

Bebeklerde bez bölgesinde kırmızı bir alan olarak başlar, birkaç gün sonra gövdede, bacakları da içerebilen, kırmızı küçük papüllerle kendini gösterir. Diğer formların aksine tedaviye cevap verir ve bir yaşından sonra genellikle kaybolur (40).

1.1.5.12. Psoriyaziste Mukoza Tutulumu

Psoriyazis hastalarında mukoza tutulumu çok nadirdir. Bildirilenler de tartışmalıdır. Yaygın püstüller psoriyazisli olgularda dudaklarda da yüzeysel püstüller görülebilir. Skrotal dil ve coğrafik dil psoriyazisin dil tutulumu olarak değerlendirilebilir. Psoriyazis lezyonları göz ve çevresine yerleştiği zaman blefarit, konjonktivit, keratit ve deri lezyonlarıyla paralel olarak; kserozis ve simbleferon gözlenebilir (13, 16, 21).

1.1.6. Psoriyazise Eşlik Eden Sistemik Bozukluklar

Psoriyazis toplumda sık görülen bir deri hastalığı olup, birçok hastalık ve sistemik bozukluk psoriyazise eşlik edebilir.

Psoriyatik artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve Reiter sendromunun psoriyazise sıklıkla eşlik etmesi, ortak patogeneze sahip olmalarına bağlanmaktadır. Otoimmün büllöz hastalıklar, vitiligo ve diğer otoimmün hastalıkların psoriyazisle ilişkisi ise hala tartışma konusudur. Bu konuda yeterli kanıt mevcut değildir (50). Son çalışmalar psoriyazisli olguların obezite, insülin direnci, lipid metabolizması bozuklukları ve hipertansiyon bulgularından oluşan ve metabolik sendrom olarak adlandırılan bir tablonun oluşması açısından yüksek risk taşıdıklarını açığa çıkartmıştır. Diğer taraftan, metabolik sendroma kronik inflamasyonun neden olduğu veya psoriyazisli hastalarda sık rastlanan aşırı sigara ve alkol tüketimi, fiziksel aktivite eksikliği gibi faktörlerin öne çıktığı hayat tarzı sonucunda oluştuğu konusunda tartışmalar sürmektedir (5, 12, 50).

1.1.6.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Psoriyazise eşlik eden psoriyatik artrit ile inflamatuvar barsak hastalıklarında gözlenen enteropatik artrit; hastaların ortak genetik, klinik ve radyolojik özelliklerinden dolayı seronegatif spondiloartropatiler grubu içerisinde sınıflandırılmıştır. Literatürde bildirilen çalışmalarda, psoriyazisin ülseratif kolitlilerde 3,8 kat, Crohn hastalığı olanlarda ise 1.6 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (13, 16, 50).

1.1.6.2. Reiter Sendromu

Bu sendrom genitol, üriner veya enterik bir enfeksiyonun tetikleyebildiği multisistemik bir hastalıktır. Klinik olarak kısa bir latent dönem sonrasında görülen oligoartrit, oküler semptomlar ve mukokutanöz lezyonlarla karakterizedir. Klasik deri lezyonları; sıklıkla el ve ayakları tutan keratoderma blenorajika ve penil bölgede ise sirsinat balanit şeklinde görülür (51, 52).

1.1.6.3. Otoimmün Büllöz Hastalıklar

En sık rapor edilen birliktelik büllöz pemfigoid iledir. Diğer otoimmün büllöz hastalıklar ile birliktelik gösteren olgular da bildirilmiştir. Psoriyazis tedavisinde

kullanılan PUVA ve UVB gibi tedavi yöntemlerinin, salisilik asit, ditranol gibi topikal iritan maddelerin büllöz hastalıkların gelişimini tetiklediği düşünülmektedir (53). Sistemik lupus eritematozus, dermatomiyozit, sistemik skleroz, Sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi gibi birçok otoimmün hastalık da psoriyazisle birliktelik gösterebilmektedir (50, 53).

1.1.7. Laboratuvar Bulguları

Psoriyazisteki laboratuvar bulguları generalize püstüler psoriyazis ve eritrodermi haricinde genellikle normaldir. Guttat psoriyaziste boğaz kültüründe streptokok üreme sıklığı artmıştır. Hastaların yaklaşık %50'sinde serum ürik asit seviyesi yüksektir ve hastalığın aktivitesi ve yaygınlığı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (45).

1.1.8. Histopatoloji

Lezyonun süresi ve lokalizasyonuna göre histopatoloji değişkenlik gösterir. Aktif bir lezyonda karakteristik değişiklikler epidermisteyken, kronik plak tipi lezyonlarda ise hem epidermis hem de dermiste görülür (16). Erken evre lezyonlardaki ilk dermatopatolojik bulgular; dermiste hafif, yüzeysel perivasküler hücre infiltrasyonu, dermal papillalarda kapiller dilatasyon, konjesyon ve ödem, tek tek eritrosit ekstrasvazasyonudur. Bunları takiben, epidermin alt hücre katmanlarında fokal spongioz ve lenfositik ekzositoz gelişir. Nötrofiller epidermiste biraraya gelerek Kogoj'un spongioform mikropüstülleri şeklinde gözlenir. Psoriyazisin başlangıç lezyonlarında epidermal hiperplazi minimaldir, papillamatoz ve uzamış reteçikintileri da izlenmeyebilir (21, 49). İleri evre lezyonlarda ise yüzeysel dermiste yoğun lenfositik infiltrasyon ve dermal papillalarda dilate ve kıvrıntılı kapillerler izlenir. Bu kapillerler belirgin papillamatozis ve incelmış suprapapiller bölgeler nedeni ile bazal keratinositlere yapışık biçimde yer alırlar. Psoriyatik lezyonlarda korneum tabakası parakeratotik hal almaktadır. Parakeratotik korneum içinde Munro mikroabseleri olarak

adlandırılan nötrofilik birikimler oldukça tipiktir. Granüler tabaka incelmış, yer yer kaybolmuştur. Epidermal hiperplazi bu dönemde oldukça belirgin olarak gözlenmektedir (49). Eritrodermik psoriyazis; psoriyazis vulgarisin tüm dermatopatolojik bulgularını taşımakla beraber, bu hastalıkta psoriasiform epidermal hiperplazi daha silik, spongioz daha belirgin olabilir. Psoriasiform dermatit bulguları ile birlikte üst dermiste dilate, konjesyone kapillerler ve korneum katmanının yokluğu psoriyatik eritodermiyi düşündürmelidir. Generalize püstüler psoriyaziste lezyonlar hızla oluştuğu için epidermal hiperplazi, papillamatoz ve akantoz görülmez. Papiller dermisteki dilate ve konjesyone kapillerlerden az miktarda eritrosit ile çok sayıda nötrofil ekstravaze olur (13, 16).

1.1.9. Psoriyazisin İmmünopatogenezi

Patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamış olan psoriyaziste lezyonların ortak özelliği deride gelişen hiperproliferasyon ve inflamasyon tablosudur. Hiperproliferasyon, normalde 26–28 gün olan epidermal yenilenme sürecinin yaklaşık sekiz kat kısalmasından kaynaklanmaktadır. Bu kısalmış süreç kendini klinik olarak kalın skuamaların oluşumu şeklinde göstermektedir. Lezyonlarda gözlenen eritem dokudaki inflamasyondan kaynaklanmaktadır. Lezyonların klinik görünümü çoğunlukla epidermal değişiklikleri yansıttığından, patolojik olayların primer kaynağının keratinositler olduğu düşünülmekteydi. Son yıllarda bu iki ortak olayın temelinde immünolojik mekanizmaların olduğu ortaya konmuştur. Birçok çalışma sonucunda elde edilen veriler, psoriyazisin özellikle T lenfosit aracılı otoimmün inflamatuvar bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Psoriyaziste T hücre aktivasyonunun tetiklenmesinin hangi yolla gerçekleştiği belirsizliğini korumakla beraber, doğal immün mekanizmalar aracılığıyla antijen bağımsız stimülasyonun yanı sıra henüz belirlenememiş bir antijenin T hücrelerine kronik sunumu ile gerçekleşen T hücre aktivasyonunun psoriyatik süreci

başlattığı düşünülmektedir (54).Psoriyazis, ciltte antijen sunan hücreler (APC) tarafından başlatılan, kronik T hücre stimülasyonunun olduğu immün aracılı inflamatuvar bir cilt hastalığıdır ve keratinositlerin T hücre aracılı proliferasyonu ile karakterizedir. Psoriyaziste, hem T helper hücreleri (CD4+) hem de T sitotoksik/supressor hücreler (CD8+) önemli rol oynar (33, 55, 56, 57, 58). Deride immun yanıtın oluşması için lenf nodlarında bulunan naive T hücrelerinin antijenlerle uyarılması, daha sonra aktive olmuş bu T lenfositlerin antijenin bulunduğu deri sahasına gitmesi gerekmektedir. Bu olay, antijenler tarafından aktive olmuş epidermal Langerhans hücrelerinin lenf nodlarına giderek naive T hücrelerini active etmesiyle başlar. T hücreleri lenf nodlarında aktive olur, burada farklılaşır ve çoğalırlar, daha sonra antijenin bulunduğu deri sahasına göç ederler. Aktive olmuş T hücreleri Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen (CLA) salınımını indüklerler. Daha sonra aktive olmuş bu T lenfositler uyarıcı antijenin bulunduğu deri sahasına CLA yardımıyla giderek immün mekanizmalarla antijeni ortadan kaldırmaya çalışırlar. İmmun yanıtı olan ihtiyaç ortadan kalktığında düzenleyici mekanizmalar vasıtasıyla bu yanıt ortadan kaldırılır. Bu şekilde gereksiz doku hasarı önlenmiş olur. Ancak, bilinmeyen nedenlerle bu immün yanıt ortadan kaldırılamazsa psoriyaziste de görülen kronik inflamasyon ortaya çıkar. Kontrol edilemeyen bu immün yanıtta T hücrelerinin antijen stimülasyonu olmadan proliferolabilmelerinin de sorumlu olabileceği düşünülmektedir. İnflame dokulardan salınan bazı faktörler herhangi bir uyarı olmaksızın T hücrelerinin proliferasyonuna neden olabilmektedir. Kronik inflamasyonu artıran diğer bir durum da lezyonlu deride kontrolsüz çoğalan T hücrelerinin kendilerinin de bu inflamasyonu tetiklemeleridir. İnterlökin-12, dentritik hücreler ve makrofajlar tarafından üretilir; naif T hücreleri ve doğal öldürücü hücrelerden (Naturel killer= NK) IFN- γ salgılanmasını stimüle eder. Ayrıca, nötrofiller ve keratinositler de IL-12 üretebilmektedirler (59, 60, 61, 62, 63, 64,

65, 66). Psoriyatik lezyonlarda tip1 sitokin üreten T hücrelerinin keratinositler tarafından stimüle edilebilmeleri, psoriyatik derideki kronik inflamasyonu bir ölçüde açıklayabilmektedir. Keratinositler IL-12 ve IL-23'ü üretebilmekte ve psoriyatik deride bu üretim daha da fazla artmaktadır. Bu nedenle, keratinositlerin tip1 T hücrelerinin aktivasyonunda da rol alarak psoriyazisin immünopatogenezinde sorumluluklarının olabileceği düşünülmektedir (67). İnterlökin 15'in keratinositler tarafında üretildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bunların keratinositlerin apoptozunu inhibe ettiği ve böylece epidermal kalınlaşmanın meydana geldiği tahmin edilmektedir (68). Psoriyazisteki inflamasyondan sorumlu olduğu bilinen T hücrelerinin devamlılığını sağlayan bir diğer sitokin de IL-18'dir ve keratinositler tarafından üretilmektedirler (69). Psoriyazisli hastalarda hücre proliferasyonu artmıştır. Psoriyatik lezyonlardaki keratinosit proliferasyonunda rolü olan bazı faktörler bulunmaktadır. Bunlar; transforme edici büyüme faktörü (TGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve insulin benzeri büyüme faktörü (IGF)-I'dür (70). Hem CD4+ hemde CD8+ Thücreleri tarafından üretilen IFN- γ , psoriyaziste temel sitokin olarak düşünülür. IFN- γ ve IL-15 keratinositlerin apoptozuna engel olurken TGF- α , IFN- γ ve IL-20 keratinositlerin aşırı proliferasyonuna neden olurlar. Psoriyazis seyri esnasında, alevlenme ve spontan remisyonlar CD4+ ve CD8+ T efektör ve reglatuvar hücre altgrupları arasındaki dengede değişikliklerle açıklanabilir. T hücre infiltrasyonu keratinositlerin aşırı proliferasyonundan önce gelişir. Sistemik lenfosit aktivasyonunu ve spesifik CD4+ T hücrelerin lokal birikimini, intradermal CD8+ T hücrelerin aktivasyonu takip eder (33, 55, 56, 58).

1.1.10. Tedavi

Günümüzde psoriyazis tedavisinde hedeflenen, mevcut lezyonların geriletilmesi ve remisyon sürelerini uzatarak yeni bir atağın önlenmesidir. Bu nedenle hastaların travma,

ilaçlar ve enfeksiyonlar gibi tetikleyici faktörler konusunda hastaların bilgilendirilmesi önemlidir (45). Monoterapi etkisiz olduğunda veya toksisiteye yol açtığında birkaç ajan kombine edilerek kullanılabilir. Kombine tedaviyle daha hızlı cevap alınıp yan etkiler azaltılabilir. Topikal kortikosteroidlerin PUVA ile kombinasyonu iyileşme ve remisyon süresini kısaltmaktadır. Retinoidlerin UVB veya PUVA ile kombinasyonu oldukça etkilidir. Retinoidler, siklosporin dâhil olmak üzere diğer psoriyazis tedavileri ile kombine kullanılabilirler. Metotreksat ve fototerapi kombinasyonu skuamöz hücreli karsinom riskini arttırdığı için rutinde tercih edilmez. Siklosporin ve fototerapi kombinasyonu kanser riskini artırması nedeniyle kontraendikedir. Diğer bir tedavi modeli olan dönüşümlü tedavi ile toksik etkiler azaltılabilir. Yaygın psoriyazisli ve metotreksata dirençli olgularda, siklosporin ve asitretinin ardışık olarak kullanımı etkin bir tedavi seçeneğidir. Yeni biyolojik tedavi ajanları da hem dönüşümlü hem de kombinasyon tedavilerinde kullanılabilmektedirler (71, 72, 73).

1.1.10.1. Psoriyazisin Topikal Tedavisi

Topikal tedaviler genellikle hafif veya orta şiddetli lokalizepsoriyazis tedavisinde tercih edilmektedir. Şiddetli psoriyazis ve özel psoriyazis tipleri sistemik tedavi gerektirir. Şiddetli olmayan plak psoriyazis olguları tüm vakaların %90'ına yakını oluşturduğundan topikal tedaviler psoriyazis tedavisinde önemlidir (74). Topikal olarak kullanılan ilaçlar kortikosteroidler, kalsipotriol, kömür katranı, antralin, tazaroten ve keratolitiklerdir. Bu ilaçlar tek başlarına kullanılabildikleri gibi çeşitli sistemik, fototerapötik veya kendi aralarında kombine şekilde kullanılabilirler (16, 35, 75).

1.1.10.2. Kortikosteroidler

Psoriyazistopikal tedavisinde en sık kullanılan ajan grubudur. Antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkilerinin antipsoriyatik etkiye katkıları vardır (2, 76). Dermal ödemi ve kapiller dilatasyonu inhibe eder, inflamatuvar hücreleri uzaklaştırır. Psoriyaziste en çok potent ve süper potent kortikosteroid grubu kullanılır. Topikal kullanılan kortikosteroidlerin pomad, losyon, krem, yağlı krem, sprej ve jelformları vardır. Optimal iyileşme genellikle iki hafta sonra gerçekleşir. Kortikosteroidlerin yan etkilerinden özellikle taşiflaksi ve rebound riskinden dolayı geniş yüzey alanlara kullanımları sınırlıdır. Ender görülmesine rağmen özellikle çocuklarda hipotalamik-pituiter-adrenal eksen baskılanma, iatrojenik Cushings sendromu gibi sistemik yan etkiler ortaya çıkabilir. Topikal steroidler kullanılırken atrofi riski göz önünde bulundurulmalıdır (77, 78). Daha sık olarak lokal yan etkiler izlenir. Telenjiyektazi, eritem, hipopigmentasyon, stria ve hipertrikoz lokal yan etkiler arasında gelir. Kortikosteroid tedavisindeki gelişmelerden biri potent olmalarına rağmen yan etkileri az olan flutikazon propionat, mometazon furoat, prednikarbat gibi ajanların geliştirilmeleri olmuştur (72). Topikal kortikosteroidler topikal antralin, kalsipotriol, tazaroten ve asitretin ile kombine kullanılabilmekte ve bu sayede kullanılan kortikosteroid miktarı ve yan etkileri azalmaktadır. Yapılan çalışmalar kortikosteroid ile UV tedavi kombinasyonunun çok etkili olmadığını göstermiştir (16, 77, 79).

1.1.10.3. Kalsipotriol

Keratinositlerde diferansiyasyonu stimüle edip DNA sentezi ve proliferasyonunu inhibe ederler. Buna ek olarak immün modülatör etkileri de vardır ve çeşitli nötrofil fonksiyonlarını baskılayıp monosit fonksiyonlarını azalttığı tespit edilmiştir. Hiperkalsemik hastalarda ve renal yetmezlikte, gebelik ve laktasyon durumlarında kullanılmamalıdır (2, 80, 81). Kalsipotrien kolay inaktive olan bir ajandır. UV tedavisi

sonrasında veya tedaviden en az iki saat önce uygulanmalıdır. En önemli yan etkisi %20 oranında ortaya çıkan iritan kontakt dermatitdir (72, 80).

Kalsipotriol; kortikosteroid, PUVA, asitretin, siklosporin ve metotreksat gibi ilaçlarla kombine kullanılabilir. İritasyon özellikle yüz ve intertriginöz alanlarda görülmektedir. Kortikosteroidlerin yan etkileri olduğu için bu bölgelerde kullanımı tercih edilmemekte, kalsipotriolün vazelin ile dilue edilmiş formu kullanılmaktadır (34, 81).

1.1.10.4. Kömür katranı

Antiproliferatif ve antipruritik etkilidir. Katran çok iritan bir madde olmayıp, yüz ve genital bölge gibi hassas bölgelerde kullanılabilir. Püstüler psoriyazis ve stabil olmayan psoriyaziste kullanılmamalıdır. Özellikle saçlı deri psoriyazisinde şampuanlar içinde karışım şeklinde kullanılır. En sık karşılaşılan yan etkisi follikülittir. Plak ve guttat psoriyaziste UVB ile kombine edilerek birçok modifikasyonu bulunan Goeckerman rejimi şeklinde kullanılabilir. Bu tedavi yöntemiyle iyileşme oranı %80' lere kadar çıkmasına rağmen uygulamanın zahmetli olması, katranın kötü kokulu olması ve elbiseleri boyaması sebepleri ile günümüzde çok fazla kullanılmamaktadır. Hamile ve emzirenlerde kullanımı kontrendikedir (76, 81).

1.1.10.5. Antralin

Etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte okside olarak serbest radikal oluşturur. Bu serbest radikallerin de DNA sentezini inhibe eder. Son yıllarda yapılan çalışmalarda inflamatuvar hücrelerin üzerine de antiinflamatuvar etkileri olduğunu gösterilmiştir (79). Otoksidasyonu engellemek için preparata %1–2 salisilik asit eklenmelidir. İritasyon yan etkisi sebebiyle yüz, genital bölge ve kıvrım yerlerinde kullanılmamalıdır; yine stabil olmayan, eritrodermik ve püstüler psoriyaziste de kullanılmamalıdır (72, 80). UVB ve antralin banyosu ile %0,1'den başlayan düşük konsantrasyonlu antralinin 24

saat uygulanmasının kombine edildiği Ingram rejimi çok başarılı bir rejim olmasına karşın uygulaması çok zahmetli olduğu için günümüzde pek uygulanmamaktadır. (73).

1.1.10.6. Tazaroten

Çeşitli konsantrasyonlarda jel ve krem formları mevcut olan topikal bir retinoid ajandır. Keratinosit diferansiasyonunu arttırırken, proliferasyonu inhibe eder. Vücut yüzeyinin %10'dan daha azının tutulduğu hastalarda kullanılır. Akşamları günde bir kez uygulanır ve en önemli yan etkisi irritasyondur. Tazarotenin kortikosteroidlerle kombinasyonu etkinliğini artırırken yan etkisini azaltır. Tazaroten UVB ile de kombine kullanılabilir. Fleksural bölgeler, yüz, stabil olmayan psoriyazis, hamileler ve laktasyon döneminde kullanılmamalıdır (79, 81).

1.1.10.7. Keratolitikler

Genel prensip olarak kalın skuamları olan psoriyazis plaklarına önce keratolitik tedavi vermek gerekir yoksa diğer topikal ajanlar penetre olamazlar. Sıklıkla %3–6 oranlarında kullanılır. Palmoplantar bölgede skuamlar daha kalın olabileceği için bu bölgeye uygulanan keratolitiklerinkonsantrasyonu %15'e kadar artırılabilir. Oklüzyon tedavisi ilacın etkinliğini arttırır. Son yapılan çalışmalarda kortikosteroidlerle keratolitiklerin birleştirilmiş halde uygulanmasının her iki ajanın ayrı ayrı kullanılmasından daha etkili olduğu gösterilmiştir. Keratolitikler yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında irritasyon yapabilir ve çok yaygın kullanımında salisilat toksisitesine neden olabilir (34, 77, 81).

1.1.10.8. Nemlendiriciler

Tedavi arası dönemlerde kullanılmaları kuruluğu engelleyerek relaps gelişimi engeller. Nemlendiriciler stratum korneumu hidrate ederek deskuamasyonu hızlandırırlar. Mineral yağlar, parafin ile su içinde yağ emülsiyonları, %10'luk üre bu amaçla kullanılmaktadır (34).

1.1.10.9. Topikal Antimetabolitler

En sık kullanılan topikal 5-florourasildir. Tırnak psoriyazisinde kreminin kullanılması önerilmektedir (72).

1.1.10.10. Topikal Makrolid İmmunsupresörler

Kalsinörini inhibe ederek T hücre aktivasyonunu ve sitokin yapımını bloke ederler. Kortikosteroidlerin sebep olduğu atrofi gibi yan etkilerinin olmaması büyük avantajıdır. Bu grup içerisinde yer alan takrolimus ve pimekrolimus psoriyazis tedavisinde kullanılmaya başlanan ajanlardır (34, 82, 83, 84).

1.1.10.11. Fototerapi ve Diğer Tedaviler

Psoriyazis tedavisinde doğal güneş ışığının yararları uzun yıllardır bilinmektedir. Vücudun %20'sinden fazlasının tutulduğu şiddetli psoriyazisli hastalarda tercih edilebilir. Monoterapi olarak uygulanabileceği gibi, diğer ajanlarla combine olarak orta ve şiddetli psoriyazis olgularında da kullanılabilmektedir. Fototerapide en çok UVB, PUVA (psoralen+UVA) ve dar band UVB (311-313 nm) tercih edilmektedir. Çocuk ve gebelerde güvenli olarak kullanılması, psoralene bağlı yan etkilerinin olmaması, tedavi sonrasında göz korunması gerektirmemesi ve düşük maliyetli oluşu UVB tedavisinin avantajlarıdır (85). Kronik plak psoriyazisinde haftada 3 kez kullanılan dar-band UVB fototerapi haftada 2 kez kullanılan 8-MOP PUVA tedavisi kadar etkili bulunmuştur (86). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda 308 nm ışık yayan excimer lazerin localize plak tip psoriyaziste, standart fototerapilerle karşılaştırıldığında daha az tedavi süresi ve daha düşük kümülatif doz ile hem etkili hem de güvenli olduğu gösterilmiştir. Porfirin gibi fotosensitizan bir ilaç (sistemik veya topikal) ve polikromatik ışık kullanımına dayanan bir yöntemdir. Aktinik keratoz ve melanom dışı deri kanserlerinde daha sık kullanılmaktadır. Psoriyazis tedavisinde denenmiş ve iyi sonuçlar alınmıştır (87, 88, 89, 90).

1.1.10.12. Psoriyazisin Sistemik Tedavisi

Orta ve şiddetli tutulumu olan psoriyazis hastalarında, psoriyatik artrit, eritrodermik psoriyazis ve püstüler psoriyazisli olgularda sistemik ilaçlar tercih edilir. Tedavide amaç hastalıkta erken ve hızlı kontrol sağlamak, hastayı uzun süre remisyonda tutmak, relapsları önlemek, yan etkilerden kaçınmak ve hastanın yaşam kalitesini yükseltmek olmalıdır (91, 92).

1.1.10.13. Retinoidler

Vitamin A derivesi olup, püstüler ve eritrodermik psoriyazisin monoterapisinde oldukça etkilidirler. Plak ve guttat psoriyaziste yavaş etkilidir ve düşük dozlarda alındığında PUVA, UVB ile iyi tolere edilir. Randomize plasebo kontrollü çalışmalar kronik plak psoriyazis tedavisinde asitretinin tek başına etkili olabileceğini göstermiştir (93). Asitretin, psoriyaziste epidermal keratinositleri direkt olarak etkiler, etkili bir şekilde hiperproliferasyonlarını ve farklılaşma kaybını normalleştirir. Retinoidlerin T-hücre cevabını düzenledikleri, kemotaktik cevabı ve polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etkiye neden oldukları gösterilmiştir (94, 95). En sık karşılaşılan yan etkileri; keilitis, konjonktivit, deri kuruluğu, saç dökülmesi, serum lipitlerinde artış, karaciğer enzimlerinde yükselme şeklindedir. Teratojenik olduğundan gebelerde kullanımı kontrendikedir. Fetal anormallikler kardiyovasküler malformasyonlar, fasiyal dismorf, meningomiyelosel, meningoensefalosel, kemik malformasyonları, yüksek damak şeklinde görülebilir. Serum kolesterol ve trigiliserit yüksekliği görülebilir. Retinoid tedavisi boyunca karaciğer fonksiyonları monitorize edilmelidir. (16, 35, 96, 97).

1.1.10.14. Metotreksat

Psoriyazisin sistemik tedavisinde uzun süredir kullanılan ve hastalığın kronik plak, lokalize ve generalize püstüler, eritrodermik ve artropatik formlarının tümünde etkili

olan bir ajandır. Yapı olarak folik asite benzeyen, kompetitif olarak dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eden, hücre siklusunda sentez fazına spesifik bir antimetabolit ajandır (98, 99). Karaciğer hastalığı olanlarda, alkoliklerde, gebelerde, laktasyon döneminde, immune suprese hastalarda ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda kullanımı kontrendikedir. Yaşamı tehdit edebilecek düzeyde kemik iliği toksisitesi gelişebileceğinden kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, penisilin, probenesid ve sülfanamidler metotreksatın renal klerensini azaltarak, ilacın kandaki düzeyini toksik seviyeye çıkarabilirler (79). Karaciğer fonksiyon testleri normal olanlarda kümülatif metotreksat dozu 1-1.5 gr olduğunda karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Eğer karaciğer hastalığı öyküsü varsa tedavi öncesi biyopsisi yapılır ve tedavinin 2-4. ayında, daha sonra da kümülatif doz 1.5gr-3gr-4gr'a ulaştığında biyopsi tekrarlanır (100, 101). Ancak karaciğer biyopsisi invaziv ve %2 morbiditesi olan bir işlemdir. Başlangıçta karaciğer patolojisi olmayan hastalarda prokollagen III propeptit düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi halinde karaciğer biyopsisi gereksiniminin ortadan kalkacağını destekleyen veriler mevcuttur. Bundan dolayı bazı Avrupa Ülkelerinde biyopsi endikasyonu çok azaltılmıştır. Bu tetkik psoriyatic artriti olan hastalarda, duyarlı olmadığı için kullanılamaz. Metotreksatın mukozal ülserasyon, stomatit, bulantı, makrositer anemi, pulmoner toksisite ve lenfoma gelişimi gibi yan etkileri de bulunmaktadır. Bulantı ve makrositer aneminin önlenmesinde oral olarak alınan 1-5 mg folik asit etkilidir (79, 102, 103). Başlangıçta tüm hastalarda tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, Hepatit B ve C belirteçleri, üre, kreatinin, akciğer grafisi, PPD istenmelidir.

1.1.10.15. Siklosporin

Siklosporin bir toprak mantarından elde edilen bir peptiddir. İmmüsupressif etkileri ilk defa 1970'li yılların başında tanımlanmış ve hızlı bir şekilde transplant

rejeksiyonunu önlediği şeklinde tanıtılmıştır (104). Siklosporin psoriyazisin her formunda etkili bir ilaç olmasına rağmen, kısa süreli kullanımlarda daha güvenilirdir. Etkisini direkt olarak T hücrelerinin aktivasyonunu inhibe ederek gösteren immünsupresif bir ajandır. Nefrotoksik olması kullanımını sınırlamakla birlikte, kısa sürede hızlı cevap alınması ve psoriyazisin hemen tüm formlarında etkili olması kullanımını cazip hale getirmektedir (105). Hipertansiyon, hipomagnezemi, hiperkalemi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hiperlipidemi ve uzun süre kullanımlarda malignite riskinin artması diğer önemli sık karşılaşılan yan etkileridir (91, 106). İlk 3 ayda serum kreatinin seviyesinin 2 haftada bir, sonrasında ayda bir ölçümü, kan basıncının düzenli ölçümü, tedavi süresinin minimumda tutulması siklosporin tedavisi sırasında azalmış böbrek fonksiyonunu tespit edebilmek için yapılması önerilen uygulamalardır. Doğurganlık çağındaki bayanlarda teratojenik olmaması nedeniyle diğer ajanlara göre avantajlıdır (107).

1.1.10.16. Mikofenolat Mofetil

Mikofenolik asit içermekte olup, antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkilidir. En sık karşılaşılan yan etkisi bulantı, kusma, diare, lökopeni ve malignite riskinin artmasıdır. Aktif enfeksiyon durumlarında ve malignensili hastalarda kullanımı kontrendikedir. Gastrointestinal yan etkilerin azaltılması için günlük doz bölünerek kullanılabilir (108).

1.1.10.17. Biyolojik Tedavi Ajanları

Son yıllarda, psoriyazis tedavisinde geleneksel ajanlardan farklı olarak çok daha özgün, T hücresi ve inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu inhibe eden, patojenik T hücrelerinin azalmasını sağlayan, immün yanıtı baskılayıcı yöne kaydıran ajanlar olan biyolojikler kullanılmaya başlanmıştır. Tüm biyolojik ajanların özgül hedefleri vardır, bu nedenle geleneksel ajanlardan farklı olarak organ toksisiteleri yok veya çok azdır (109). Etanersept ve infliximab; TNF- α 'yı inhibe ederek, efalizumab ve alefacept; T

hücrelerinin aktivasyonunu ve reaktivasyonunu bloke ederek etki göstermektedirler (110). Etanercept aktif ve ilerleyici psoriyatik artritte, sistemik tedavilere yanıt vermeyen orta ve şiddetli psoriyazis olgularında kullanılabilir. Psoriyazis tedavisinde önerilen doz haftada 2 kez 25 mg'dır. Etanercepte veya preparatın bileşimindeki maddelere aşırı duyarlılık ve sepsis durumlarında etanercept kullanımı kontrendikedir. Enfeksiyonlara direnci azaltan diyabet gibi hastalıklarda, multipl skleroz ve konjestif kalp yetmezliğinde dikkatli kullanılmalı, canlı aşılarla birlikte uygulanmamalıdır (111). İnfliximab psoriyatik artrit tedavisinde kullanılan bir ajan olup; tüberküloz, sepsis gibi şiddetli enfeksiyonlarda kullanılmamalıdır. Bu ilaç ayrıca konjestif kalp yetmezliğini alevlendirebilir ve hastada allerjik reaksiyon oluşturabilir (112). Efaluzimab ve alefacept de psoriyaziste kullanılan biyolojik ajanlar olup, şiddetli enfeksiyonlara, malignitelere, trombositopeniye ve psoriyazisin alevlenmesine yol açabilmektedirler (113).

1.1.11.Serbest Radikaller

1.1.11.1.Reaktif Oksijen Partikülleri:

Atomlarda elektronlar orbital adı verilen uzaysal bölgede çiftler halinde bulunurlar. Atomlar arasında etkileşim ile bağlar meydana gelmekte ve moleküler yapı oluşmaktadır. Serbest radikal, atomik ya da moleküler yapılarda çiftlenmemiş tek elektron bölümlerine verilen isimdir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere "oksidan moleküller" veya "reaktif oksijen partikülleri (ROP)"da denilmektedir (114). Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun, birçok hastalığın patogenezinde rol aldığını göstermektedir. Miyokard enfarktüsü gibi kardiyolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım, diabetes mellitus, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kanser ve yaşlanma dahil birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir. Serbest radikaller için

birçok tanım yapılmasına rağmen otoritelerin üzerinde birleştiği tanım; bir serbest radikalin moleküler ya da atomik yörüngesinde bulunan ve genelde çok reaktif olan çiftleşmemiş elektron bulunduran bir kimyasal ürün olduğu şeklindedir (115). Her ne kadar serbest radikal reaksiyonları, bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır (116). Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve yapılarının bozulmalarına neden olurlar. Biyolojik sistemlerdeki reaktif oksijen partikülleri (ROP); süperoksit anyonu ($2O_2^-$), hidroksil radikali ($HO\cdot$), nitrik oksit (NO), peroksil radikali ($ROO\cdot$), ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi serbest radikaller oksidatif stresin en önemli nedenlerinden birini oluştururlar (117) En reaktif ve toksik etkili radikal hidroksil radikali ($HO\cdot$)'dir (118).

Reaktif oksijen partikülleri 3'e ayrılır;

1 - Radikaller:

Süperoksit radikal (O_2^-)

Hidroksil radikal (OH^-)

Alkoksil radikal (LO^-)

Peroksil radikal (LOO^-)

2 - Radikal olmayanlar:

Hidrojen peroksit (H_2O_2)

Lipid hidroperoksit ($LOOH$)

Hipoklorik asit (H_2OCl)

3 - Singlet oksijen (114)

1.1.11.2.Reaktif Oksijen Partiküllerinin Kaynakları: Mitokondrilerdeki oksijenli solunumda olduğu gibi birçok anabolik ve katabolik işlemler sırasındaki reaksiyonlarda moleküler düzeyde elektron kaçışları olur ve bu sırada ROP'lar oluşur.

Reaktif oksijen partiküllerinin kaynakları 7'ye ayrılır (119);

I - Normal biyolojik işlemler

1 - Oksijenli solunum

2 - Katabolik ve anabolik işlemler

II - Oksidatif stres yapıcı durumlar

1 – İskemi, hemoraji, travma, radyoaktivite, intoksikasyon

2 - Ksenobiotik maddelerin etkisi

a-) İn hale edilenler

b-) Alışkanlık yapan maddeler

c-) İlaçlar

3 - Oksidan enzimler

a-) Ksantin oksidaz

b-) İndolamin dioksigenaz

c-) Triptofan dioksigenaz

d-) Galaktoz oksidaz

e-) Siklooksigenaz

f-) Lipooksigenaz

g-) Monoamino oksidaz

4 - Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu

5 - Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma (nötrofil, monosit, makrofaj, eosinofil, endotelial hücreler)

6 - Uzun süreli metabolik hastalıklar

7 - Diğer nedenler: Sıcak şoku, güneş ışını, sigara

III - Yaşlanma süreci

1.1.11.3.Oksidatif Stres

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. ‘Oksidatif stres’ olarak adlandırılan bu durum özetle: serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır. Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Böylece sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge içindedir. Oksidanlar belirli düzeyin üzerinde oluşur veya antioksidanlar yetersiz olursa yani denge bozulursa söz konusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbohidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar

Artmış reaktif oksijen partiküllerinin zararları şunlardır:

- Hücre organelleri ve membranındaki lipid ve protein yapısını bozarlar.
- Hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirirler.
- DNA'yı tahrip ederler.
- Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar.
- Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive ederler.
- Hücrenin potasyum kaybını arttırırlar.

-Trombosit agregasyonunu arttırırlar.

-Dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırırlar.

-Hücre dışındaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar (114).

1.1.11.4.Anti-oksidanlar

Reaktif oksijen partiküllerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar ‘antioksidan savunma sistemleri’ olarak bilinirler. Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirirler. Hücre dışı savunma, albümin, bilirubin, transferin, seruloplazmin, ürik asit gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon-S-transferaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, katalaz (Cat) ve sitokrom oksidazdır. Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (121). Tüm antioksidanlar etkilerini başlıca 3 farklı şekilde gerçekleştirmektedir:

- Toplayıcı (Scavenging) Etki: Enzimler oksidanları tutarak daha zayıf bir moleküle dönüştürmektedirler.

- Bastırıcı (Quencher) Etki: Vitaminler ve flavanoidler gibi bileşikler, oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirebilmektedirler.

-Onarıcı (Repair) Etki: Oksidanların oluşturduğu hasarı onaran antioksidanlar bulunmaktadır. Ağır metaller, hemoglobin, seruplazmin, E vitamini oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engellemektedir (118).

Antioksidan moleküller doğal antioksidanlar ve ilaçlar olmak üzere 2 gruba ayrılır:

1.1.11.4.1Doğal Antioksidanlar**A) Enzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri**

-Superoksit Dismutaz

-Katalaz

-Glutasyon Peroksidaz

B) Enzimatik Olmayan Antioksidan Savunma Sistemi

-Metal iyonlarının etkisizleştirilmesini sağlayan antioksidanlar

-*In vivo* sentezlenebilen düşük moleküler ağırlıklı antioksidanlar

-Diyetle alınan düşük moleküler ağırlıklı antioksidanlar

-Karotenoidler ve fenolik yapılar

1.1.11.4.2İlaçlar

-Rekombinan h-SOD

-21-Aminosteroidler

-Sitokinler

-Mannitol

-Trimetazidin

-Ebselen

-Demir şelatörleri

-Ksantin oksidaz inhibitörleri

-Barbitüratlar

-H2 reseptör blokerleri

-İndapamid

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 2013 yılının Mayıs-Aralık ayları arasında polikliniğimizde psoriyazis hastalığı tanısı konulan veya hastanemizin diğer kliniklerinde yatmaktayken tanı alan ve henüz sistemik tedavi başlanmayan 50 hasta ve 45 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hastaların; yaşı, cinsiyeti, hastalıkla ilgili bulguları ve diğer bilgileri kaydedilip detaylı anamnez alınarak venöz kan alınarak serum total oksidan kapasitesi, total antioksidan kapasitesi, malondialdehit, 8-hidroksi 2'-deoksiguanozin (8H2D) çalışıldı. Çalışmaya daha önce sistemik psoriyazis tedavisi alan veya gebeliği olan hastalar dahil edilmedi. Ayrıca herhangi bir yakınması ve hastalığı olmayan normal sağlıklı 45 kişiden kan alınarak total oksidan kapasitesi, total antioksidan kapasitesi, malondialdehit, 8H2D değerlerine bakılıp hasta grubun bulgularıyla karşılaştırıldı. Hasta grubunun yaş, cinsiyet, psoriyazis klinik tipi, PASI değerleri, tırnak tutulumu, eğitim durumları, eşlik eden hastalıkları ve total oksidan kapasitesi, total antioksidan kapasitesi, malondialdehit, 8H2D seviyeleri istatistiksel olarak değerlendirildi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Çalışmamız, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay aldı.

Hasta ve kontrollerin kanları 12 saat açlığı takiben sabah 08.00-09.00 saatler arasında 10 cc heparinli tüpe alınarak serumları ayrıldı. Serumlar -80 derecesaklanarak çalışıldı. Parametreler spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü.

MDA düzeyi:

Çalışmamızda serumda MDA düzeyleri belirlemek amacıyla hasta ve kontrollerden alınan kana antikoagulan eklenmedi. 25°C de 30 dakika bekletildi. 4°C'de 15 dakika boyunca 2000 rpm'de santrifüj edildi. Pipet ile sarı serum kısmından alındı. Beyaz köpüklü kısmı alınmadı. -80°C'de donduruldu. MDA'nın kolorometrik standardını hazırlamak amacıyla 8 adet standart numune hazırlandı. 100 µl seruma 100 µl sodyum

dodesil sülfat (SDS) eklendi ve karıştırıldı. 4 ml Color reajeni karışımın dibine yerleştirildi. Karışımları bir saat boyunca kaynayan suda bekletildi. Sonra kaynayan sudan çıkarılıp buz banyosunda 10 dakika dinlendirildi. Daha sonra 4°C’de 10 dakika boyunca 1,600 rpm’de santrifüj edildi. Numuneler oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi. Her numuneden 150 µl alınıp temiz plate bırakılarak kolorometrik ölçüm yapıldı. MDA reaksiyonundan sonra reaksiyon ürünü 532 nm’de spektrofotometrik olarak takip edildi. Sonuçlar plazma için nmol/ml olarak tanımlandı. Malondialdehid (MDA) aktiviteleri ticari TBARS Assay kitler kullanılarak yapıldı (Cayman Chemical, 1180 East Ellsworth Road, Ann Arbor, MI 48108, USA. Cat no:10009055, Lot no:0454735).

8-hidroksi 2’-deoksiguanozin:

Çalışmamızda serumda 8-hidroksi 2’-deoksiguanozin (8H2D) düzeyleri belirlemek amacıyla hasta ve kontrollerden alınan kana antikoagulan eklenmedi. 25°C de 30 dakika bekletildi. 4°C’de 15 dakika boyunca 2000 rpm’de santrifüj edildi. Pipet ile sarı serum kısmından alındı. Beyaz köpüklü kısmı alınmadı. -80°C’de donduruldu. Numuneler 2 kat dilüye edildi. Çıkan sonuçlar 2 ile çarpıldı. Öncelikle EIA standartı hazırlandı. Pipet etanol ile birkaç kez yıkandı. 100 µl standart alınarak 900 µl Ultrapure su ile dilüye edildi. Bu solüsyonun konsantrasyonu 30 ng/ml şeklinde ayarlandı. 8 adet tüp standart için kullanıldı. Tüp1’ 900 µl EIA tamponu eklenirken tüp2-8’ 500 µl eklendi. 100 µl bulk standardından tüp1’e karıştırıldı. 400 µl tüp1’den tüp2’ye transfer yapılarak seri dilüsyon yapıldı. 400 µl tüp2’den tüp3’ye transfer yapılarak seri dilüsyon yapıldı. Bu dilüsyon işlemi diğer tüpler (4-8) için de yapıldı. Böylece EIA standartları hazırlanmış oldu. 100 µl EIA buffer nonspecific binding kuyucuk (NSB)’a eklendi. 50 µl EIA buffer Maksimum binding kuyucuk (B0)’a eklendi. Tüp8’den alınan 50 µl her iki düşük standart kuyucuğuna eklendi. Tüp7’den alınan 50 µl diğer iki standar kuyucuğa eklendi. Tüm standartlar için de bu işlem yapıldı. Her kuyucuk için örnekten 50µl alındı. Her

örnek en az iki dilüsyonda ayarlandı. Her bir dilüsyon kopya halinde test edilmelidir. Total aktivite ve blank kuyucukları hariç her kuyucuk'a 50 µl eklendi. Total aktivite, nonspesifik binding ve blank kuyucuklar hariç her kuyucuka 50 µl eklenmelidir. Örneklerin üzeri plastik film ile kapatıldı ve 4 °C'de 18 saat inkübe edildi. Kuyucuklar boşaltıldı. Ve wash buffer ile durulandı. Herbirisine 200 µl Ellman reajeni eklendi. 5 µl tracer total aktivite kuyucuklarına eklendi. Plastik film ile kapatıldı. 90 dakika bekletildi. Plastik film kaldırıldı. Daha sonra 410 nm dalga boyunda değerlendirildi. 8H2D aktiviteleri ticari DNA/RNA Oxidative Damage EIA kitler kullanılarak yapıldı (Cayman Chemical, 1180 East Ellsworth Road, Ann Arbor, MI 48108, USA. Cat no:589320, Lot no:0451239).

Total antioksidan kapasitesi:

Çalışmamız spektrofotometrik olarak değerlendirildi. Çalışmada CAL standartı için 30 µl kullanıldı. Sample için numunelerden 30 µl alındı. Reajen 1 için 500 µl numunelerden ve 500 µl standarttan alınıp karıştırıldı. Reajen 2 için 75 µl numunelerden ve 75 µl de standarttan alındı. Numuneler spektrofotometrik olarak 660nm dalga boyunda 37°C de okuma yapıldı. Sonuçlar mmol/L olarak ifade edildi. Total antioksidan kapasitesi aktiviteleri ticari Total antioxidant status kitler kullanılarak yapıldı (Rel Assay Diagnostics, Mega Tıp Sanayi ve Tic. Gaziantep/Türkiye, REF no:RL0017, Lot no:JY13039A).

Total oksidan kapasitesi:

Çalışmamız spektrofotometrik olarak değerlendirildi. Reajen 1 için 500 µl numunelerden ve 500 µl standarttan alınıp karıştırıldı. Reajen 2 için 25 µl numunelerden ve 25 µl de standarttan alındı. Numuneler spektrofotometrik olarak 660nm dalga boyunda 37°C de okuma yapıldı. Sonuçlar mmol/L olarak ifade edildi. Total oksidan kapasitesi aktiviteleri ticari Total oxidant status kitler kullanılarak yapıldı (Rel Assay

Diagnositics, Mega Tıp Sanayi ve Tic. Gaziantep/Türkiye, REF no:RL0024, Lot no:NR130430).

İstatistiksel değerlendirme

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde, elde edilen verilerin dağılım özelliklerine göre; ortalamalar arasındaki farkın belirlenmesinde parametric Student t ve Ki kare testleri, değerler arasındaki ilişkinin araştırılmasında ise Pearson korelasyon testi uygulandı. İşlemler SSPS 17.0 programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlı farklılık için sınır değeri 0.05 olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmamızda hasta grubunda 50 ve kontrol grubunda 45 kişi bulunmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 32,48 ($\pm 14,45$) ve kontrol grubunun yaş ortalaması 35,64 ($\pm 17,40$) (Tablo 1). Hastaların 23'ü erkek, 27'si kadındı. Kontrol grubunun 20'si erkek, 25'i kadındı (Tablo 2). Hastaların şikayet süresi ortalaması 8,77($\pm 6,90$) yıldır. Hastaların 13'ünde sadece lezyon, 35'inde lezyonlara kaşıntı eşlik ediyordu ve 2'sinde ise lezyona kaşıntı ve eklem ağrısı eşlik ediyordu (Tablo 3). Hastaların 5'inde artrit vardı. Hastaların PASI değerleri ortalaması 11,41($\pm 9,62$) idi. Hastalarda PASI değerlerinin 29'u hafif (0-9), 10'u orta (10-19) ve 11'i şiddetli (≥ 20). 3 hastada tırnak tutulumu vardı. TOS, TAS, MDA ve 8H2D değerleri arasında ilişkiye bakıldığında TOS ve MDA değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulundu ($p=0,00$). Tırnak tutulumunun olması ile TOS, TAS ve 8H2D değerleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı (TOS için $p=0,96$, TAS için $p=0,81$, ve 8H2D için $p=0,30$). Fakat MDA için anlamlı ilişki bulundu (MDA için $p=0,18$). Artrit olması ile TOS, TAS, MDA ve 8H2D değerleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı (TOS için $p=0,67$, TAS için $p=0,79$, MDA için $p=0,62$ ve 8H2D için $p=0,16$) (Tablo 4,5,6)

TOS:

Hastaların TOS değerleri ortalaması 63,12($\pm 33,23$) iken kontrol grubunun ortalaması 14,50($\pm 9,74$). Hasta ve kontrol grubu arasında yapılan Pearson korelasyon testinde fark anlamlı olarak değerlendirildi ($p=0,00$). PASI değerlerine göre TOS değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,74$). Hastaların yaşına göre TOS değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,64$). Cinsiyet ile TOS değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,32$). Hastaların psoriyazis tanısı ile takip edildiği sürenin uzunluğu ve TOS değerleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,74$).

TAS:

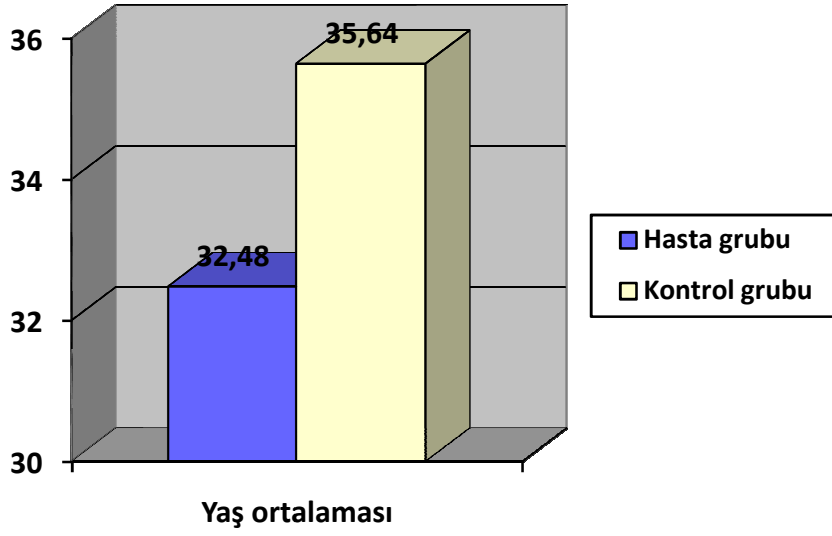
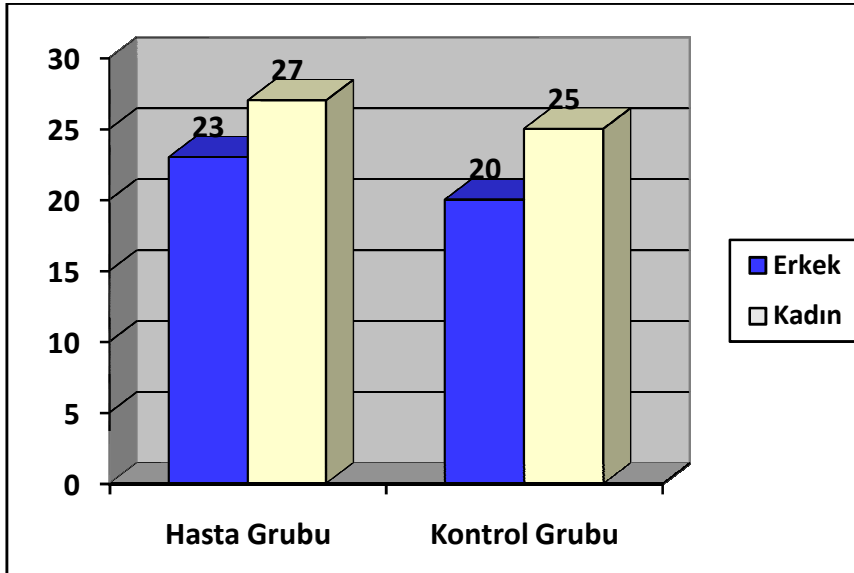
Hastaların TAS değerleri ortalaması $3,15(\pm 0,70)$. Kontrol grubu TAS değerleri ortalaması $3,16(\pm 0,44)$. Hasta ile kontrol grubu arasında TAS değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,91$). PASI değerlerine göre TAS değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,97$). Hastaların yaşına göre TAS değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,49$). Cinsiyet ile TAS değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,26$). Hastaların psoriyazis tanısı ile takip edildiği sürenin uzunluğu ve TAS değerleri arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,01$).

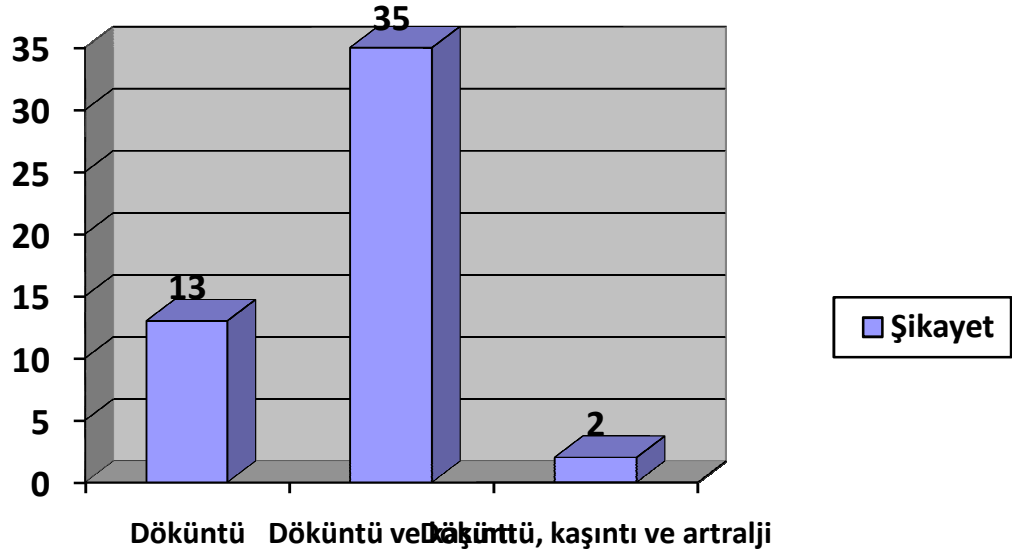
MDA:

Hastaların MDA değerleri ortalaması $14,84(\pm 6,66)$ idi. Kontrol grubu MDA değerleri ortalaması $12,77(\pm 4,87)$ idi. Hasta ile kontrol grubu arasında MDA değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,11$). PASI değerlerine göre MDA değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,18$). Hastaların yaşına göre MDA değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,004$). Cinsiyet ile MDA değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,22$). Hastaların psoriyazis tanısı ile takip edildiği sürenin uzunluğu ve MDA değerleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,94$).

8-hidroksi 2'-deoksiguanozin:

Hastaların 8H2D değerleri ortalaması $16781,2(\pm 5918,95)$ idi. Kontrol grubu 8H2D değerleri ortalaması $15276,13(\pm 6084,95)$ idi. Hasta ve kontrol grubu arasında 8H2D değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,26$). PASI değerlerine göre 8H2D değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,96$). Hastaların yaşına göre 8H2D değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,01$). Cinsiyet ile 8H2D değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,001$). Hastaların psoriyazis tanısı ile takip edildiği sürenin uzunluğu ve 8H2D değerleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,15$).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları**Tablo 2.** Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

Tablo 3. Hastaların muayeneye geliş şikâyetleri**Tablo 4.** Hasta ve kontrol grupları arasında TOS, TAS, MDA ve 8H2D değerlerinin karşılaştırılması

Grup		TOS	TAS	MDA	8H2D
Hasta	Ortalama	63,12	3,15	14,84	16781,20
	Sayı	50	50	50	50
Kontrol	Ortalama	14,50	3,16	12,77	15276,13
	Sayı	45	44	38	34
Total	Ortalama	40,09	3,16	13,95	16172,01
	Sayı	95	94	88	84

Tablo 5. Hasta-Kontrol grupları ile TOS, TAS, MDA ve 8H2D arasındaki korrelasyon

		Grup	TOS	TAS	MDA	8H2D
Hasta-Kontrol	P değeri	-	0,00*	0,91	0,11	0,26
TOS	P değeri	0,00*	-	0,53	0,00*	0,34
TAS	P değeri	0,91	0,53	-	0,16	0,38
MDA	P değeri	0,11	0,00*	0,16	-	0,17
8H2D	P değeri	0,26	0,34	0,38	0,17	-

* İstatistiksel olarak anlamlı ilişki olanlar ($p < 0,05$)

Tablo 6. Cinsiyet, yaş, takip edildiği süre ve PASI değeri ile TOS, TAS, MDA ve 8H2D arasındaki korrelasyon

		TOS	TAS	MDA	8H2D
Cinsiyet	P değeri	0,32	0,26	0,22	0,01*
Yas	P değeri	0,64	0,49	0,00*	0,01*
Yıl	P değeri	0,74	0,01*	0,94	0,15
PASI	P değeri	0,67	0,85	0,18	0,96

* İstatistiksel olarak anlamlı ilişki olanlar ($p < 0,05$)

4. TARTIŞMA

Literatürde; psoriyazis, atopik dermatit, vitiligo gibi genetik eğilim zemininde mekanik, kimyasal, mikrobiyal stresin başlatabildiği hastalıklarda oksidatif stresin patogeneizde rolü olabileceğine işaret eden farklı çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda söz konusu hastalıklarda lipid peroksidasyon ürünü oksidan moleküllerin seviyesinin arttığı, antioksidan moleküllerin azaldığı bulunmuştur. Oksidan-antioksidan sistemdeki bozuklukların psoriyazis patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (10, 122, 123, 124, 125, 126, 127).

Psoriyaziste keratinosite proliferasyonu, dermal kapiller damarlanmada belirgin artış ve epidermal T hücrelerinde, monosit/makrofajlar ve nötrofillerin varlığı ile karakterize kronik ve tekrarlayıcı inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriyaziste esansiyel yağ asitlerinde, lenfokin salınımı, serbest radikal üretimi, lipid peroksidasyonu ve eikosanoid metabolizma bozukluğu olduğu öne sürülmüştür. Artmış nötrofil seviyesi reaktif oksijen türleri ve proteolitik enzimlerin salınımı ile çevredeki dokuya zarar verir. Oksidan seviyeleri arttığı zaman buna karşı antioksidan sistemi devreye girer (25, 128, 129).

Reaktif oksijen türevleri psoriyazis başlangıcı ya da kronikleşmesinde rol oynayan faktörlerden biri olabilir. Psoriyazis artmış keratinosit proliferasyonu, anormal keratinosit diferansiyasyonu, dermal vasküleritede değişiklikler, hücresel antioksidan aktivitede artış, dermal/epidermal T hücreleri, monosit/ makrofajlar ve polimorfonükleer lökositlerin varlığıyla karakterizedir (130). Keratinositler, fibroblastlar ve endotelial hücrelerce oluşturulan ROT (reaktif oksijen türleri)'nin nötrofiller üzerine kemotaktik etkileri olduğu gösterilmiştir (131). Psoriyatik lezyonlarda nötrofil birikimi fagositik reaksiyon sırasında aşırı süperoksit yapımına sebep olur. Aşırı ROT üretimi membranlarda lipid peroksidasyonunu başlatarak hücre ölümüne ve fosfolipaz A2'yi aktive ederek araşidonik asit mediatörlerinin salınımına

neden olur. Lipid peroksidasyonunun sonucu olarak adenil siklaz deaktive ve guanil siklaz aktive olur. cAMP/cGMP oranı azalır ki bu da psoriyazisteki epidermal hiperproliferasiyondan sorumludur (132). Reaktif oksijen türlerinin artışı oksidatif stresi arttırarak lipidlerin, proteinlerin ve DNA'ların yapısına zarar verir. Sonuç olarak sitokinler, İnterlökin-1 ve tümör nekrozis faktör alfa'nın artışına sebep olurlar. Başta psoriyazis olmak üzere inflamatuvar cilt hastalıklarının etyopatogenezinde reaktif oksijen türlerinin rol aldıkları düşünülmektedir (9).

Psoriyazisin oksidatif stress ve antioksidan system ile ilişkisi üzerinde çeşitli çalışmalar mevcuttur. Kural ve arkadaşlarının 35 psoriyazis hastaları ve 35 kontrol grubu ile psoriyaziste oksidan antioksidan seviyeleri konusunda çalışma yaptılar. Hastalarda kontrol grubuna göre MDA seviyeleri artmıştı. Çalışmada CAT (katalaz), SOD (süperoksit dismutaz) ve GSH (glutasyon peroksidaz) seviyeleri istatistiksel olarak düşmüştü. TAS (total antioksidan status) seviyelerinde azalma tespit edilmişti. MDA (malondialdehit) ve LHP (lipit hidroperoksit) seviyelerinde istatistiksel olarak artış saptanmıştı (12). Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak TAS ve MDA değerlerinde hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştı.

Doğan ve arkadaşlarının çalışmasında da psoriyazis hastalarında SOD seviyelerinde azalma bulunmuştur (133). Bizim çalışmamızda SOD değerlerine bakılmamıştı fakat MDA, TAS, TOS ve 8H2D seviyelerine bakılmıştı.

Kökçam ve arkadaşlarının çalışmasında psoriyazis hastalarında MDA seviyelerinde artış saptanmıştı (134). Çalışmamızda MDA seviyelerinde anlamlı artış saptanmamıştı.

Wozniak ve arkadaşları 67 hasta ve 35 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada hastaların MDA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştu. Aynı çalışmada glutatyon peroksidaz hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (135).

Baz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 35 hasta ve 24 sağlıklı kontrol grubu vardı. Hastaların MDA ve SOD (süperoksit dizmutaz) değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Antioksidan potansiyeli ise hastalarda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştu. MDA, SOD ve antioksidan potansiyel değerleri ile PASI arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştı (6). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde PASI ile oksidan ve antioksidan parametreler arasında ilişki saptanmamıştı.

Emre ve arkadaşları sigara ve oksidatif stresin psoriyazis üzerindeki etkileri ile ilgili çalışma yapmışlar. Çalışmalarına göre psoriyazis hastalarında kontrol grubuna göre total TAS değerleri anlamlı olarak düşük iken TOS değerleri anlamlı olarak yüksekti. Fakat bu TOS ve TAS ile PASI değerleri arasında ilişki bulunmamıştı (136). Emre ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda da PASI ile TOS ve TAS arasında ilişki bulunmamıştı ve TOS değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştu. Kadam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalarda kontrol grubuna göre MDA seviyeleri anlamlı olarak yüksek ve TAS düşük bulunmuştu (137).

Benzer şekilde Gabr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da MDA seviyeleri hastalarda kontrol grubuna göre artış ve TAS değerlerinde azalma gösterilmişti (138).

Kaur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TAS değerlerinde hastalarda kontrol grubuna göre azalma gösterilmiştir (139). Bizim çalışmamızda MDA ve TAS değerlerinde hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

MDA seviyelerinde, psoriyazis ile hasta grubu arasında fark olduğunu öne süren çalışmalara karşı, böyle bir farklılık olmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur. Antitez geliştiren çalışmaların başında Yıldırım ve arkadaşlarının yaptığı çalışma gelmektedir. Yıldırım ve arkadaşları çalışmada hasta ve kontrol grubundan kan ve biyopsi alarak MDA seviyelerine bakmışlar. Hasta ve kontrol grupları arasında kan

numunelerindeki MDA düzeyleri arasında fark bulunmamış. Fakat biyopsilerdeki MDA düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (10). Bizim çalışmamızda MDA seviyelerine kandan bakılmıştı ve Yıldırım ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı.

Severin ve arkadaşlarının çalışmasında psoriyazis hastalarında TAS değerlerinde fark bulunmamıştır (11). Bizim çalışmamızda da fark gözlenmemiştir.

Usta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada psoriyazis hastaları ve kontrol grupları arasında TOS ve TAS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştı (140). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında TAS değerleri arasında fark bulunmamıştı. Fakat hastalarda kontrol grubuna göre TOS değerleri istatistiksel olarak yüksel bulunmuştu.

Literatürde 8H2D seviyeleri ile ilgili yeterince çalışma mevcut değildir. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında 8H2D değerleri açısından fark bulunmamıştı.

Toker ve arkadaşları 30 psoriyazis ve 27 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada lipit profiline, serum MDA, TAS, paraoksonaz ve arilesteraz seviyelerine bakmışlardı. Çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında lipitler, MDA ve TAS seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştı. Fakat hastalarda paraoksonaz ve arilesteraz seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştu(141). Bizim çalışmamızda da MDA ve TAS seviyelerinde anlamlı fark bulunmamıştı.

Houshang ve arkadaşlarının 100 hasta ve 100 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada hastaların MDA seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek ve paraoksonaz seviyeleri düşük bulunmuştu (142). Bizim çalışmamızda ise MDA seviyeleri arasında fark bulunmamıştı.

Hasta sayısı, hastaların demografik özellikleri, kontrol grubunun özellikleri, hastalarda lezyonların yaygınlığı, almış olduğu tedaviler ve test yöntemleri gibi faktörler, literatürdeki çalışmalar arasındaki farklı sonuçları açıklayabilir. Yapılan çalışmalarda spektrofotometre, kromatografi gibi farklı ölçüm yöntemlerinin kullanılmış olması, bu konuda farklı sonuçlar alınmasına neden olmuş olabilir. Yine psoriyazis tipleri ve lezyon dağılımındaki farklılıklar da aynı parametrelerin farklı çalışmalarda farklı sonuç vermesinin nedeni olabilir.

Oksidatif stres ölçümünde serum ve doku biyopsisi gibi farklı materyallerin kullanılması, aynı parametrelerin farklı sonuçlar vermesinin nedeni olabilir. Dokudaki oksidan ve antioksidan seviyelerinin belirteçleri olan bu parametreler, sadece belli oranda seruma geçebildiğinden serumdaki seviyeler dokudaki seviyeleri tam olarak yansıtmıyabilir. Çalışmalarda doku biyopsi materyallerinin kullanımı, daha doğru sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir.

Son dönemlerde oksidatif ve antioksidan dinamikleri daha doğru yansıtan yeni parametreler üzerinde durulmaktadır. Özellikle paraoksonaz ve arilesteraz son dönemde hasta ile kontrol grubu arasında anlamlı farklar tespit edilen ve sıkça kullanılan yeni parametrelerdir.

5. SONUÇ

Hastaların şikâyet süresi ortalaması $8,77(\pm 6,90)$ yıldır. Hastaların 13'ünde sadece lezyon, 35'inde lezyona kaşıntı eşlik ediyordu ve 2'sinde ise lezyona kaşıntı ve eklem ağrısı eşlik ediyordu. Hastaların PASI değerleri ortalaması $11,41(\pm 9,62)$ idi. PASI ile MDA, TOS, TAS ve 8H2D arasında ilişki saptanmadı. Hastaların TOS değerleri ortalaması $63,12(\pm 33,23)$ iken kontrol grubunun ortalaması $14,50(\pm 9,74)$. Hasta ve kontrol grubu arasında fark anlamlı olarak değerlendirildi. Hastaların TAS değerleri ortalaması $3,15(\pm 0,70)$. Kontrol grubu TAS değerleri ortalaması $3,16(\pm 0,44)$. Hasta ile kontrol grubu arasında TAS değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Hastaların MDA değerleri ortalaması $14,84(\pm 6,66)$ idi. Kontrol grubu MDA değerleri ortalaması $12,77(\pm 4,87)$ idi. Hasta ile kontrol grubu arasında MDA değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Hastaların 8H2D değerleri ortalaması $16781,2(\pm 5918,95)$ idi. Kontrol grubu 8H2D değerleri ortalaması $15276,13(\pm 6084,95)$ idi. Hasta ve kontrol grubu arasında 8H2D değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Psoriyaziste oksidan ve antioksidan sistemleri arasındaki dengenin bozulduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda hastalar ile kontrol grupları arasında oksidan ve antioksidan sistemi yansıtan parametreler açısından anlamlı farklar olduğu sürülürken bazı çalışmalarda ise fark olmadığı öne sürülmüştür. Sonuç olarak; çalışmamıza göre TAS, MDA ve 8H2D seviyeleri açısından psoriyazis ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. TOS değerlerinde ise anlamlı fark bulunmuştur. Bizim çalışmamızda TOS değeri anlamlı olarak bulunduğu için psoriyazis hastalarında oksidatif stresi belirlemek için TOS'un seçilmesinin doğru olacağı kanısındayız. Oksidan ve antioksidan sisteminin psoriyazis ile olan ilişkisinin daha kesin bir şekilde ortaya çıkarılması için daha geniş hasta sayıları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

6. KAYNAKLAR

1. Schon MP, Boehncke WH. Psoriyazis. N Engl J Med. 2005;352:1899–1912.
2. Tüzün B, Tüzün Y. Psoriyazis Dipnotları. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1998.
3. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. J Am Acad Dermatol. 2005;53:S94–100.
4. Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman SR, Balkrishnan R. Quality of life in patients with psoriasis. Health Qual Life Outcomes. 2006;4:35.
5. Reynoso-von Drateln C, Martinez-Abundis E, Balcazar-Munoz BR, Bustos-Saldana R, Gonzalez-Ortiz M. Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2003;48(6):882–885.
6. Baz K, Cimen B, Kokturk A, Yazici AC, Eskandari G, Ikizoglu G, Api H, Atik U. Oksidan Status in Patients with Psoriasis. Yonsei Medical Journal. 2003;44:987-990.
7. Trouba KJ, Hamadeh HK, Amin RP, Germolec DR. Oxidative stres and its role in skin disease. Antioxid Redox Signal. 2002;4:665-673.
8. Maccarrone M, Catani MV, Iraci S, Melino G, Agro AF. A survey of reactive oxygen species and their role in dermatology. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1997;8:185-202.
9. Aktürk AŞ, Özdoğan HK, Bayramgürler D, Çekmen MBd, Bilen N, Kıran R. Nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and tissue of psoriasis patients. JEADV. 2012;26:833-837.
10. Yıldırım M, İnalöz HS, Baysal V, Delibaş N. The role of oxidants and antioxidants in psoriasis. J. Eur Acad Dermatol Venereol. 2003;17:34-36.
11. Severin E, Nave B, Stander M, Ott R, Traupe H. Total antioxidative capacity is normal in sera from psoriasis patients despite elevated bilirubin, tocopherol and urete levels. Dermatology. 1999;198:336-339.

12. Kural BV; Örem A, Çimşit G, Yandı YE; Çalapoglu M, Evaluation of atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationship with oxidant-antioxidant system in patients with psoriasis. Clin Acta. 2003;328:71-82.
13. Habif TP. Clinical Dermatology. 3th ed, St. Louis: Mosby-Year Book, 1996:190-212. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, et al (editors). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed, New York: Mc Graw Hill, 1999: 495-521.
14. Özdemir M, Koç E. Psoriyazis Güncel Yaklaşımlar.1.ed, İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri, 2012:1-2.
15. Güneş AT, Altın D. Psoriyazisin Tarihçesi ve Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1: 1-4.
16. Gülekon A. Psoriyazis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 745-764.
17. Baykal C. İnflamatuvar Dermatozlar. Dermatoloji Atlası. 2. baskı, İstanbul: Argos iletişim, 2004: 132-183.
18. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the World. J EurAcad Dermatol Venereol 2001; 15: 16-17.
19. Gürer AG, Adışen E. Psoriyazis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. Turkderm. 2008;42:15-17.
20. Kundakçı N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. Int J Dermatol. 2002;41:220-224.

21. Braun-falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Erythematopapulosquamous disease. *Dermatology*. 2. edition, Berlin: Springer-Verlag. 2000:585-607.
22. Buwcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: The potential impacts on new therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:51-56.
23. Campalani E, Barker J. The Clinical Genetics of Psoriasis. *Curr Genomics*. 2005;6:51–60.
24. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:37-39.
25. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1999;14:1-7.
26. Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol*. 2002;118:745-751.
27. Elder JT, Nair PJ, Voorhess JJ. Epidemiology and the genetics of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1994;102:24-27.
28. Ergun T. Psoriyazisin Etyopatogenezi. *Turkderm*. 2008;42:18-22.
29. Kundakçı N, Oskay T, Ölmez U, Tutkak H, Gürgey E. Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age onset. *Int J Dermatol*. 2002;41:345-348.
30. Barker J. Genetic aspect of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:321-325.
31. Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL. Skin disease associated with *Mallassezia* species. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:785-798.
32. Pişkin G. Psoriyazisin patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005; 1: 5-12.

33. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol.* 2004;135:1-8.
34. Van de Kerkhof PCM. Psoriasis. In: *Dermatology.* Bologna JL, Jorizo JL, Rapini RP, (Eds.). (1st ed.). Edinburgh: Mosb;2003:125-149.
35. Odom RB, James WD, Berger TG. Seborrheic Dermatitis, Psoriasis, Recalcitrant Palmoplantar Eruptions, Pustular Dermatitis and Erythema. *Andrew's disease of the skin: Clinical dermatology.* 9 th edi. Philadelphia: W.B Saunders Company, 2000; 214-253.
36. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis: recognition and management. *Am J Clin Dermatol.*2000;1:159-165.
37. Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Bakker PM, Cormane RH. Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol Res.* 1983;275:181-189.
38. Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med.* 1979;301:555.
39. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:107-110.
40. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. 7th ed. Vol.1, New York, McGraw Hill, 2008:169-194.
41. Bilen N. Non-püstüler psoriyazis, Türkiye Klinikleri *J Int Med Sci.* 2005; 1: 22-6.
42. Onsun N. Psoriyazis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. *Turkderm.* 2008;42: 31-41.
43. Katsambas A, Sstavropoulos PG. Katsboulas V, Kostakis P, Panayiotopoulos A, Cristofidou E, Petridis A. Impetigo herpetiformis during puerperium. *Dermatology* 1999;198:400-402.

44. Aktaş A. Püstüler Psoriyazis ve Tedavisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2005;1: 27-31.
45. Aydemir EH. Psoriyazis ve benzeri dermatozlar. Ed: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. Dermatoloji 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 1994:315-332.
46. Baykal C. Tırnak Hastalıkları. Dermatoloji Atlası. 2. baskı, İstanbul: Argos iletişim, 2004:448-477.
47. Şanlı H. Tırnak Psoriyazisi ve Tedavisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2005; 1:39-45.
48. Tuncer S. Psoriyatik Artrit. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2005;1:32-38.
49. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds). (6 th ed). New York, McGraw-Hill, 2003:407-425.
50. Bahadır S, Yaylı S. Psoriyazise eşlik eden sistemik bozukluklar. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2005;1:56-61.
51. Schneider JM, Matthews JH, Graham BS. Reiter's syndrome. Cutis 2003;71:198-200.
52. Kataria RK, Brent LH. Spondyloarthropathies. AM Fam Physician 2004; 69:2853-2860.
53. Sanchez-Palacios C, Chan LS. Development of pemphigus herpetiformis in a patient with psoriasis receiving UV-light treatment. J Cutan Pathol. 2004; 31:346-349.
54. MacDonaldand BAD. Psoriasis: advances in pathophysiology and management. Postgrad Med J. 2007;83:690-697.
55. Ozawa M, Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2004;3:137-144.

56. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opprtunities. *J Clin Invest*. 2004;113:1664-1675.
57. Walsh SRA, Shear NH. Psoriasis and the new biologic agent: interrupting a T-AP dance. *CMAJ* 2004;170:1933-41.
58. Boyman O, Hefti HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Sute M, Nestle FO. Spontaneous Development of Psoriasis in a New Animal Model Shows an Essential Role for Resident T Cells and Tumor Necrosis Factor- (alpha). *J Exp Med*. 2004; 199:731-6.
59. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:1-23.
60. Davla K, Beksaç M. Mononüklear hücrelerin matürasyonu. Ustaçelebi Ş (editör). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitapevi 1999;153-159.
61. Kılıçturgay K. Kan hücrelerinin (beyaz seri) gelişimi: İmmünoloji 2000. 2. Baskı, İstanbul: Sanovel ilaç, 2000:15-50.
62. Deniz G, Direskeneli GS. İmmünolojide Gelişmeler-IV. İstanbul: Erka Matbaacılık, 2004:49-167.
63. Lui CC, Peussia B, Young JD. The emerging role IL-15in NK-cell development. *İmmünol Today* 2000;21:113-116.
64. Fraticelli P, Sironi M, Bianchi G, D'Ambrosio D, Albanesi C, Stoppacciaro A, Chieppa M. Fractalkine (CX3CL1) as an amplification circuit of polarized Th1 responses. *J Clin Invest*. 2001;107:1173-1181.
65. Kapsenberg ML. Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:984-993.
66. Schluns KS, Lefrancois L. Cytokine control of memory T-Cell development and survival. *Nat Rev İmmunol*. 2003;3:269-279.

67. Yawalkar N, Karlen S, Hunger R, Brand CU, Braathen LR. Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J Invest Dermatol.* 1998;111:1053-1057.
68. Ruckert R, Asadullah K, Seifert M, Budagain UM, Arnold R, Trombott C, et al. Inhibition of keratinocyte apoptosis by IL-15: a new parameter in the pathogenesis of psoriasis? *J Immunol.* 2000;165:2240-2250.
69. Ohta Y, Hamada Y, Katsuoka K. Expression of IL-18 in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2001;293:334-342.
70. Jackson M, Howie SE, Weller R, Sabin E, Hunter JA, McKenzie RC. Psoriatic keratinocytes show reduced IRF-I and STAT-1 alpha activation in response to gamma IFN. *Faseb J.* 1999;13:495-502.
71. Fyrand O. Studies on fibronectin in the skin. II. Indirect immunofluorescence studies in psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res.* 1979;226:33-44.
72. Lebwohl M, Suad A. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:487-498.
73. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:416-430.
74. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2002;146:351-364.
75. Linden KG, Weinstein GD. Psoriasis: Current perspectives with an emphasis on treatment. *Am J Med* 1999;107:595-605.
76. Leman J, Burden D. Psoriasis in children. *Pediatr Drugs.* 2001;3:673-680.
77. Akan T. Topikal kortikosteroid kullanımı. *Katkı Pediatri Dergisi.* 2000;21:599-604.
78. Nathan AW, Rose GL. Fatal iatrogenic Cushing's syndrome. *Lancet* 1979;1:207.
79. Kaya Tİ. Psoriyazisin topikal tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2005;1:68-73.

80. Van de Kerkhof PC, Vissers WH. The topical treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2003;16:69-83.
81. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CEM. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Therap.* 2000;25:1-10.
82. Capella GL, Finzi AF. Psoriasis, lichen planus, and disorders of keratinization: Unapproved treatments or indications. *Clin Dermatol.* 2000;18:159-169.
83. Carroll GL, Clarke J, Camacho F, Balkrishnan R, Feldman SR. Topical tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol.* 2005;141:43-46.
84. Gupta AK, Chow M. Pimecrolimus: A review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:493-503.
85. Cantürk MT, Aydın F. Psoriyazis Tedavisinde Fototerapi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2005;1:80-83.
86. Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003;139:325-328.
87. Labreze LC, Saillour F, Chene G, Cazenave C, Luxey-Bellocq ML, Sanciaume C, et al. Saline spa water or combined water and UV-B for psoriasis vs conventional UVB: lessons from the Saïles de Bearn randomized study. *Arch Dermatol.* 2001;137:1035-1039.
88. Abels DJ, Rose T, Bearman JE. Treatment of psoriasis at a Dead Sea dermatology clinic. *Int J Dermatol.* 1995;34:134-137.
89. Feldman SR, Melen BG, Housman TS, Fitzpatrick R, Geronemus RG, Friedman PM, et al. Efficacy of the 308 nm excimer laser for treatment of psoriasis: results of multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:900-906.

90. Bonis B, Kemeny L, Dobozy A, Bor Z, Szabo G, et al. 308 nm excimer laser for psoriasis. *Lancet* 1997;350:1522.
91. Aytekin S. Psoriyazis Tedavisinde Sistemik İlaçlar ve Tedavi Rejimleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2005;1:74-79.
92. McClure SL, Valentine J, Gordon KB. Comparative tolerability of systemic treatments for plaque-type psoriasis. *Drug Saf.* 2002;25:913-927.
93. Olsen EA, Weed WW, Meyer CJ, Cobo LM. A double-blind, placebo-controlled trial of acitretin for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21:681-6.
94. Diaz BV, Lenoir M.-C, Ladoux A, Frelin C, Demarchez M, Michel S. Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Human Keratinocytes by Retinoids. *J Biol Chem.* 2000;275:642-650.
95. Dupuy P, Bagot M, Heslan M, Dubertret L. Synthetic retinoids inhibit the antigen presenting properties of epidermal cells in vitro. *J Invest Dermatol.* 1989;93:455–459.
96. Orfanos C, Geilen CC. Standard and innovative therapy of psoriasis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:81-87.
97. Roenigk HH, Callen JP, Guzzo CA, Katz HI, Lowe N, Madison K, et al. Effects of acitretin on the liver. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:584-588.
98. Fritsch C, Goertz G, Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol.* 1998;134:207-214.
99. Bournierias I, Chosidow O. Methotrexate and psoriasis. *Pharmacology and Therapeutic Management. Ann Dermatol Venereol.* 1994;121:69-74.
100. Zachariae H, Heickendorff L, Sogaard H. The value of aminoterminal propeptide of type III procollagen in routine screening for methotrexate-induced liver fibrosis: a 10-year follow-up. *Br J Dermatol.* 2001;144:100-103.

101. Risteli J, Sogaard H, Oikarinen A, Risteli L, Karvonen J, Zachariae H. Aminoterminal propeptide of type III procollagen in methotrexate-induced liver fibrosis and cirrhosis. *Br J Dermatol.* 1988;119:321-325.
102. Kirby B, Lyon CC, Griffiths CE, Chalmers RJ. The use of folic acid supplementation in psoriasis patients receiving methotrexate: a survey in the United Kingdom. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:265-268.
103. French AE, Koren G; Motherisk Team. Effect of methotrexate on male fertility. *Can Fam Physician* 2003;49:577-578.
104. Griffiths CEM, Clarke CM, Chalmers RJG, Li Wan Po A, Williams HC. A Systematic Review of Treatments for Severe Psoriasis. *Health Technology Assessment Monograph.* 2000;4:1-125.
105. Gulliver WP. Cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Cutis.* 2000;66:365-369.
106. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC, et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol.* 2004;150:1-23.
107. Tauscher AE, Fleischer AB Jr, Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg.* 2002; 6:561-570.
108. Dauden E, Sanchez-Peinado C, Ruiz-Genao D, Garcia-F-Villalta M, Onate MJ, Garcia-Diez A. Plasma trough levels of mycophenolic acid do not correlate with efficacy and safety of mycophenolate mofetil in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2004;150: 132-135.
109. Wrone-Smith T, Nickoloff BJ. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J Clin Invest.* 1996;98:1878-1887.
110. Erdem C. Psoriyazisde Biyolojik Tedavi Ajanları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2005;1:84-88.

111. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2003;20:2014-2022.
112. Gootlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. İnfliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *JAAD*. 2004;51:534-542.
113. Robinson JK. Linking publication about efalizumab effectiveness with safety corcens. *Arch Dermatol*. 2009;145:1338.
114. Halliwell B. Drug antioxidant effects, *Drugs*. 1991;42(4):569-605.
115. Akkuş G, Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, 1. baskı, Mimoza Yayınları, Konya. 1995.
116. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CEFree Radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? *J Lab Clin Med*. 1992;119(6):598-620.
117. Babior BM. Phagocytes and oxidative stres, *Am J Med*. 2000;109(1):33-44.
118. Emerk K, Onat T, Sözman EY. İnsan Biyokimyası, 2. baskı, İstanbul, 2002; 671-672.
119. Carroll E. Cross. Oxygen radicals and human disease, *Ann Intern Med*, 1987;107:526-545.
120. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the Total Antioxidant Capacity the right tool? *Redox Rep*. 2004;9(3):145-152.
121. Halliwell B, Aeschbach R, Löliger J, Aruoma OI. The characterization of antioxidants, *Food Chem Toxicol*. 1995;33(7):601-617.
122. Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. *JEADV*. 2003;17:663-669.

123. Zhou Q, Mrowietz U, Rostami-Yazdi M. Oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;47:891-905.
124. Khan R, Satyam A, Gupta S, Sharma VK, Sharma A. Circulatory levels of antioxidants and lipid peroxidation in Indian patients with generalized 267 and localized vitiligo. *Arch Dermatol Res*. 2009;301:731-737.
125. Abdel Fettah NSA, Shaheen MA, Ebrahim AA, El Okda ES. Tissue and blood superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels in different clinical severities of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2008;159:1086-1091.
126. Sharkey P, Eedy DJ, Burrows D, McCaigue MD, Bell AL. A possible role for superoxide production in the pathogenesis of contact dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1991;71:156-159.
127. Pelc AW, Marcinkiewicz J. What is a role of haeme oxygenase-1 in psoriasis? *Int J Exp Path*. 2007;88:95–102.
128. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2001;303:33–39.
129. Offidani AM, Feretti G, Taus M, Simonetti O, Dousset N, Valdiguie P, et al. Lipoprotein peroxidation in adult psoriatic patients. *Acta Derm Venereol*. 1994;186:38–40.
130. Das UN, Vijaykumar K, Madhavi N, et al. Psoriasis: current concepts and new approaches to therapy. *Med Hypotheses*. 1992;38:56-62.
131. Raynaud F, Brion DE, Gerbaud P. Oxidative modulation of cyclic AMP-dependent protein kinase in human fibroblasts: Possible role in psoriasis. *Free Radic Biol Med*. 1997;22:623-632.

132. Popov I, Lewin G. A deficient function of the antioxidative system of the organism as an aetiopathogenetic factor in psoriasis. *Med Hypotheses*. 1991;35:229-236.
133. Doğan P, Soyuer Ü, Tanrikulu G. Superoxide dismutase and myeloperoxidase activity in polymorphonuclear leukocytes, and serum ceruloplasmin and copper levels, in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1989;120:239–244.
134. Kokcam I, Nazıroğlu M. Antioxidants and lipid peroxidation status in blood of patients with psoriasis. *Clin Chim Acta*. 1999;289:23–31.
135. Wozniak A, Drewa G, Malinowska EK et al. Oxidant-antioxidant balance in patients with psoriasis. *Med Sci Monit*. 2007;13(1):CR30-33.
136. Emre S, Metin A, Dmirseren DD, Kılıç S, Işıkoğlu S, Erel O. The relationship between oxidative stress, smoking and clinical severity of psoriasis. *JEADV*. 2013;27:e370-375.
137. Kadam DP, Suryakar AN, Ankush RD, Kadam CY, Deshpande KH. Role of oxidative stress in various stage of psoriasis. *Ind J Clin Biochem*. 2010;25(4):388-392.
138. Gabr SA, Al-Ghadir AH. Role of cellular oxidative stress and cytochrome c in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2012;304:451-457.
139. Kaur S, Zilmer K, Leping V, Zilmer M. Serum methylglyoxal level and its association with oxidative stress and disease severity in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2013;305:489-494.
140. Usta M, Turan E, Aral H, Inal BB, Gurel MS, Guvenen G. Serum paraoxonase-1 activities and oxidative status in patients with plaque – type psoriasis with / without metabolic syndrome. *J Clin Lab Anal* 2011;25: 289–295.
141. Toker A, Kadı M, Yıldırım AK, Aksoy H, Akçay. Serum lipid profile paraoxonase and arylesterase activities in psoriasis. *Cell Biochem Funct* 2009;27:176–180.

142. Houshang N, Reza K, Masoud S, Ali E, Mansour R, Vaisi-Raygani A. Antioxidant status in patients with psoriasis. *Cell Biochem Funct.* 2014;32:268-273.

7. EKLER

EK-1.Psoriyazis Hasta Formu

PSORİYAZİS HASTA FORMU

Adı-soyadı		Yaş	
Telefon		Cinsiyet	
Dosya no		Medeni hali	
Tarih		Meslek	
Eğitim durumu		Doğum yeri	

Adres:

Şikâyeti:

Hikâyesi:

Özgeçmiş:

Soygeçmiş:

Alışkanlık-bağımlılıklar:

İlaç kullanım öyküsü:

Fizik muayene bulguları:

Dermatolojik muayene:

Tırnaklar:

Genital muayene:

Eklemler tutulumu:

PASI:

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

DERİ ve ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

PSORİYAZİSLİ HASTALARDA OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN
SEVİYELERİ

Dr. Okan KIZILYEL

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 13.08.2010

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 25.12.2014

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 25.12.2014

Jüri üyesi : Prof. Dr. Şevki ÖZDEMİR

Jüri üyesi : Prof. Dr. Önder TAN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Fuat ERDEM

Jüri üyesi : Prof. Dr. Muzaffer KELES

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Handan BİLEN

Prof. Dr. Şevki ÖZDEMİR

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

ARALIK-2014
ERZURUM