



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

DERMATOLOJİ KLİNİĞİ

PSORİASİS VULGARİS HASTALARINDA

SERUM NEOPTERİN DÜZEYİNİN HASTALIĞIN ŞİDDETİ VE

DAR BANT UVB TEDAVİSİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Funda KEMERİZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Müzeyyen GÖNÜL

ANKARA-2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi sürecinde bilgi ve tecrübeleri ile mesleki hayatıma kattıkları, tezimin her aşamasında yanımda olduğu ve yardımlarını esirgemediği için değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Müzeyyen Gönül'e,

Yine bu süreçte yetişmemdeki emeklerinden ötürü değerli hocalarım Dr. Fatma Eskiöglü'na ve Dr. Rüstem Şaşmaz'a,

Gerek desteklediği eğitim rotasyonları gerekse meslek hayatımda önemi olan dermatopatoloji alanında kazandırdıkları için hastanemiz eğitim koordinatörü ve Patoloji bölümü eğitim sorumlusu, başhekimimiz Prof. Dr. Murat Alper'e,

Asistanlık dönemimin en verimli süreçlerinden biri olan 2 aylık dönemde mesleki açıdan gelişmemdeki katkılarından ötürü öncelikle bu olanağı sağlayan, bu mesleği seçerken örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Meltem Önder'e ve Gazi Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalının bütün değerli hocalarına,

Bana gerek mesleki gerek manevi açıdan kattığı herşey için, her zaman yanımda olacağını bildiğim dostum Dr. Emine Müge Acar'a,

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Dr. Pelin Cengiz ve Dr. Nazan Emiroğlu'na,

Eğitim sürecimde büyük katkısı olan Türk Dermatoloji Derneği'ne ve derneğin gelişimine katkı sağlayan, asistanlık eğitimini önemseyen tüm değerli hocalarıma,

Yine bu süreçte yanımda olan ve birlikte çalışmaktan haz aldığım uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca iyi kötü her anımda yanımda olan, beni her açıdan destekleyen anneme, babama ve kız kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Funda Kemeriz

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLOLAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.PSORİASİS.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Etyoloji.....	4
A. Genetik faktörler.....	4
B. Tetikleyici faktörler.....	6
a. Fiziksel travma-Köbner fenomeni.....	6
b. Enfeksiyonlar.....	6
c. İlaçlar.....	7
d. Metabolik faktörler.....	7
e. Psikojenik faktörler.....	7
f. Güneş ışığı.....	8
g. Alkol ve sigara.....	8
h. Diyet.....	8

2.1.5. Patogenez.....	9
A- İmmün sistem aktivasyonu.....	9
B- Keratinosit aktivasyonu-hiperproliferasyonu.....	15
C- Vasküler endotelyal aktivasyon.....	15
2.1.6. Klinik.....	16
2.1.7. Tanı.....	19
2.1.8. Histopatoloji.....	19
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	20
2.1.10. Tedavi.....	22
2.2. NEOPTERİN.....	30
2.2.1. Genel bilgi.....	30
2.2.2. Klinik önemi.....	31
A- Neopterin ve enfeksiyöz hastalıklar.....	31
B- Neopterin ve otoimmün hastalıklar.....	31
C- Neopterin ve renal hastalıklar.....	31
D- Neopterin ve kardiyak hastalıklar.....	32
E- Neopterin ve malign hastalıklar.....	32
F- Neopterin ve deri hastalıkları	32
G- Neopterin ve diğer hastalıklar.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	48
6. KAYNAKLAR.....	52

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo-1	Psoriasis ile ilişkili genler ve bölgeleri
Tablo-2	Psoriasis immünopatogeneğinde rol oynayan medyatörler
Tablo-3	Psoriasis tipleri ve ayırıcı tanı
Tablo-4	UVB fototerapi uygulamasında tedavi skalası
Tablo-5	PAŞİ skorlaması
Tablo-6	Çalışmaya alınan psoriasisli hastaların bazı demografik özellikleri, PAŞİ skorları, tedavi öncesi ve sonrası neopterin düzeyleri
Tablo-7	Kontrol grubuna ait bilgi ve bulgular
Tablo-8	Psoriasisli hastalar ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı
Tablo-9	Kadın ve erkeklerin neopterin düzeyleri
Tablo-10	Hasta ve kontrol grubunun neopterin düzeyleri
Tablo-11	Şiddetli psoriasisli olan hastalar ile hafif-orta şiddetli psoriasisli olan hastaların neopterin düzeylerinin karşılaştırılması
Tablo-12	Tedavi öncesi ve sonrası neopterin düzeyleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil-1** ASH'ler ile T hücreleri yüzey molekülleri arasındaki moleküler etkileşim ve T hücre aktivasyonu
- Şekil-2** Psoriasis immünopatogenez modeli
- Şekil-3** Neopterin sentezi
- Şekil-4** Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı
- Şekil-5** Hasta ve kontrol grubuna ait neopterin düzeyleri
- Şekil-6** Hasta grubunun neopterin düzeylerinin dağılımı
- Şekil-7** PAŞİ ile neopterin düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren nokta saçılım grafiği
- Şekil-8** Neopterin ve PAŞİ arasında pozitif, doğrusal ilişki grafiği
- Şekil-9** PAŞİ skoru 10'un altında ve üzerinde olan hastaların neopterin düzeylerinin karşılaştırılması

KISALTMALAR VE SİMGELER

AİDS	: Akkiz immün yetmezlik sendromu
Ark	: Arkadaşları
ASH	: Antijen sunan hücreler
BH4	: Tetra hidro biyopterin
BKİ	: Bazal kitle indeksi
CRP	: C reaktif protein
dbUVB	: Dar bant ultraviyole B
ELİSA	: Enzim linked immünosorbent assay
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FDA	: Food and drug administration
gbUVB	: Geniş bant ultraviyole B
GTP	: Guanin tri fosfat
HBD	: Human beta defensin
12-HETE	: 12-Hidroksieikozatetraenoik asit
HİV	: Human immün yetmezlik virüsü
HLA	: Human lökosit antijeni
HPLC	: High performans likit kromatografi
İCAM	: İnterselüler kutanöz adezyon molekülü
İFN	: İnterferon
İg	: İmmünglobulin
İL	: İnterlökin
İŞP	: Isı şok proteini
KLA	: Kutanöz lökosit antijen
LFA	: Lökosit fonksiyon antijen
LT	: Lökotrien
MED	: Minimal eritem dozu

MHC	: Majör histokompabilite kompleks
MFD	: Minimal fototoksik doz
MOP	: Metoksipsoralen
NK	: Natural killer
PAŞİ	: Psoriasis alan şiddet indeksi
PG	: Prostaglandin
PSORS	: Psoriasis susceptibility
PUVA	: Psoralen+ultraviyole A
RIA	: Radyo immünoassay
s-AMP	: Siklik adenosin mono fosfat
s-GMP	: Siklik guanosin mono fosfat
T h hücreleri	: Yardımcı T hücreleri
TBR	: Toll benzeri reseptörler
TNF	: Tümör nekrozis faktör
T reg	: T regülatör hücreler
T sit	: T sitotoksik hücreler
UV	: Ultraviyole
VCAM	: Vasküler hücre adezyon molekülü
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
VIP	: Vazoaktif intestinal peptit

ÖZET

Psoriasis, etyolojisi tam bilinmeyen ancak immün mekanizmaların suçlandığı, epidermal proliferasyon ve inflamasyon artışı ile karakterize kronik bir deri hastalığıdır.

Psoriasis tedavisinde yan etki azlığı ve güvenilirliği açısından daha çok tercih edilen dbUVB, etkisini immün mekanizmalarla göstermektedir. Yapılan çalışmalarda hem T hücrelerin hem de ASH'lerin sayı ve aktivasyonunu azalttığı, Th1 tip sitokinleri baskıladığı gösterilmiştir.

Neopterin, hücrel immünitinin biyokimyasal belirteci olarak kabul edilen bir pteridin derivativesidir. Literatürde neopterin ile ilgili yapılan çalışmalarda özellikle otoimmün kökenli hastalıklarda, bu molekülün vücut sıvılarında arttığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda psoriasisli hastalar ile sağlıklı bireylerin serum neopterin düzeylerini karşılaştırmayı, serum neopterin düzeyinin PAŞİ skoru ile korele olup olmadığını, tedavi olarak dbUVB verdiğimiz hastalarda neopterin seviyesinin azalıp azalmayacağını değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamıza PAŞİ skorları 3 ile 30.2 arasında değişen 35 kronik plak tip psoriasisli hasta ve 30 sağlıklı birey dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun PAŞİ skorları hesaplandı. Hastaların serum neopterin düzeyleri dbUVB tedavisi öncesi ve tedaviyle PAŞİ 75'e ulaşıldığında değerlendirildi. Hasta grubu ile kontrol grubunun serum neopterin düzeyleri ve hasta grubunun tedavi öncesi ile tedavi sonrası neopterin düzeyleri karşılaştırıldı.

Psoriatik hastalarla sağlıklı bireylerin serum neopterin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.378$). Hastaların serum neopterin düzeyleri ile PAŞİ skorları arasında doğrusal, pozitif korelasyon saptandı ($p= 0.011$; $r= +0.423$). Hasta grubu şiddetli psoriasis (PAŞİ 10'un üzeri) ve hafif-orta şiddetli psoriasis (PAŞİ 10'un altı) olmak üzere 2 gruba ayrılarak serum neopterin düzeyleri karşılaştırıldığında, şiddetli psoriasise sahip hastaların serum neopterin düzeyleri anlamlı oranda yüksekti ($p<0.001$). Ayrıca psoriatik hastaların tedavi sonrası serum neopterin düzeylerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşme saptandı ($P=0.026$).

Çalışmamız, psoriasis hastalarında serum neopterin düzeyleri PAŞİ skoru ile birlikte arttığından, neopterin düzeyinin hastalığın objektif bir şiddet belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürdü. Ayrıca dbUVB tedavisi sonrası serum neopterin düzeylerinin düşmesi bu molekülün tedavi takibinde de kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: dbUVB, neopterin, psoriasis

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic skin disorder with unknown etiology thought to be caused by immune mechanisms, characterized by increased epidermal proliferation and inflammation.

Narrow band UVB which is preferred in the treatment of psoriasis because of its scarcity of side effects and its safety, exerts its effects through immune mechanisms. In previous studies, it has been shown to reduce the number and activation of both T cells and antigen presenting cells and to inhibit Th1 type of cytokines.

Neopterin is a pteridine derivative that is an accepted biochemical marker of cellular immunity. In studies about neopterin found in the literature, this molecule has been shown to increase in all body fluids in especially diseases of autoimmune origin.

In our study, we aimed to compare serum neopterin levels of psoriatic patients with those of healthy individuals, to assess a possible correlation between serum neopterin levels and PASI in psoriatic patients and to observe the changes in neopterin levels in patients treated with narrow band UVB.

35 chronic plaque type psoriatic patients with PASI scores ranging between 3 and 30.2 and 30 healthy individuals were included in our study. PASI scores of psoriatic patients were calculated before treatment. Serum neopterin levels of patients were measured before narrow band UVB therapy and when they reached PASI 75 after treatment. Serum neopterin levels of psoriatic patients and healthy group were compared and pretreatment serum neopterin levels were compared with posttreatment serum neopterin levels in patients.

No statistically significant difference was found between psoriatic patients and healthy individuals ($p = 0.378$). Linear, positive correlation was found between serum neopterin levels and PASI scores in patients ($p = 0.011$; $r = +0.423$). When the patients were divided into two groups as patients with severe (whose score of PASI above 10) and moderate to mild (whose score of PASI below 10) disease, serum neopterin levels of patients with severe disease were statistically significantly higher than other group ($p < 0.001$). Besides, it was found that serum neopterin levels of patients after treatment were statistically significantly decreased compared to pretreatment levels ($P = 0.026$).

Our study suggests that serum neopterin levels may be used as an objective severity marker of psoriatic patients due to the positive correlation between serum neopterin levels and PASI scores. Moreover, this molecule can be used for monitoring narrow band UVB therapy due to decreased levels of neopterin after treatment with narrow band UVB.

Keywords: narrow band UVB therapy, neopterin, psoriasis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis, etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, genetik yatkınlık zemininde çeşitli faktörlerin tetiklemesi ile ortaya çıkan immün aracılı, kronik bir hastalıktır. Sıklıkla diz, dirsek, sakral bölge, saçlı deri ve eklemlerin dış kısmına yerleşmekle birlikte vücudun her yerinde görülebilir. Derinin yanı sıra tırnak ve eklemleri de tutabilir (1). Tetikleyici faktörler tam bilinmemekle birlikte fiziksel travmalar, enfeksiyonlar, ilaçlar ve stres gibi birçok faktör sorumlu tutulmaktadır (1,2). Hastalığın patogenezinde anormal keratinosit proliferasyonu, dermisteki damarlarda genişleme ve kıvrımlanmada artış ile immün sistem aktivasyonu üzerinde durulmaktadır (3). Tanımlanmamış bir antijenik uyarana karşı T hücre otoreaktivitesinin arttığı ve deriye infiltre olan T hücrelerinden salınan İFN- γ , TNF- α , İL-1, İL-2, İL-6 ve İL-12 gibi proinflamatuvar sitokinlerin lezyonlarda yükseldiği saptanmıştır (4).

Psoriasisın şiddetini saptamada en çok kullanılan yöntem PAŞİ skorudur. PAŞİ skoru gözlemciden gözlemciye değişen; hatta aynı gözlemci için bile değişik zamanlarda farklılık gösteren sübjektif bir skaladır. Bu nedenle psoriasisli hastalarda, hastalık şiddeti ve tedavi yanıtını değerlendirmeyi sağlayan objektif bir belirtiye ihtiyaç vardır (5).

Neopterin, hücrel immünitenin nonspesifik biyokimyasal belirteci olan, 30 yılı aşkın süredir araştırılan düşük molekül ağırlıklı bir pteridin derivativesidir (6). Aktive Th1 hücrelerinden salınan İFN- γ 'nın artmasıyla monosit ve makrofajlar uyarılarak, hücre içi GTP'den GTP siklohidrolaz enzimi aracılığı ile neopterin sentezi artmaktadır. İFN- γ , neopterin sentezinin en potent indükleyicisidir. Ayrıca endotoksinler, lipopolisakkaritler, granülosit makrofaj kolonistimülan faktör, İL-2, İL-6 ve TNF- α da neopterin sentezini arttırabilmektedir (6-8). Neopterin seviyesi; serum, idrar, serebrospinal sıvı, sinoviyal sıvı, pankreatik sıvı, tükürük, asit sıvısı gibi pek çok vücut sıvısında; ELİSA, RİA, HPLC yöntemleri ile ölçülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda allograft reddi, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maligniteler, kalp ve karaciğer yetmezliği, koroner arter hastalıkları ve miyokard enfarktüsü gibi patolojilerde vücut sıvılarında bu molekülün seviyesinin arttığı görülmüştür (7,9). Ayrıca Behçet hastalığı, romatoid artrit, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematosus, otoimmün tiroidit gibi bazı otoimmün kökenli hastalıkların aktivasyon dönemlerinde de neopterin vücut sıvılarında arttığı saptanmıştır (7,9). Bu nedenle hücre aracılı immünite ile ilgili durumlarda serum ve idrar neopterin seviyesinin arttığı, bundan dolayı bazı hastalıkların tanısında ve prognozunun belirlenmesinde klinik değerinin olabileceği bildirilmektedir. Etyopatogenezinde hücrel immünitenin rol oynadığı, kronik bir dermatoz olan psoriasiste de pek çok çalışmada serum ve idrarda neopterin düzeyinin

arttığı görülmüş, bazı çalışmalarda bu artış PAŞİ ile korele bulunmuş, bazı çalışmalarda topikal ve sistemik tedavilerden sonra bu molekülün düzeyinin azaldığı saptanmıştır.

Fototerapi, çeşitli dermatozlarda UV ışınları kullanılarak yapılan tedavi biçimi olup, orta ve şiddetli psoriasiste tercih edilen önemli tedavi seçeneklerinden biridir. Fototerapi, antipsoriatik etkilerini çeşitli biyolojik mekanizmaları etkileyerek gösterir. UV'nin tedavideki etkinliğini sağlayan asıl mekanizma immün süpresyondur. Bunun yanında UV, keratinosit DNA'sı ile etkileşerek epidermal hücre proliferasyonunu azaltır ve aktive T hücrelerinin apoptozunu uyarır (10). Fototerapi antiinflamatuvar etkisini; ASH'lerin hem sayı hem de hareketliliğini azaltıp, hem dermal hem de epidermal aktive T hücrelerini inhibe ederek sağlar. Antianjiogenik etkileri de tedavide önemli bir yere sahiptir. Membran hasarı, sitoplazmik transkripsiyon faktörlerinin indüksiyonu, DNA hasarı, ürokanik asit izomerizasyonu ve intra-interselüler sinyal mekanizmalarındaki modifikasyonlar UV'nin diğer etkileridir. UV'nin tüm bu etkileri epidermis ve dermisteki sitokin paternlerinin Th2 aracılı yanıtı doğru kaymasına, Th1 grubu lenfositlerin İFN- γ salgılama kapasitesinin baskılanmasına neden olur. Günümüzde fototerapi; gbUVB (290-320nm), dbUVB (311-313nm), excimer lazer (308nm), UVA1 (340-400nm), PUVA ve fotoferez uygulamalarını kapsamaktadır. Psoriasiste dbUVB; daha az yan etkiye ve kümülatif doza neden olması, çocuk ve gebelerde uygulanabilmesi, iyi ve hızlı yanıt vermesi nedeniyle öncelikli olarak tercih edilir (10-12).

T hücre aracılı bir hastalık olan psoriasiste, neopterin düzeyinin dbUVB tedavisi ile değişip değişmediği daha önce araştırılmamıştır. Bu çalışmada psoriasisli hastalarda neopterin seviyesinin artıp artmadığı, PAŞİ ile korele olup olmadığı ve dbUVB tedavisi ile değişip değişmediğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSORİASİS

2.1.1. Tanım

Psoriasis; keskin sınırlı eritem ve skuamlı plaklarla karakterize, sık görülen, kronik remisyon ve relapslarla seyreden genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etyolojide rol oynadığı inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalık deriyi etkileyebildiği gibi tırnakları ve eklemleri de tutabilmektedir. Skuamların parlak sedefi renginden dolayı halk arasında *sedef hastalığı* olarak bilinmektedir (11).

2.1.2. Tarihçe

Psoriasis bilinen en eski deri hastalıklarından olup, ilk bilgiler antik çağa kadar uzanmaktadır. Psoriasisi tanımlamak için Hipokrates (M.Ö.416-372), Corpus Hippocraticum adlı eserinde "psora" ve "lepra" terimlerini kullanmıştır. Yunanca'da "psora" terimi kaşıntılı ve skuamlı deri hastalıkları için kullanılmaktadır. Celsus (MÖ 25-MS 45), psoriasis kliniğini ve "Autspitz fenomeni" olarak bilinen skuamların kazınması sonucu ortaya çıkan kanamayı tanımlamıştır (11). R. Willian (1757-1812) psoriasiform antiteleri, "diskoid lepra graecorum" ve "polisiklik confluent psora leprosa" olarak ikiye ayırmıştır (13). 1841 yılında Viyanalı bir dermatolog olan Ferdinand von Hebra (1816-1880) ise, lepra graecorum ve psora leprosa'nın iki ayrı hastalık değil, aynı hastalığın değişik klinik görünüşleri olduğunu göstermiş ve "psoriasis" ismini bu hastalığa veren ilk kişi olmuştur (1,14,15).

2.1.3. Epidemiyoloji

Tüm dünyada yaygın bir dermatoz olan psoriasisin insidansı coğrafik, etnik ve çevresel faktörlere göre değişmekte olup en sık beyaz ırkta; Eskimolar, Japonlar, zenciler ve kızıldereilerde ise daha az oranda görülmektedir (11). Hastalığın prevalansı % 0.1-11.8 arasında değişmektedir (1,16). Ülkemizde ise Kundakçı ve ark. yaptığı çalışmada sıklık % 1.3 oranında bulunmuştur (17).

Psoriasis kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür. Fakat genellikle kadınlarda daha erken yaşta başlar. Hastalık her yaşta görülebilir; ancak 10 yaşın altında görülmesi nadirdir. Hastalığın başlangıç yaşının bimodal dağılım gösterdiği bildirilmiştir. Erken pik dönemi 16-22 yaşları arasında olurken; geç pik dönemi 57-60 yaşlar arası olarak görülmektedir. %75 hastada 40 yaş öncesi, sıklıkla da 3. dekatta başlangıç izlenmektedir. Daha küçük olan ikinci pik ise 50-60 yaşlar arasında görülür (18). Psoriasisli hastalarda belli HLA tipleri ile başlangıç

yaşı ve klinik seyir arasında ilişki olduğu ileri sürülmüş ve buna göre iki alt tip tanımlanmıştır. Erken başlangıçlı tip olan *Tip 1 psoriasis*; hastalık 40 yaş öncesinde başlar, aile öyküsü ve HLA ilişkisi daha belirgindir. Geç başlangıçlı tip olan *Tip 2 psoriasis* ise; başlangıç yaşı 40 yaşından sonra olup HLA birlikteliği ve aile öyküsü daha zayıftır. Tip 1 psoriasis daha şiddetli seyretme eğilimindedir (11).

İklim koşullarından da etkilenen hastalık ekvatora yakın ülkelerde daha az görülürken, uzak ülkelerde daha fazla görülmektedir. Mevsimsel faktörlerinde etkin olduğu hastalıkta lezyonlar kış ve ilkbahar aylarında daha fazla ortaya çıkmaktadır (19).

2.1.4. Etyoloji

A- Genetik faktörler

Yapılan birçok epidemiyolojik ve HLA tiplendirme çalışmaları, psoriasisin oluşumunda genetik faktörlerin önemli rol oynadığını göstermektedir. Hastalığın monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden yaklaşık 3 kat daha fazla görülmesi, ikizlerde aile öyküsünün % 50 oranında pozitif olması, hastalığın seyri ve başlangıç yaşının ikizler arasında benzerlik göstermesi, ailede psoriasis olan olgularda başlangıç yaşının daha erken olması, psoriatik hastaların akrabalarında hastalık insidansının 4 kat daha fazla olması ve 100'ün üzerinde ailede 3 jenerasyon boyunca psoriasis bildirilmesi hastalığın genetik faktörlerden etkilendiğini destekleyen bulgulardandır (20,21). Ailesinde psoriasis öyküsü olmayan çocuklarda psoriasis bulunma sıklığı % 1-2 iken, anne veya babada psoriasis varsa bu oran % 10-20, ikisinde de varsa % 50'nin üzerine çıkmaktadır (22).

HLA sisteminin keşfi, psoriasisin genetik zemininin tanımlanmasına yardımcı olmuştur (18). HLA tipleri ile psoriasisin ilişkisi 30 yıldır bilinmektedir. HLA-CW6'nın psoriasisle birlikteliği %70 oranında olup, psoriasisle birlikte olan en sık HLA subtipi olarak saptanmıştır (23). En sık eksprese edilen haplotipler HLA-A*47, -B*37, -C*46, -B*57,-CW1, -CW6, -DR7, -DQ9'dur (1,24). Türk popülasyonunda yapılan bir araştırmada ise psoriasisle HLA-A*29, -CW3, -CW6, -DR7, -DR14, -DQ8 ve HLA-DQ9 tipleri ile birliktelik gösterilmiştir (25).

Gen düzeyindeki çalışmalarda ilk olarak kromozom 6p lokusunda yerleşen bir psoriasis geni bulunarak *PSORS 1* adı verilmiştir. Bunu takiben farklı lokalizasyonlardaki diğer psoriasis genleri tanımlanmıştır. Psoriasis ile ilgili genler ve bölgeleri Tablo-1'de gösterilmiştir (1,18,26).

Tablo-1: Psoriasis ile ilişkili genler ve bölgeleri

Gen lokusu	Kromozom
PSORS1	6p21.3
PSORS2	17q24-q35, 19p13
PSORS3	4q34
PSORS4	1q21,2p
PSORS5	3q21,4q13
PSORS6	19p
PSORS7	1p35-p34
PSORS8	16q12-q13
PSORS9	4q28-q31

Gen çalışmalarından alınan sonuçlar, psoriasisde bir ya da birkaç majör genin bulunduğu, başka yatkınlık genleri veya majör gen ekspresyonlarını değiştiren faktörler varlığında kliniğin farklı olduğu yönündedir (18,26).

Yapılan çalışmalarda başlangıç yaşıyla doku antijenleri arasında ilişki netleştirilerek, psoriasisin klinik bulguları aynı, fakat başlangıç yaşları, genetik özellikleri ve seyirleri farklı iki tipi tarif edilmiştir (17,20,26).

1. *Erken başlangıçlı tip (Tip 1):* Başlangıç yaşı 40'ın altındadır; HLA-CW6, -B57 ve -DR7 genel popülasyondan daha sık saptanır. Ailesel kalıtım vardır, sık tekrarlar ve şiddetli seyreder. Hastalıktan sorumlu olan genler 4q6p, 16q, 17q ve 20p kromozomları üzerinde yer alır. Erken başlangıçlı psoriasisli hastalarda, PSORS 1 adlı gen daha sık oranda saptanmıştır. PSORS 1 geni genç yaşta psoriasis gelişen hastalarda majör bir rol oynamaktadır (18,27-29).

2. *Geç başlangıçlı tip (Tip 2):* Başlangıç yaşı 40 ve üzeridir, HLA birlikteliği zayıftır. Ailesel kalıtım yoktur (1). Genellikle hafif seyreder (27).

B-Tetikleyici faktörler

Yapılan çalışmalar psoriasisde genetik yatkınlığı ortaya çıkarmakla birlikte hastalığın başlamasında, alevlenmesinde, kronikleşmesinde, seyrinin şiddetinde ve hatta tedavinin başarısızlığında bazı tetikleyici faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (30,31).

a. Fiziksel travma-Köbner fenomeni

Travma, psoriasisde en önemli tetikleyici faktördür. Dermatit, furonkül, herpes zoster, liken planus, lenfanjit, miliaria, fotosensitivite, pitriasis rosea ve vitiligo psoriasis provake eden endojen faktörler arasında yer alırken; abrazyonlar, akupunktur, kimyasal yanıklar, böcek ısırıkları, donma, laserasyon, radyasyon, basınç, sürtünme, kaşıma, traşlama, deri greftleri, yama testleri, cerrahi girişim, tatuaj ve aşılama ekzojen faktörler arasında yer almaktadır (1).

Sağlam deriye uygulanan travmayı takiben ortalama 7-14 gün içinde travmaya maruz kalan alanda yeni lezyonların oluşmasına "Köbner Fenomeni" veya "izomorfik yanıt" adı verilmektedir (32). Bu fenomenin 3 günde oluşabilmesinin yanında 2 yıl gibi uzun bir sürede oluşabildiği de bilinmektedir (11,33). Köbner fenomeninin oluşmasında epidermal hasar ve rejenerasyon önemli role sahiptir (13). Ancak, dermisin de zedelenmesi yanıtın şiddetini arttırabilir (11). Çeşitli iç ve dış faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan Köbner fenomeni psoriasis için tipik olmakla beraber psoriasisde özgü değildir (1,11).

b. Enfeksiyonlar

Bakteriyel enfeksiyonlar başta olmak üzere bir çok enfeksiyon psoriasis tetikleyip şiddetlendirebilir. A grubu β hemolitik streptokokların neden olduğu boğaz enfeksiyonu esnasında veya sonrasında guttat psoriasis lezyonları ortaya çıkabildiği gibi streptokokal enfeksiyon bazen püstüler veya plak tip psoriasis de alevlendirebilmektedir (14,32,34,35). Streptokokkal enfeksiyonların psoriasis nasıl tetikledikleri tam anlamıyla netlik kazanmasa da yapılan immünfloresan çalışmalara dayanılarak mikroorganizmanın süperantijen gibi etki ederek veya T hücre aktivasyonuna neden olarak hastalığı tetiklediği düşünülmektedir (36,37).

Yapılan çalışmalarda psoriatik hastalarda saptanan kutanöz *Candida albicans* enfeksiyonunun, hastaların deri lezyonlarında alevlenmeye neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca psoriasisli hastaların oral antifungal ilaçlarla, özellikle ketakonazolle tedavisi, saçlı deri lezyonlarında belirgin düzelmeye neden olmaktadır (38).

HİV enfeksiyonu, psoriasisli hastalarda hastalığı tetikleyen önemli enfeksiyonlardan biridir. Stabil plak psoriasis hastalarında ani oluşan eritroderma, püstüler psoriasis, akut erüptif psoriasis, palmoplantar keratoderma gibi akut komplikasyonlar altta yatan HİV enfeksiyonunu gösterebilir (1). Psoriatik hastalarda klinikteki bu kötüleşme HİV enfeksiyonundan kaynaklanan immünite bozukluklarına bağlanmaktadır (39). Psoriasisin; Th hücrelerini hedefleyen bir hastalık olan AİDS ile kötüleşebilmesi ve Th hücre fonksiyonunu inhibe eden siklosporinle büyük oranda iyileşebilmesi gerçeği, açıklanması gereken bir paradoks oluşturmaktadır (32).

c. İlaçlar

Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte bazı ilaçların psoriasis tetiklediği veya alevlendirdiği bilinmektedir (13,32). Bunlar arasında en önemlileri lityum tuzları, antimalaryaller, beta bloker ajanlar, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri, iyot, nistatin, antibiyotikler (doksisisiklin, tetrasiklin, penisilin, amoksisilin ve ampisilin), İFN'ler, İL'ler ve granülosit koloni stimulan faktörler, imikimod, simetidin ve gemfibrozildir (11,13,38). Sistemik kortikosteroidler, psoriasis hızla düzeltir; ancak tedavinin aniden kesilmesi, psoriasis lezyonlarının alevlenmesine, hatta püstüler forma dönmesine neden olabilir (11,14). Topikal kortikosteroidlerin kesilmesiyle bile püstüler psoriasis oluşumu rapor edilmiştir (1).

d. Metabolik faktörler

Hipokalseminin jeneralize püstüler psoriasis tetiklediği bilinmektedir. Vitamin D3 analogları psoriasisde iyileştirici etki göstermelerine rağmen, anormal vitamin D3 seviyelerinin psoriasisde neden olup olmadığı hala tartışmalıdır (1,32).

Gebelik hastalık seyrini değiştirebilmektedir. Yapılan bir çalışmada, 65 psoriasisli gebe kadın değerlendirilmiş ve %40'ında lezyonlarda iyileşme, %14'ünde ise kötüleşme saptanmıştır (40). Genel olarak psoriasis seyrinde gebelik döneminde düzelme, sonrasında ise kötüleşme oluyor denebilir (32). Bununla birlikte psoriasisin gebelerde hipertansiyon, düşük veya sezeryanla doğuma yol açtığı da gösterilmiştir (41).

e. Psikojenik faktörler

Hastalığın başlangıcında veya alevlenmelerde ruhsal travmaların önemli bir rol oynadığı, psoriatik olguların genellikle içine kapanık, duygusal gereksinimlerini yansıtamayan, kendine güvensiz ve sosyal ilişkilerde başarısız kişilik yapılarına sahip olduğu

bilinmekte, bu nedenle psoriasis psikosomatik hastalıklar içerisinde yer almaktadır (11). Akut stres psoriasisın ortaya çıkması veya alevlenmesiyle ilişkili bulunmuştur (42). Çocuklarda stresle alevlenme daha yüksek olup, bu oran %90 olarak bildirilmiştir (1). Stresin, substans P ve VIP gibi nöropeptitler aracılığı ile keratinositleri uyararak etkili olduğu bildirilmektedir (43).

f. Güneş ışığı

Genelde güneş ışığı faydalı olmakla birlikte hastaların çok az bir kısmında psoriasis güçlü güneş ışığı ile tetiklenebilmektedir (32). İsveç'te yapılan 2000 hastalık bir anket çalışmasında psoriasisın fotosensitivite prevalansının yaklaşık % 5.5 olduğu gösterilmiştir (32). Güncel bir çalışmada şiddetli fotosensitivitenin eşlik ettiği psoriasisın ağırlıklı olarak kadınlarda olduğu, bu birlikteliğin HLA-CW6 ile ilişkili olduğu ve aile öyküsü pozitif olanlarda UV'nin daha tetikleyici olduğu görülmüştür (44).

g. Alkol ve sigara

Alkol alımı, var olan psoriasisı sadece şiddetlendirmekle kalmayıp hastalığın seyrini ve tedaviye yanıtını da etkilemektedir (31,32,45). Bunu hücrel immüniteyi baskılama, lenfositlerin proliferasyonunu ve proinflamatuvar sitokinleri artırma yoluyla yapmaktadır (46). Yapılan geniş çaplı bir çalışmada psoriatik hastalar arasında alkolizm prevalansında bir artış saptanmıştır (31,45). Alkol alımına devam etmek; hem hastaların tedaviye uyumunu önlemekte, hem de tedaviye direnç nedeni olarak morbiditeye katkıda bulunmaktadır. Alkol almayı bırakmak ise, hastalığın remisyona girmesini sağlamaktadır (32,45).

Bazı veriler sigara içmenin psoriasis gelişiminde risk faktörü olduğu yönündedir. İngiltere'de ve Kuzey İtalya'da yapılan iki ayrı çalışmada psoriasisli sigaranın rolü olduğu doğrulanmış ve hastalığın şiddetini artırdığı ileri sürülmüştür (47,48). İskoçya'da 216 palmoplantar püstülozlu ve 626 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, sigara içenlerde içmeyenlere göre yüksek risk saptanmıştır (49).

h. Diyet

Psoriasisli yaşam şekli ve BKİ ile hastalığın şiddeti arasında ilişki olduğu bilinmektedir (50). Obez bireylerde hastalık daha şiddetli seyretmekte, kilo kaybının hastaların tedaviye verdiği yanıtta olumlu rolü olduğu görülmektedir (50). Ancak BKİ'nin artışı hastalığın oluşum mekanizmasında tetikleyici olarak görülmemektedir (51). Diyet alışkanlıkları da hastalığın prognozunu etkilemekte olup; diyetle alınan poliansatüre yağ

asitleri, gluten, alkol gibi maddelerin hastaların psoriatik lezyonlarında artışa yol açtığı görülmüştür.

2.1.5. Patogenez

Psoriasiste immünoopatogenezin temelini, antijenik bir uyarı ile aktive olan Langerhans hücrelerinin T hücrelerini uyarımı ve onların diferansiyasyonuna neden olmaları oluşturmaktadır. Aktive T hücreleri aracılığıyla salgılanan sitokinlerin etkisiyle keratinositlerde ve vasküler yapılarda proliferasyon artışı, inflamasyon ortaya çıkar (52). Ayrıca erken dönemde endotel hücrelerinin patogenezde rol oynayabileceğini destekleyen bulgular da vardır (46).

A- İmmün sistem aktivasyonu

Psoriasis etyopatogenezini aydınlatmaya yönelik yapılan pek çok çalışmada, patogenezde T hücreleri ve sitokinlerin majör rol oynadığı görülmüştür. T hücrelerinin psoriasis patogenezindeki önemini destekleyen bulgular şöyle özetlenebilir:

-Köbner fenomeni nedeniyle ya da spontan gelişen yeni lezyonlarda ilk görülen değişiklik T hücrelerinin deriye göçüdür.

-İFN- γ intradermal olarak enjekte edildiği bölgede lezyon oluşumuna yol açar.

-Spesifik T hücre süpresörleri psoriasis tedavisinde etkilidir.

-Psoriasis lezyonlarından izole edilen T hücre klonları keratinosit proliferasyonunu indükler.

-Lezyonlarda bulunan CD4⁺ T hücrelerinin keratinosit proliferasyonunu uyaran büyüme faktörlerini açığa çıkardığı saptanmıştır (53).

-Psoriasisli bir vericiden alınan kemik iliği, alıcıda psoriasis lezyonlarının oluşumuna neden olmaktadır.

-Psoriatik hastaların serumlarında T hücre aktivasyon molekülleri olan CD27 ve İL-2 reseptör düzeyleri yüksek bulunmuş ve hastalık aktivitesiyle korele oldukları gösterilmiştir (53,54).

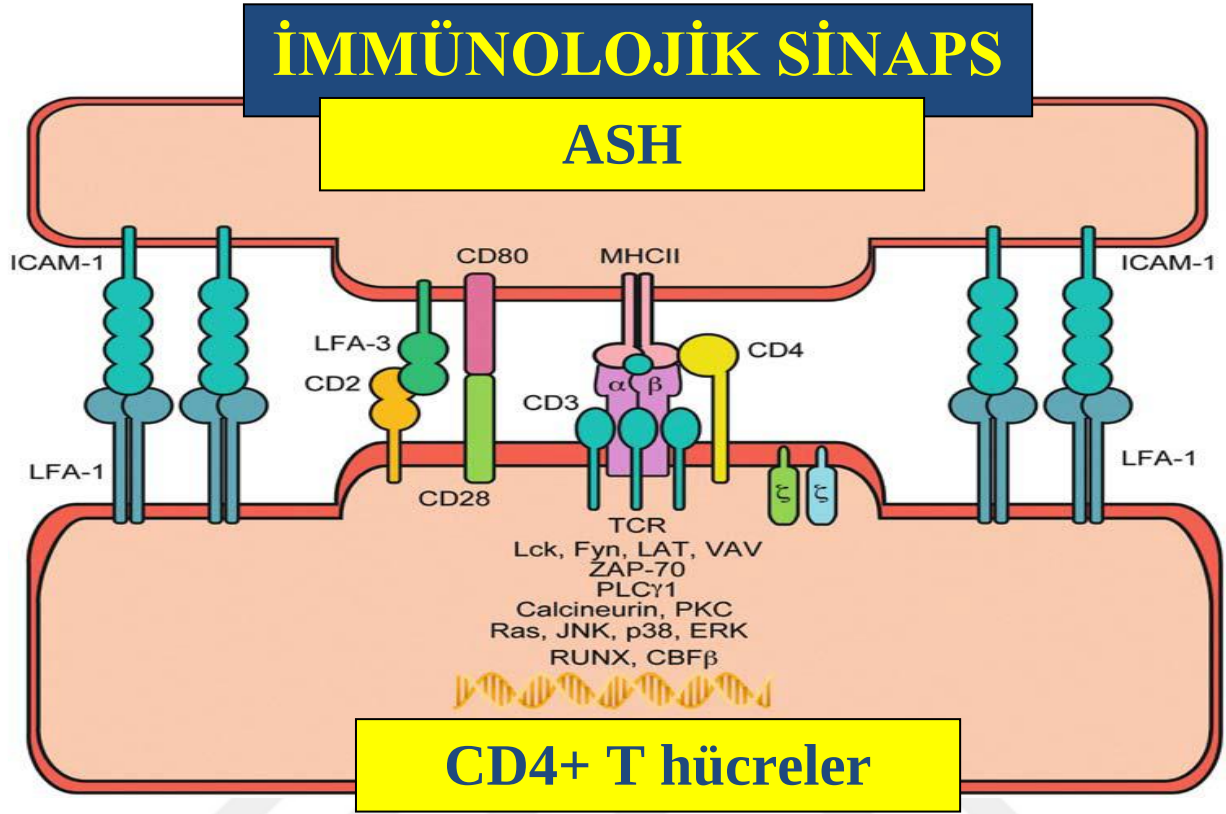
-İmmün yetmezlikli fareye, T hücrelerinin enjekte edilmesi sonrasında psoriatik deri lezyonlarının geliştiği görülmüştür (55).

T hücreleri; Normal şartlarda T hücrelerin çoğu; damar içinde ve lenf nodlarının derinlerinde bulunurlar ve naif T hücrelerini (CD45RA⁺) temsil ederler. Deride az sayıda olan T hücreleri, daha önceki immün aktivasyondan kalma bellek T hücreleri (CD45RO⁺) olup;

Th tipindeki hücreler dermiste, Tsit tipindekiler ise çoğunlukla epidermiste bulunurlar. Th hücreler *Th1* ve *Th2* tip sitokin üretme kapasitelerine göre iki ana grupta incelenebilir. *Th1 tip sitokinler* arasında İFN- γ , TNF- α ve İL-2 yer alırken; *Th2 tip sitokinler* arasında ise İL-4 ve İL-5 yer alır. Sağlıklı bireylerde Th1 ve Th2 tip sitokin üreten CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin yapımı denge halinde iken, psoriasisli hastalarda Th1 hücre cevabında artma söz konusudur (2,56,57).

İmmün cevabı Th1 yönüne kaydıran mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Yabancı antijenler deride bulunan dermal dendritik hücrelerle Langerhans hücreleri tarafından işlenir. Lenf nodlarına gelen ASH'ler, daha önceden antijen ile karşılaşmamış olan CD45RA+ naif T hücrelerine antijeni sunarak CD45RO+ bellek hücreleri haline dönüşmelerini sağlar. ASH'ler hem T hücrelerinin aktivasyonuna hem de T hücre reseptörlerinin uyarılmasına neden olmaktadır. Lenf nodlarında bulunan CD45RO+ bellek T hücreleri aktifleşir ve selektif olarak deriye göç etmelerini sağlayan deriye özgü reseptör olan KLA kazanırlar. KLA, dermisteki endotel hücrelerinde bulunan adezyon molekülleri E ve P selektine bağlanmayı sağlar. Bu bağlanma matür CD45RO+ T hücrelerinde LFA-1 ve çok geç antijen-4, endotel hücrelerinde ise İCAM ve VCAM ekspresyonuna neden olur ve bu moleküllerin etkileşimi sonrasında aktif T hücreleri postkapiller venüller yolu ile dermise göç ederler (1,2,13,45). Bu moleküler etkileşim şekil-1'de şematize edilmiştir (58). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise CD4+ T hücrelerinin İL-23 ile aktivasyonu sonrasında Th17'ye farklılaşarak, İL-17 üretiminin arttığı gözlenmiş olup bu modele göre dendritik hücre ve makrofaj gibi ASH'lerin uyarılması ile Th hücrelerinin Th1 hücreleri ve Th17 hücrelerine diferansiye olduğu gösterilmiştir (59,60). Th1 ve Th17 tip (İL-17, İL-22) sitokinler ve keratinositlerden salınan İL'ler, CD45RO+ bellek T hücrelerinin reaktivasyonuna ve proliferasyonuna yardımcı olur. Dermis veya epidermiste antijenle ikinci kez karşılaşan T hücreler aktive olarak sitokinleri salgılar (36,37,61-65). Ayrıca aktifleşerek deriye göç eden CD4+ T hücreleri Th1 sitokin sekresyonu yaparak CD8+ T hücrelerinin aktivasyonuna ve çoğalmasına neden olur. Bütün bu hücre ve sitokinlerin birbiriyle etkileşimi ile anjiogenez, vasküler ektazi, lezyona T hücre ve nötrofil göçü sonucunda psoriatik epidermal cevap oluşur (36,37,62,63,65).

Psoriasiste T hücre alt gruplarından biri de Treg olup bunlar arasında en iyi bilineni CD4+, CD25+ subtipidir (66). Treg'ler CD4+ ve CD8+ efektör T hücrelerinde aktivasyon ve proliferasyonu inhibe ederek etki gösterirler; psoriasiste kontrolsüz efektör hücrelerin çoğalması, bu hücrelerin fonksiyonlarındaki anormallik sonucu olduğu düşünülmektedir (67).



Şekil-1:ASH'ler ile T hücrelerinin yüzey molekülleri arasındaki moleküler etkileşim ve T hücre aktivasyonu

Dendritik hücreler: Psoriatik lezyonlarda bol miktarda dendritik hücre varlığı saptanmıştır. Bunlar Langerhans hücreleri, dermal dendrositler, plasmositoid ve miyeloid dendritik hücrelerdir. Dendritik hücreler; hem psoriasisteki antijeni alıp naif T lenfositlerine sunar, hem de salgıladığı sitokinler aracılığıyla T hücrelerinin hangi türe doğru polarize olacağını belirler. Bu nedenlerle dendritik hücreler, immün yanıtın gerçekleşmesinde ve polarizasyonunda önemli rol oynayan hücrelerdir (68).

Bir çok antijenik uyarana yanıt veren plazmositoid dendritik hücreler, psoriasisin patogeneğinde erken dönemde çok önemli rol oynayan proinflamatuvar bir sitokin olan İFN- γ 'yı diğer hücrelerden 1000 kat daha fazla üretmektedir. Psoriasis lezyonlarında plazmositoid dendritik hücrelerin sayıca arttığı ve İFN- γ yolağının aktive olduğu saptanmıştır (61,68). Psoriasis oluşumundaki çok önemli diğer bir dendritik hücre türü olan miyeloid dendritik

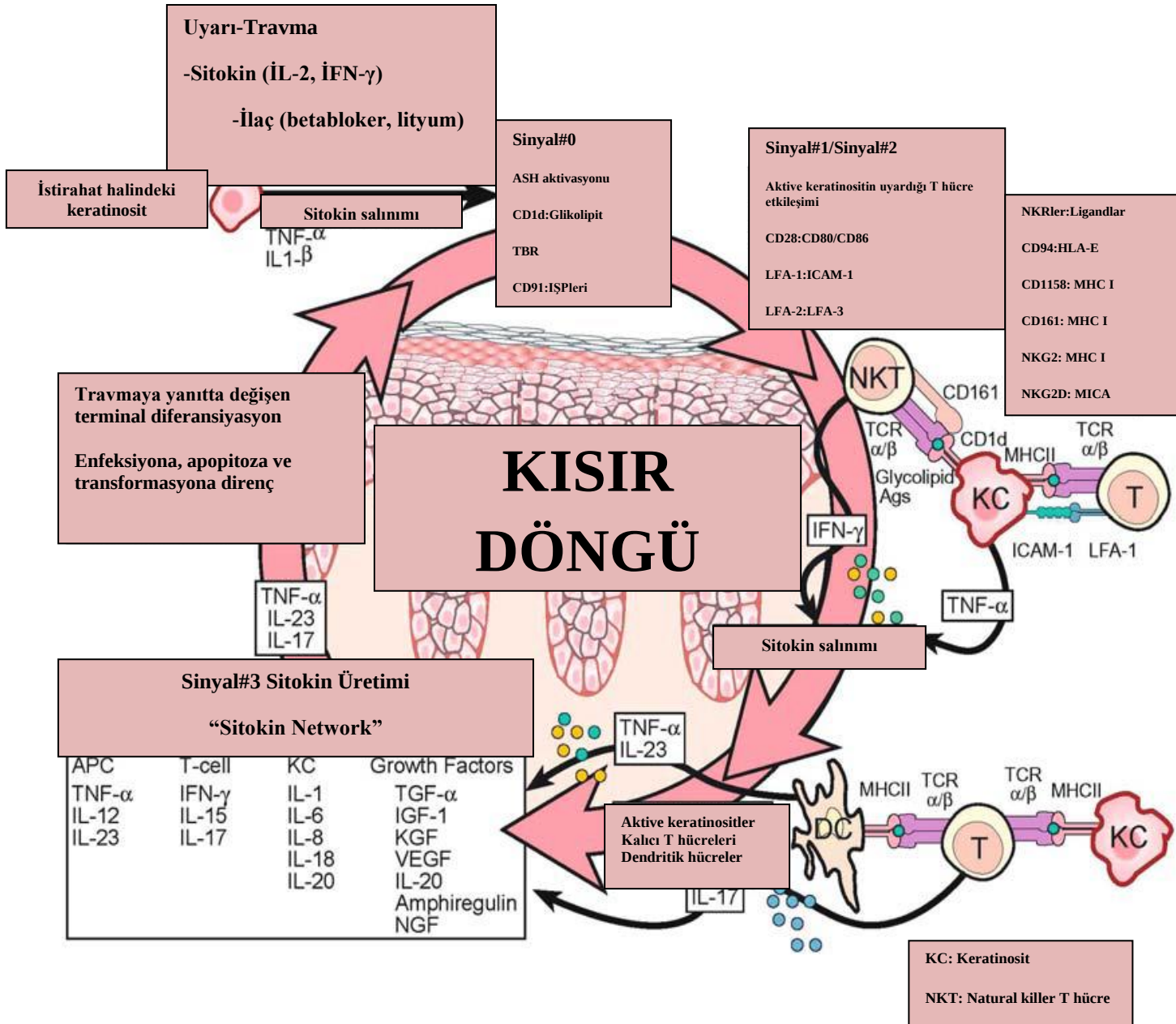
hücreler ise TNF- α üretmekte, naif Th hücrelerinin İL-12 etkisi ile Th1'e, İL-23 etkisi ile Th17'ye polarizasyonuna neden olmaktadır (61,69).

Nötrofiller: Psoriasis lezyonlarında stratum korneum altında nötrofil infiltrasyonu (Munro mikroapseleri) bulunmaktadır. Aktive keratinositlerden salınan İL-8, büyümeyi düzenleyen onkogen- α gibi kemokinler ve alternatif kompleman yolağının aktivasyon ürünleri (kompleman 5a) psoriasiste nötrofil aktivasyonuna ve göçüne neden olan önemli faktörlerdir (70-72). Psoriatic nötrofiller HLA-DR gibi aktivasyon belirteçleri eksprese etmekte ve T hücrelerine süperantijen sunabilmektedir. Ayrıca nötrofil elastazının keratinosit proliferasyonunu artırıcı etkisi bulunmaktadır. Nötrofiller salgıladıkları İL-1, İL-6, İL-8, TNF- α ve İFN- γ gibi inflamatuvar sitokinlerle psoriatic olaylar zincirine katkıda bulunmaktadır (61,73).

Monosit ve makrofajlar: Antijen sunma kapasitesine sahiptirler. Bu hücreler psoriasiste en erken infiltre olan hücreler arasındadır. Makrofaj infiltrasyonunun, epidermal sinyaller ve dendritik hücrelerden salınan sitokinler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Monosit ve makrofajlar İL-12 ve TNF- α üreterek psoriasis patogenezinde katkıda bulunmaktadır (61,72).

Mast hücreleri: Erken psoriasis lezyonlarında ilk görülen bulgulardan biri de mast hücre infiltrasyonudur. Psoriasisli hastaların lezyonel ve nonlezyonel derilerinde; triptaz (+) mast hücre sayısının arttığı, bu hücrelerin hiperaktif olduğu görülmüştür. Lezyonel derideki mast hücre sayısı nonlezyonel deriden daha fazladır (70). Mast hücreleri TNF- α , transforme edici büyüme faktörü- β ve İL-8 gibi sitokinler sentezleyebilmekte, VEGF gibi büyüme faktörleri salılabilmektedirler. Mast hücreleri salgıladıkları sitokinler ile inflamasyona katkıda bulunmakta ve keratinosit proliferasyonunun uyarılmasına neden olmaktadır (72). Bir çalışmada stres sırasında artan nörotensinin mast hücrelerinden VEGF salınımını artırarak psoriasis tetiklediği ileri sürülmüştür (74).

Şekil-2'de psoriasis immünopatogenezindeki sinyal yolları, sitokin trafiği ve hücre etkileşimleri şematize edilmiştir (58).



Şekil-2:Psoriasis immünopatogenez modeli

Tablo-2: Psoriasis immünoopatogenezinde rol oynayan medyatörler

TNF- α	İL-1, İL-6, granülosit makrofaj-koloni stimüle edici faktör, LT, PG-E2, E-selektin, ICAM-1, VCAM-1 düzeyinde artış oluşturur. Anjiogenezi ve keratinosit proliferasyonunu tetikler.
İFN- γ	T, B, NK hücreleri, makrofaj ve diğer hücre tiplerinin büyüme ve diferansiyasyonunu sağlar. İL-1, İL-6, İL-8, İL-12, İL-15, TNF- α düzeylerinde artış oluşturarak psoriasis patogenezinde etkilidir.
İL-1	Proinflamatuvar sitokindir. T hücrelerinden İL-2 ve İFN- γ ekspresyonunu uyarır. Nötrofil, makrofaj, monosit ve eozinofilleri de aktive ederek TNF- α , İL-6, İL-8 üretimini tetikler.
İL-2	T hücrelerinin kuvvetli uyarandır. NK, monosit ve makrofaj hücrelerinde proliferasyona neden olur.
İL-6	T hücrelerinin direkt olarak epidermise migrasyonundan sorumludur. Sitotoksik hücrelerin, aktive NK hücrelerinin, epidermal ve dermal hücrelerin büyüme ve diferansiyasyonunu sağlarlar. Köbner fenomeninde psoriatik deride artan İL-6'nın rol oynadığı düşünülmektedir.
İL-7	T hücrelerin büyüme ve diferansiyasyonunda önemli rol oynar.
İL-8	Nötrofil kemotaksisi ve degranülasyonu ile keratinosit aktivasyonu, anjiogeneze önemli rol oynar.
İL-12	T ve NK hücrelerinin proliferasyonunu ve aktivitesini etkileyerek İFN- γ ve TNF- α üretimini stimüle eder. T hücrelerinin Th1 yönüne dönüşümünü sağlar, anjiogenezi stimüle eder.
İL-15	Keratinositler üzerinde antiapoptotik etki gösterir. Anjiogenezi uyarak psoriasiste rol oynar.
İL-17	İL-6, İL-8, granülosit makrofaj-koloni stimüle edici faktör ve PG-E2'nin epitelyal, endotelial ve fibroblastik hücrelerden ekspresyonunu sağlarken fibroblastlardan da ICAM-1 ekspresyonunu indükler.
İL-18	İL-12 ile beraber NK, T hücreleri ve sitotoksik hücrelerden İFN- γ üretimini tetikler.
İL-20	Keratinositlerde hiperproliferasyon etkisinin yanında İL-6, TNF- α , keratinosit büyüme faktörünü etkileyerek psoriasiste rol alır.
İL-23	Th1 üzerinden İFN- γ proliferasyonunu artırır, Th hücrelerin Th17'ye dönüşümünü sağlar, ASH'ler üzerinden deimmünolojik yanıtta düzenleme yapar.

Psoriasis immünoopatogenezinde rol alan sitokinler ve etkileri Tablo-2'de özetlenmiştir (75).

B- Keratinosit aktivasyonu-hiperproliferasyonu

Psoriasisle tutulan bölgelerdeki derinin karakteristik özelliklerinden biri keratinosit proliferasyonunda artıştır (1). Proliferatif fazda olan hücre miktarı normalin iki katına çıkmıştır. Normal bir derideki germinatif tabakada hücrelerin %60-70'i büyüme fazındayken, psoriasisli deride germinatif hücrelerin %100'e yakını büyüme fazına geçmiştir. Epidermal hücre döngüsü yaklaşık olarak sekiz kat kısalmıştır. Normal epidermal siklus 310 saat iken, psoriasisli hastalarda siklus süresi 36 saate kadar düşmüştür (1,37,46). Psoriasisle epidermiste kök hücre oranının yüksek olması, bölünen hücrelerin hücre siklus sayılarının artması ve hücrelerin apoptoza normal deri keratinositlerine kıyasla daha dirençli olmalarının sonucunda lezyonel deride hiperplastik ve hiperkeratotik görünüm ortaya çıkmaktadır (1,76,77).

Önceleri epidermal proliferasyonun nedeni olarak keratinosit anormallikleri suçlansa da sonraki çalışmalarda pek çok sitokin, büyüme faktörü ve reseptörünün düzeyindeki değişiklikler gibi faktörlerin de proliferasyon oluşmasında katkısı olduğu gösterilmiştir (46). Psoriasis lezyonlarında, hücre proliferasyonunu ve lökosit adezyonunu uyarıcı etkisi olan s-GMP düzeyinin arttığı, inhibitör etki yapan s-AMP düzeyinin ise azaldığı saptanmıştır (46,77). Keratinosit proliferasyonunun artmasında; transforme edici büyüme faktörü, keratinosit büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 gibi büyüme faktörlerinin ve bu faktörlerin reseptörlerinin artmasının rol oynadığı düşünülmektedir. Çalışmalar epidermal proliferasyonun ve kutanöz inflamasyonun lezyonlu deriyle sınırlı olmadığını, lezyonsuz deride de inflamasyon olduğunu göstermiştir (1,2,46). Uyarılmış keratinositler İL-1, TNF- α , kompleman 5a, PG, LT gibi mediatörler sekrete ederek endotel hücrelerinde adezyon molekülleri ekspresyonunu uyarabilir, dolaşan lenfositlerin dokuya göçüne yol açarak inflamatuvar olayları başlatabilir ve devamına katkıda bulunabilirler.

Ayrıca lezyonlu derideki keratinositler bir takım fenotipik değişimler göstermektedirler. Stratum korneumda yer alan keratinositler anormal olup, çekirdeklerini kaybetmemişlerdir.

C- Vasküler endotelial aktivasyon

Psoriasisli hastalarda lezyonlu bölgelerde daha yoğun olmak üzere, hem lezyonlu hem de lezyonsuz deride kapillerlerde endotelial yarıklar gösterilmiştir. Psoriasisle üst dermal kapiller lupun vertikal uzantılarında anjiyogenez sonucu belirgin bir şekilde endotelial hücre proliferasyonu ve vasküler yatak genişlemeleri gözlenir (46). Ayrıca endotel hücrelerinde inflamatuvar hücrelerin adezyonunda rol oynayan İCAM-1 ve E selektin ekspresyonu olduğu

saptanmıştır. Güçlü bir mitojen olan VEGF'nin endotel hücrelerinde proliferasyona neden olduğu ve psoriasisde anjiyogenezin sürdürülmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Anjiyogenez ile kronik inflamasyonun birbirine bağımlı olduğu ve inflamasyonu kontrol edebilen ajanların anjiyogenezi de kontrol edebildiği bildirilmiştir (46,78).

Son yıllarda psoriasis patogenezinde çeşitli metabolik faktörlerin de rolü olduğu ileri sürülmüştür. Hücre proliferasyonunu artıran putresin, spermin ve spermidin gibi poliaminler lezyonlu deride artmış olarak saptanmıştır. Yine lezyonlarda araşidonik asitinde arttığı ve araşidonik asit metabolizmasının lipooksijenaz yoluna kayarak açığa çıkan PG-E2, 12-HETE ve LT-B4'ün inflamasyona neden olup psoriasis patogenezinde katkıda bulunduğu gösterilmiştir (79).

Son zamanlarda polimorfonükleer lökositler tarafından üretilen antimikrobiyal peptidlerin keratinositler tarafından da üretilebileceği gösterilmiştir. Bu peptitler β -defensinler ve katelisidinler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadırlar. Keratinositlerin HBD-1, HBD-2, HBD-3 ve katelisidin LL-37 yapabildikleri bildirilmektedir. Bu peptidler temelde antibakteriyel etkiye sahiptir. HBD-2, HBD-3 ve katelisidinlerin psoriatik deride arttığı gösterilmiştir. Bu defensinlerin dendritik hücreler ve T hücreleri için kemotaktik özelliğe sahip oldukları saptanmış ve immün yanıtı uyardıkları gösterilmiştir (46,80).

Psoriasis patogenezinde TBR'lerin de rol aldığı gösterilmiştir. TBR'ler; doğal immün sistemin önemli tanıma reseptörleridir. Bu reseptörler patojenlerin moleküler paternde tanınmasını sağlar. Bu reseptörlerin transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa-B yoluyla çeşitli inflamatuvar genleri aktive ettiği ve inflamasyona yol açtıkları gösterilmiştir. Son yıllarda TBR-1, TBR-2 ve TBR-5'in psoriasis keratinositlerinde ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (46,72,77).

IŞP'lerinin de psoriatik deride artmış olduğu gösterilmiştir. Bunlar antistres hücre içi proteinlerdir. Bunlar hücre içi ısı artışının yanısıra travma ve stres gibi durumlarda da oluşur ve normalde intraselüler lokalizasyondayken hücre dışına çıkarlar. TBR'leri tetikleyerek ve dendritik hücreleri uyarak immün yanıtı indüklerler. Psoriatik deride IŞP 27, 60, 70 ve bunların ligandları olan CD91 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (46,72,81).

2.1.6.Klinik

Psoriasis klinikte genellikle keskin sınırlı, eritemli, skuamlı plaklarla seyreder. Lezyonların boyutları değişebilir.

Psoriasisın çeşitli klinik alt tipleri vardır. Bunlar (14);

A- Psoriasis vulgaris

- B- İnvrs psoriasis
- C- Guttat psoriasis
- D- Püstüler psoriasis
- E- Eritrodermik psoriasis
- F- Tırnak psoriasis
- G- Saçlı deri psoriasis
- H- Palmoplantar psoriasis
- I- Psoriatik artrit

A. Psoriasis vulgaris: En sık görülen tiptir. Vakaların % 80-90'ını oluşturur. Sıklıkla diz ve dirseğin ekstansör yüzlerinde, saçlı deri, lumbosakral bölgede keskin sınırlı, eritemli, üzerinde gümüş rengi skuamalar bulunan papül ve plaklar ile karakterizedir. Diğer etkilenen alanlar kulaklar, glans penis, perianal bölge ve tekrarlayan travmalara uğrayan bölgelerdir (1,2,14). Tek ve küçük lezyonlar birleşerek harita benzeri sınır oluşturdıklarında “psoriasis jeografika”; lezyonlar laterale doğru genişleyip birçok plağın birleşmesiyle sirsine şekiller oluştursa “psoriasis girata”; merkezde kısmi iyileşme gösteren ve yuvarlak lezyonlarla sonuçlanırsa “anüler psoriasis” adını alır (1). “Rupioide psoriasis” kozalak benzeri, “ostraceous psoriasis” ise istiridye benzeri hiperkeratotik lezyondur.

B. İnvrs psoriasis: Aksilla, genital bölge, perine, intergluteal ve meme altı bölgesi gibi intertrijinöz alanlarda, kırmızı parlak ve genellikle skuamsız plaklar şeklindedir. Bu bölgelerin nemli oluşu ve sürtünme nedeni ile skuam çok azdır ya da hiç görülmez. Bazen fissürler gelişebilir (1,2,14).

C. Guttat psoriasis: Erken çocukluk çağında ve genç erişkinlerde daha sık görülür. A grubu β hemolitik streptokok enfeksiyonlarından ya da viral enfeksiyonlardan yaklaşık iki hafta sonra ortaya çıkar. Gövde ve ekstremitelerde 0.5-1.5 cm çapında küçük eritemli papül şeklinde başlar. Çoğunlukla 3-4 ay içinde kendini sınırlar (1,2,14). Bu tip HLA-CW6 ve PSORS 1 gen lokusu ile ilişkilendirilmiştir (1,82).

D. Püstüler psoriasis: Psoriasisın steril püstüllerle seyreden bir formudur. Hastalığı tetikleyen faktörler arasında gebelik, sistemik kortikosteroid tedavisinin ani kesilmesi, hipokalsemi ve enfeksiyonlar sayılabilir. Püstüler varyantlar şunlardır (14):

- Jeneralize püstüler psoriasis
- Von Zumbusch tipi

- Anüler püstüler psoriasis
- Ekzamatize püstüler psoriasis
- Lokalize püstüler psoriasis
- Palmopantar püstüloz
- Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuası

E.Eritrodermik psoriasis: Vücudun hemen hemen tümünün eritem ve skuamlarla kaplandığı formdur. Jeneralize psoriasisli hastaların % 2'sinde görülebilir. Psoriasis vulgarise göre skuam daha az iken, eritem ön plandadır. Psoriatik eritrodermi, birdenbire başlayabileceği gibi, dereceli olarak kronik plak psoriasisten de gelişebilir (1).Hipotermi, hipoalbuminemi, sıvı-elektrolit dengesizliği, anemi, enfeksiyon ve yüksek debili kalp yetmezliğine neden olabilir.

F. Tırnak psoriasis: Psoriatik tırnak bozukluğu psoriasis hastalarının yaklaşık % 30-50'sinde görülür. Nadiren deri lezyonu olmadan tek başına olabilir. Psoriasis hem tırnak yatağını, hem de tırnak matriksini etkileyebilmektedir. En sık tırnak bulgusu pitting (yüksük tırnak) şeklinde görülür. Diğer tırnak değişiklikleri onikoliz, yağ damlası belirtisi, paronişi, subungual hiperkeratoz, splinter hemoraji ve distrofidir. Bunların içinde yağ damlası belirtisi özellikle psoriasis için spesifik olarak kabul edilir (1).

Tırnak tutulumu, saçlı deri tutulumu ve psoriatik artrit ile daha yakından ilişkilidir (60). Psoriatik artritli hastalardaki tırnak tutulum sıklığı en az % 70'dir (1,2,14).

G. Saçlı deri psoriasis: Psoriasisın en sık tuttuğu alanlardan biri de saçlı deridir. Genellikle plaklar alında veya saçların bittiği çizgide sonlanır (2,14). Etyolojide *Pityriusporum ovale*'nin rolü net olmamakla birlikte antifungal tedavi etkili olabilmektedir (1,11).

H.Palmopantar psoriasis: El içi ve ayak tabanında eritemli, simetrik, keskin kenarlı, üzeri yapışık skuamlarla kaplı lezyonlarla karakterizedir. Sıklıkla ağrılı fissürler de eşlik eder (2).

İ.Psoriatik artrit: Seronegatif artritler grubunda kabul edilen psoriatik artrit, psoriasisli hastaların yaklaşık % 5-42'sinde meydana gelmektedir. Hastaların %20 kadarında eklem tutulumu deri tutulumundan önce başlayabilir. 5 klinik tipi mevcuttur:

- 1-Distal interfalangeal eklem tutulumu
- 2-Asimetrik oligoartiküler tutulum
- 3-Simetrik poliartiküler tutulum
- 4-Spondilitis ve sakroileitis
- 5-Arthritis mutilans

Asimetrik periferik oligoartrit tablosu en sık görülen tutulum şeklidir. Bu klinik tabloda; diz, ayak bileği gibi bir büyük eklemlerle birlikte birkaç interfalangeal eklem tutulumu ve ayak başparmağında veya diğer parmaklardan birinde daktilit bulunur. Distal ve proksimal interfalangeal eklemler sıkça tutulur. Sakroileit ve spondilit daha nadir bir tutulum şeklidir.

2.1.7. Tanı

Tanı dermatolojik muayene ve histopatolojik bulgularla konulur. Muayenede psoriatik plağın üzerindeki skuamalar mekanik olarak ucu küt bir aletle kazınırsa skuamalar kuru, beyaz lameller halinde dökülürler. Bu dökülme, düz bir yüzey üzerine damlayıp kurumuş bir mum damlasının kazınması sırasındaki beyazlaşma ve tabaka tabaka kalkmasına benzetilerek “mum lekesi fenomeni” olarak adlandırılmıştır. Kazıma işlemine birkaç saniye daha devam edilirse lezyondan yapışık nemli bir tabaka kaldırılabilir. Buna “son zar fenomeni” denir. Bu epidermin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psoriasis için patognomik bir bulgudur (33). Psoriatik plakta kazıma işlemi sürdürüldüğünde, parlak eritematöz yüzeyde noktavi kanama odakları gözlenir. Buna da “Auspitz fenomeni” denir. Auspitz fenomeni tanısal özelliğe sahiptir; ancak püstüller ya da invers psoriasiste bulunmaz (11).

Köbner fenomeni yaklaşık % 20 hastada saptanır. Spesifik olmayan bir travma sonrası lezyonsuz travma bölgesi ya da basınç yerlerinde 7-14 gün sonra psoriasis lezyonlarının gelişmesidir. Köbner fenomeni pozitifliği, hastalığın aktif döneminde olduğunu ve bu dönemde her türlü uyarana hastalıkta alevlenme şeklinde yanıt vereceğini işaret etmektedir.

Psoriasisın spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Ancak geniş lezyonlu hastalarda, epitelyal proliferasyonun hızlanmasına bağlı nükleik asit parçalanması arttığı için hiperürisemi ve hafif anemi saptanabilir. Yaygın psoriasis vulgaris ve jeneralize püstüller psoriasiste negatif nitrojen dengesi ve İg değişiklikleri (yüksek İg-A seviyesi ve immünkompleksler) gözlenebilir. ESH, CRP ve α -2 makroglobulin seviyesi yükselebilir (1).

2.1.8. Histopatoloji

Psoriasiste, histopatolojik özellikler lezyonların yaşına göre değişmektedir. Erken evre lezyonlardaki dermatopatolojik bulgular; dermiste hafif yüzeysel perivasküler hücre

infiltrasyonu, dermal papillalarda kapiller dilatasyon, konjesyon, ödem ve az sayıda eritrosit ekstrasvazasyonudur. Bunları takiben, epidermisin alt hücre katmanlarında fokal spongiyoz, lenfositik ve nötrofilik ekzositoz gelişir. Psoriasisın başlangıç lezyonlarında epidermal hiperplazi minimaldir, papillamatoz ve uzamışrete çıkıntıları da izlenmeyebilir. Hafif epidermal akantoz vardır.

İleri evre lezyonlarda ise dermal papillalarda dilate ve kıvrıntılı kapillerler, dermiste perivasküler lenfositik hücre infiltrasyonuna ek olarak epidermiste düzenli akantoz ve rete uçlarında uzama, epidermal hiperplazi, bazal hücrelerde mitoz artışı ve parakeratoz vardır. Stratum korneum içinde “Munro mikroapseleri” olarak adlandırılan nötrofilik birikimler oldukça tipiktir. Granüler tabaka incelmış, yer yer kaybolmuştur. Epidermiste spongiotik püstül içinde nötrofil birikimleri “Kogoj’un spongiyofom püstülleri” olarak adlandırılır.

Guttat psoriasiste akantoz daha az belirgindir. Papillalardan epidermise doğru nötrofil birikimi olur. Bu hücreler zaman zaman bazal membranı geçerek subkorneal olarak birikir ve subkorneal püstülleri oluştururlar.

Püstüler psoriasiste papillamatoz ve akantoz izlenmezken, nötrofilik dev spongiyofom mikroapseler görülmektedir. Püstüler ve guttat psoriasiste inflamatuvar bulgular daha belirgindir.

Eritrodermik psoriasiste ise lezyonlarda tipik olarak stratum korneum kaybolmuştur ve yüzeysel dermal kan damarlarında belirgin bir dilatasyon mevcuttur (1,13,14,83,84).

2.1.9. Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda lezyonun lokalizasyonu ve morfolojisi dikkate alınmalıdır.

Tablo-3: Psoriasis tipleri ve ayırıcı tanı

Kronik plak tip psoriasis	Seboreik dermatit, Liken simpleks kronikus, Nummuler ekzama, Pitriasis rubra pilaris, Mikozis fungoides, Subakut kutanöz lupus eritematosus, Parapsoriasis, Bowen hastalığı, Hipertrofik liken planus
Palmoplantar psoriasis	Ekzama Mikozis fungoides Sekonder sifiliz Dermatofitoz Akkiz keratodermalar
Eritrodermik psoriasis	Sezary sendromu Pitriasis rubra pilaris İlaç erüpsiyonu Diğer eritroderma nedenleri
Guttat psoriasis	Pitriasis likenoides kronika Seboreik dermatit Pitriasis rosea Sekonder sifiliz
İnvers psoriasis	Seboreik dermatit Kandidiyazis Bakteriyel intertrigo Tinea inkognito Meme dışı Paget hastalığı Kontak dermatit
Jeneralize püstüler psoriasis	Püstüler ilaç erüpsiyonu Subkorneal püstüler dermatoz Pemfigus foliaceus
Tırnak psoriasis	Onikomikoz Liken planus Ekzama tırnağı

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo-3'te özetlenmiştir (1,2,11,14).

2.1.10. Tedavi

Tedavi seçiminde hastanın yaşı, cinsiyeti, genel durumu, psoriasis yaygınlığı, süresi ve tipi, daha önce uygulanan tedaviler, sosyoekonomik ve psikolojik durum, eşlik eden hastalıklar göz önüne alınmalıdır. Tedavide temel amaç; DNA sentezini inhibe ederek mitozu baskılamak, epidermal yenilenme zamanını normale döndürmek ve antiinflamatuvar etki sağlamaktır. Tedavi yöntemleri topikal tedaviler, fototerapi, sistemik tedaviler, kombinasyon tedavileri ve biyolojik tedaviler olarak beş grupta incelenebilir (11).

A. Topikal tedavi

Psoriasis tedavisinin birinci basamağında topikal tedaviler yer almakta olup, monoterapi olarak kullanılacaksa hafif veya hafif-orta şiddetteki hastalara önerilmektedirler (85).

a. Kortikosteroidler: Her yaş grubu psoriasis hastalarında kortikosteroidler ilk tercih edilen tedavi ajanıdır. Etkilerini antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünsüpressif özellikleri ile gösterirler. Topikal steroidin potensi lezyonların yerleşim yeri ve kalınlığına göre seçilir. Palmoplantar psoriasisde yüksek potens topikal kortikosteroidler tercih edilir. Ancak uzun süreli kullanımlarda lokal yan etkiler, geniş vücut yüzeyinde kullanımda ise sistemik yan etkiler ortaya çıkabilir. Çocuklarda mümkün olduğunca, çok yüksek potensli ajanlardan kaçınılmalıdır veya katran, antralin, kalsipotriol ve topikal kalsinörin inhibitörleri gibi diğer alternatif tedavilerle dönüşümlü olarak kullanılmalıdır (86,87).

b. Kalsipotriol: Son yıllarda vitamin D3 analogları orta ve şiddetli kronik plak tip psoriasisde en çok kullanılan topikal ajanlardan biri haline gelmiştir. İn vitro çalışmalarda vitamin D3 analoglarının proliferasyonu azalttığı, keratinosit diferansiyasyonunu uyardığı ve güçlü bir immünmodülatör etkisinin olduğu ortaya konmuştur (88). Toplam deri yüzeyinin % 30-40'ından daha azının tutulduğu olgularda kullanılır. Topikal kortikosteroidler ile kombine kullanılabilmektedir (87). Topikal kortikosteroidler ile birlikte kullanıldıklarında ilaçların tek başına kullanımlarına göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (12,89). Kalsipotriol salisilik asit ile inaktive olduğundan beraber kullanılmamalıdır. UV absorbe edici özelliği olduğundan, UV tedavisi ile birlikte kullanılacaksa ışığa maruziyetten sonra kullanılmalıdır (1).

c. Antralin: Antimitotik etkili bir ajan olup, irritasyon ve boyanma yaptığı için kullanımı oldukça azalmıştır (87).

d. Katran: Antiproliferatif ve antipruritik etkileri vardır. Genelde kömür katranı kullanılır. En sık görülen yan etkisi folikülitir. Şampuan formunda % 5-20 konsantrasyonlarda saçlı deri psoriasisi için kullanılır (89).

e. Tazaroten: Keratinosit proliferasyonunu azaltıp diferansiyasyonunu düzenleyen topikal bir retinoiddir. İritasyon en önemli yan etkisidir. Vücut yüzeyinin % 10'undan azının tutulduğu vakalarda etkilidir (14,87). Topikal kortikosteroidlerle beraber kullanıldığında etkinliği artar (90).

f. Kalsinörin inhibitörleri: Takrolimus ve pimekrolimus nonsteroidal immünmodülatör makrolaktamlar olup, kalsinörin enzimini inhibe eder ve İL-2 üretimini baskılayarak T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu bloke ederler. Topikal steroidlerin uzun süreli kullanımında yan etkilerinin görüldüğü yüz, fleksural alanlar ve anogenital bölge gibi yerlerde psoriasis için etkili, güvenli ve iyi tolere edilebilen ilaçlardır (86,91).

h. Emolyentler: Hafif psoriasis vakaları sadece nemlendiriciler ile tedavi edilebilir. Nemlendiricilerin tedavi arası dönemlerde kullanılmaları kuruluğu engelleyerek relaps oluşumunu geciktirir (13). Üre içeren nemlendiriciler, stratum korneum tabakasını hidrate ederek deskuamasyonu hızlandırır (89).

B. Fototerapi/Fotokemoterapi

Topikal tedavilerin yetersiz olduğu olgularda ve vücudunun % 10'undan fazlası tutulan vakalarda tedavi için fototerapi önerilmekte olup, bunun için UVB ve UVA kullanılmaktadır.

a. UVB: UVB terapisi, 280-320 nm dalga boyunda gbUVB ve 311-313 nm dalga boyunda dbUVB'yi kapsar. Psoriasis hastalarında en sık tercih edilen, en etkili, biyolojik etkileri en fazla aydınlatılmış UV ışını dbUVB olduğundan günümüzde gbUVB terapisinin yerini dbUVB terapisi almıştır (11). UVB siklobutan pirimidin dimerleri şeklinde fotoürünler oluşturarak DNA yapısında hasarlanmaya neden olarak, ölüm reseptörlerinin uyarılması ve reaktif oksijen türleri oluşum yolu ile apoptoza neden olur. UVB'nin neden olduğu apoptoz keratinositlerle sınırlı olmayıp lenfosit ve makrofajlar dahil olmak üzere diğer hücre tiplerinde de gerçekleşmektedir (92). UVB;T hücrelerinin hem çoğalmasını hem de aktivasyonunu baskılar, ayrıca Langerhans hücrelerinin yapı ve fonksiyonlarını etkiler. UVB terapisi

uygulanırken başlangıç dozu MED ya da hastanın deri tipine göre belirlenir. MED'in % 70'i ile tedaviye başlanır. En çok haftada 2-3 kez uygulama tercih edilir. Doz artışı hastanın klinik yanıtı ve toleransına göre ayarlanır. Çeşitli protokollerde günlük % 10-20 artış önerilmektedir (93,94). Başka bir öneride haftada % 30-40 veya 0,01-0,05 J/cm²/gün artış yapılmasıdır (95). Tedaviye 1 hafta ara verilmesi durumunda son UVB dozunun % 20'si, 2 hafta ara verilmesi durumunda son UVB dozunun % 25-50'si azaltılmalıdır. Tedaviye 3 hafta ara veriliyorsa tedavi yeni başlıyormuş gibi işlem yapılmalıdır. Tablo-4'te UVB doz skalası gösterilmiştir (96).

Tablo-4: UVB fototerapi uygulamasında tedavi skalası

1.Adım	MED belirleme	24 saat sonra değerlendirme	
2.Adım	Tedaviye başlama	İlk tedavi dozu	%70 MED
3.Adım	Haftada 2-5 kez ile devam	Eritem yok	%5-20 artış
		Minimal eritem	%10 artış
		Sürekli asemptomatik eritem	Artış yok
		Ağrılı eritem +/- ödem veya bül oluşumu	Semptomlar gerileyene kadar tedaviye ara verilir.
4.Adım	Tedaviye yeniden başlama	Semptomlar geriledikten sonra	Son dozu %20-50 azaltarak başlanır, %5-10 artırarak devam edilir.

Çocuk ve gebelerde güvenli olması, psoralene bağlı yan etkilerin olmaması, tedavi sonunda gözün korunmasının gerekmemesi ve maliyetinin daha düşük olması gibi nedenlerle dbUVB, PUVA'dan daha avantajlıdır. Ayrıca tedavi için herhangi bir laboratuvar incelemesine gerek yoktur (97). Tedavi sırasında en sık görülen yan etki eritemdir; bunun yanı sıra plaklarda bül oluşumu, deride kuruluk, kaşıntı, herpes simpleks enfeksiyonunun reaktivasyonu da görülebilmektedir (98-100). Ayrıca dbUVB'nin konjunktivit ve keratit gibi potansiyel etkileri mevcut olduğundan, perioküler bölgede lezyon varlığı gibi çok özel durumlar dışında, tedavi sırasında gözlük takılması mutlaka sağlanmalıdır (99). Uzun dönem yan etkileri ise

fotoyaşlanma ve karsinogenezdır. Ancak kanserojen potansiyeli PUVA'ya göre daha düşüktür.

b. PUVA: 8-MOP gibi güçlü bir fotoduyarlandırıcının oral yolla alımından yaklaşık 2 saat sonra UVA veren kabinlerde uygulanır. Psoralen verildiğinde UVA, epidermal hücre DNA'sına sitotoksik etki gösterir, DNA replikasyonunu baskılayarak hücre çoğalmasını azaltır (11). Psoralen 0.6-0.8 mg/kg dozda oral veya topikal olarak uygulanır. Başlangıç dozu MFD'ye veya deri tipine göre belirlenir. MFD baz alındığında MFD'nin % 70'i ile tedaviye başlayıp, her seansta % 20'lik artışlar yapılmaktadır. Diğer yöntemdeise 1 j/cm² ile tedaviye başlanıp deri tipine göre 0.5-1.5 j/cm² artışlarla tedaviye devam edilir. PUVA'ya bağlı eritem, kaşıntı, fototoksik reaksiyonlar gibi erken yan etkiler ve kronik aktinik hasar, oküler hasar, immünolojik değişiklikler ve karsinogenez gibi geç yan etkiler görülebilir (11,97).

c. Banyo PUVA: 8-MOP veya 5-MOP gibi foto duyarlandırıcıların banyo suyuna katılmasıyla yapılır. UV'ye maruziyet konvansiyonel PUVA'dakinin dörtte biri kadardır ve melanom dışı deri kanseri gelişme riski azalır. Eritem daha az görülür ve tedaviden sonra gözlerin korunmasına ihtiyaç yoktur.

d. Balneofototerapi: Yapılan çalışmalarda, konsantre tuzlu su ve güneş ışığının psoriasis tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Günümüzde tuzlu su banyoları ve suni UVB ile tedavi bazı merkezlerde yapılmaktadır (1).

C. Sistemik tedavi

Orta ve şiddetli psoriasis olgularında, psoriatik artrit, eritrodermik ve püstüler psoriasisde sistemik tedaviler tercih edilir (11).

a. Metotreksat: Folik asit antagonistidir. Metotreksat, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini baskılar. Epidermiste antimitotik aktiviteye sahiptir. Ayrıca polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisini engeller (13,14). Özellikle psoriatik artrit, eritrodermik psoriasis, jeneralize püstüler psoriasis ve yaygın psoriasis vulgariste kullanılır (11). Metotreksatın önerilen dozu, haftada 10-25 mg'dır. Oral, intravenöz, subkutan veya intramuskuler şekilde uygulanabilir (1). Metotreksat böbreklerden atılmaktadır, böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Yan etkileri genellikle doza bağlıdır. Sıklıkla gözlenen toksisite belirtileri bulantı, kusma, ülseratif stomatit, sersemlik

hissidir. Bu yan etkiler ilacın intramuskuler ya da subkutan kullanımıyla veya folat desteği ile azaltılabilir. En önemli yan etkileri ise kemik iliği süpresyonuna bağlı pansitopeni, hepatotoksisite ve pulmoner fibrozistir. Karaciğer hasarı steatohepatotoksisite şeklinde olup AST değerinin 5-9 katına çıkması durumunda karaciğer biyopsisi yapılması önerilir. Karaciğer fonksiyon testleri normal olan, karaciğer hastalığı ve alkol tüketimi hikayesi bulunmayan hastalarda metotreksat kümülatif dozu 1.5 grama ulaşsa bile karaciğer biyopsisi gerekli değildir. Hatta karaciğer biyopsisi için kümülatif metotreksat dozunun 1-1.5 gramdan 3.5-4 grama çıkarılmasının daha uygun olduğunu gösteren yayınlar da vardır (101-103). Son zamanlarda, serum prokollagen 3'ün tedavi süresince her üç ayda bir ölçümünün karaciğer biyopsisine alternatif olabileceği belirtilmektedir (104). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve sülfonamidler, ilacın toksisitesini artırabilir (1). Bu yüzden hepatik toksisite, böbrek hasarı ve kemik iliği baskılanması açısından dikkatli olunmalıdır. Teratojenite ve lenfoma gelişimi gibi yan etkiler de görülebilir (14).

b. Siklosporin: İmmünsüpresif bir ilaç olup, etkisini T hücre aktivasyonunun erken fazında siklofiline bağlanarak kalsinörin inhibisyonuyla gösterir. Böylece transkripsiyon faktörleri ve nükleer faktör kappa B yolağı üzerinden T hücre aktivasyonunu baskılar; İL-2, İFN- γ düzeyini azaltır (105). Siklosporin özellikle şiddetli inflamatuvar ve eritrodermik psoriasiste yararlıdır. Oral solüsyon ve kapsül şeklinde formları mevcut olup; 2.5-5 mg/kg/gün dozlarında kullanılmaktadır. Klinik yanıt alındıktan sonra doz kademeli olarak düşürülebilir. Bölünmüş dozlarda kullanılması önerilir. En önemli ve en sık görülen yan etkisi nefrotoksisite ve hipertansiyon olup bu etki siklosporinin vazokonstriktif etkisinden kaynaklanmaktadır. Kısa süreli tedavilerde bu reverzibildir; ancak tedavi süresinin uzamasıyla kalıcı fibrozis nedeniyle renal yetmezliğe neden olmaktadır. Siklosporini kısa süreli kullanan hastalarda bildirilen diğer yan etkiler; tremor, baş ağrısı, parestezi ve/veya hiperestezi gibi nörolojik yan etkilerdir (1). Ayrıca serum kolesterol ve trigliseritlerinde yükselme, hipertrikoz, dişeti hiperplazisi, yorgunluk, bulantı, diyare ve immünsüpresyon oluşabilir. Özellikle fototerapi hikayesi olan hastalarda uzun dönem siklosporin kullanımı sonucunda deri kanseri oluşma riskinin arttığı belirtilmektedir ve bu nedenle iki tedavi yönteminin birlikte kullanılması önerilmemektedir (106).

c. Retinoidler: A vitamini türevidir ve psoriasis için genellikle ikinci jenerasyon sistemik retinoid olan asitretin kullanılır. Retinoidler keratinositlerin çoğalması üzerinde etkili olup, terminal diferansiyasyonu sağlar ve böylece psoriasiste görülen hiperproliferasyonu normale

getirir. Retinoidler nötrofil fonksiyonlarını inhibe ederek antiinflamatuvar etki de gösterirler. Asitretinin püstüler ve eritrodermik psoriasiste plak psoriasise göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (107). Monoterapide 10-50 mg/gün, fototerapi ile kombine tedavide ise 10-25 mg/gün dozda kullanılır. En sık görülen yan etki mukokutanöz yan etkiler olup, hiperlipidemi de sık görülmektedir. Literatürde asitretin tedavisi ile gelişen hiperlipidemiye bağlı fulminan pankreatit vaka raporları bulunmakta olup bunun yanısıra teratojenite, hepatotoksisite, depresyon, diffüz hiperostoz, psödotümör serebri, telojen effluvium, artralji ve miyalji görülebilen diğer yan etkilerdir (1,11). Ayrıca yüksek dozlarda (50 mg/gün) kullanımı bu yan etkilerin görülme riskini arttırmaktadır. Asitretin gebelik kategorisi X olup, gebede kullanımı kontrendikedir ve tedavi bitiminde, ilaç kesildikten 3 yıl sonraya kadar da gebe kalınmamalıdır (1).

Mikofenolat mofetil, hidroksiüre, 6-thioguanin, fumarik asit esterleri ve sülfasalazin psoriasis tedavisinde sınırlı ve az olarak kullanılmış ilaçlardır ve rutin kullanım için etkin olduklarını gösteren yeterli çalışma yoktur.

D. Kombinasyon tedavileri

Monoterapi etkisiz olduğunda veya toksisiteye yol açtığında birkaç ajan kombine olarak kullanılabilir. Kombine tedaviyle daha hızlı cevap alınıp yan etkiler azaltılabilir. Topikal kortikosteroidlerin PUVA ile kombinasyonu iyileşme süresini kısaltmaktadır (108). Deri kanserlerine eğilimin artması nedeni ile PUVA tedavisinde toplam kümülatif dozu azaltmak amacıyla sistemik retinoidler ve diğer tedaviler ile kombinasyon önerilmektedir. Retinoidlerin UVB veya PUVA ile kombinasyonu oldukça etkilidir. Bu kombinasyon, sinerjik etkiler oluşturmakta ve tedavi için gerekli fototerapi sayısını azaltırken kullanılan retinoid dozunu da azaltmaktadır (87,109).

Retinoidler, siklosporin de dahil olmak üzere diğer psoriasis tedavileri ile kombine kullanılabilirler (87). Metotreksat ve fototerapi kombinasyonu skuamöz hücreli karsinom riskini arttırdığı için rutinde tercih edilmez. Siklosporin ve fototerapi kombinasyonu tedavi açısından etkili bulunmuştur. Ancak bu tedavi kanser riskini artırması ve fototoksik reaksiyonlara yol açması nedeniyle kontrendikedir. Yeni biyolojik tedavi ajanları da hem dönüşümlü hem de kombinasyon tedavilerinde kullanılabilmektedir (109).

E. Biyolojik ajan tedavileri

Son yıllarda psoriasis patogeneğinde moleküler biyolojik yöntemlerle edinilen bilgiler sonucunda, çeşitli sitokinlere karşı etki gösteren ajanların kullanımı giderek artmakta ve daha popüler hale gelmektedir. Psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar arasında alefasept, etanersept, infliksimab, adalimumab ve ustekinumab yer almaktadır. Efalizumab oluşan yan etkiler nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır.

a. Alefasept: İnsan LFA-3/İg-G1 rekombinan füzyon proteinidir. Hafıza T hücrelerindeki CD2 reseptörüne bağlanıp, selektif olarak ASH fonksiyonlarını, T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu inhibe eder; hafıza T hücrelerinin selektif apoptozunu indükler. Kronik plak psoriasis için ilk FDA onayı alan biyolojik ajandır (110). İntramusküler enjeksiyon şeklinde 12 hafta boyunca 15 mg/hafta şeklinde uygulanır. Faz 3, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü ve çok merkezli bir çalışmada alefasept 10 mg ve 15 mg dozları 12 hafta sonunda karşılaştırılmış; PAŞİ 50 cevabı 10 mg uygulanan hastaların % 53'ünde, 15 mg uygulananların % 57'sinde gözlenmiş; PAŞİ 75 cevabı ise daha az oranda olup 10 mg grubunda % 28, 15 mg grubunda ise % 33 oranında saptanmıştır (111). Diğer biyolojik tedavilere göre daha yavaş cevap gelişir. Bununla birlikte en uzun remisyon (yaklaşık 7 ay) sağlayan ajandır. Alefasept iyi tolere edilen, güvenilir bir tedavi ajanıdır. Baş ağrısı, enjeksiyon yerinde reaksiyon ve lokal enfeksiyon gibi yan etkileri vardır. T lenfosit sayısında belirgin azalmaya sebep olabilir. Tedavi süresi boyunca CD4+T lenfosit düzeyi takibi yapılmalıdır (112).

b. Etanersept: Soluble TNF- α ve TNF- β 'yı bağlayan bir füzyon proteinidir. 2002'de psoriatik artrit için, 2004'te ise orta ve şiddetli plak psoriasis için FDA onayı almıştır (110). Subkutan olarak haftada 2 kez 25 veya 50 mg uygulanır. Klinik etkinlik kullanılan doza bağımlıdır. Çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada 12 hafta sonunda; haftada iki kez 25 mg alan grupta % 34, haftada iki kez 50 mg alan grupta % 49 PAŞİ75 cevabı saptanmıştır (113). En sık görülen yan etkiler; enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, öksürük, üst solunum yolu semptomları ve baş ağrısıdır. Bu reaksiyonlar genellikle tedavinin ilk aylarında ortaya çıkar ve hafif seyirlidir. Etanersept ile tedavi gören hastalarda plaseboya oranla enfeksiyon riski açısından belirgin farklılıklar gözlenmemiştir. Tedaviye bağlı düşük de olsa artmış tüberküloz görülme olasılığı bulunduğundan, tedavi öncesi tüberkülin deri testi yapılması önerilmektedir (114).

c. İnfliksimab: Hem dolaşımdaki hem de membrana bağlı TNF- α 'yı bağlayan, şimerik bir monoklonal antikordur. Orta ve şiddetli psoriasis tedavisi için 2006'da FDA onayı almıştır. Önerilen tedavi dozu 0., 2., 6. haftalarda ve daha sonra ise 8 haftada bir 5 mg/kg intravenöz infüzyon şeklindedir (110). Yapılan randomize, kontrollü bir çalışmada, siklosporine benzer şekilde infliksimaba hızlı ve yüksek oranda cevap olduğu, hastaların % 82'sinde PAŞİ 75'e 10. haftanın sonunda ulaşıldığı bildirilmektedir (109,115). Zaman içinde etkinlikte oluşan azalma infliksimaba karşı oluşan antikorlara bağlanmıştır (110,112). İnfüzyon reaksiyonu, bulantı, artralji ve halsizlik gibi yan etkiler görülebilir. Tedavi boyunca antinükleer antikor pozitifleşebilir ve sistemik lupus eritematosus benzeri semptomlar ortaya çıkabilir, ancak bu bulgular tedavinin kesilmesi ile geriler (116).

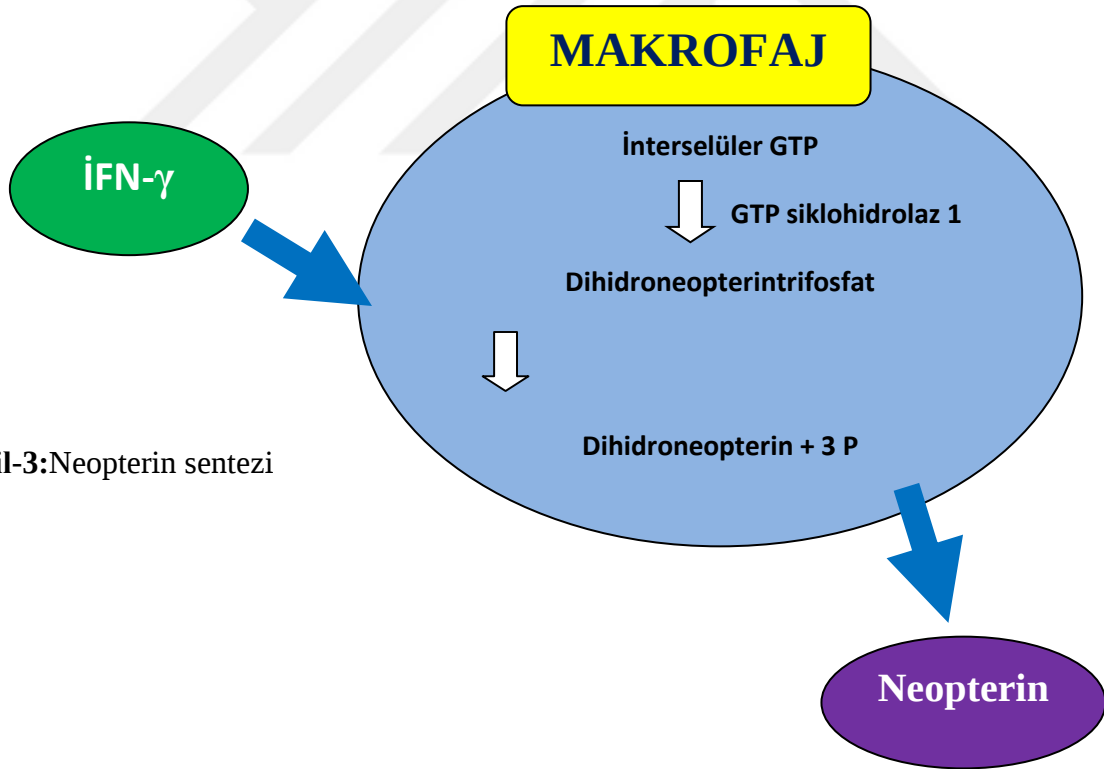
d. Adalimumab: Rekombinant insan monoklonal Ig-G1 antikorudur, yüksek affinite ve spesifite ile TNF- α 'ya bağlanır (110). TNF- α 'nın spesifik monoklonal antikorlar aracılığıyla nötralizasyonu psoriasisin hem deri hem de eklem bulgularını düzeltmektedir. PAŞİ skoru minimum 10 olan 147 hastadan oluşan faz 2 çalışmada, başlangıçta 80 mg sonrasında ise 2 haftada bir 40 mg tedavi alan (düşük doz grubu) hastalarda, 60 hafta sonra hastaların % 56'sında PAŞİ75'e, % 16'sında ise PAŞİ100'e ulaşılmış olup; 2 hafta ardarda 80 mg dozdan sonra 2 hafta aralarla 40 mg tedavi alan(yüksek doz grubu) hastalarda ise 60 hafta sonra hastaların % 26'sında PAŞİ100'e ulaşılmıştır (117). Sık görülen yan etkiler ağırlı enjeksiyon alanı reaksiyonları, baş ağrısı, nazofarenjit, rinit, bronşit, bulantı, dispepsi, üriner sistem enfeksiyonları, trigliserit artışıdır; nadiren alerjik reaksiyonlar, lökopeni, trombositopeni, lupus benzeri tablo görülebilmektedir (118).

e. Ustekinumab: İL-12 ve İL-23'ü hedef alan, tam insan monoklonal antikorudur. Psoriasis patogenezinde önemli rol oynayan Th1 ve Th17'nin etkisini engellemektedir. Yapılan çalışmalarda ustekinumab ile PAŞİ 75 cevabı 12 hafta sonunda; 45 mg ile % 67, 90 mg ile % 72; 26 hafta sonunda ise 45 mg ile % 68, 90 mg ile % 75 olarak bulunmuştur (119,120). Ustekinumab tedavisi sırasında görülen yan etkiler minimal ve geçici olup; en sık olarak üst solunum yolu enfeksiyonu görülmekte; nadiren enjeksiyon yeri reaksiyonları (% 1-5), nötralizan antikor gelişimi (% 5) gözlenmektedir (118). Çalışmalarda enfeksiyon riski plasebo ile benzer bildirilmiş olup, malignite görülme oranları diğer psoriasis popülasyonları ile benzer olduğu ileri sürülmüştür (118,120).

2.2 NEOPTERİN

2.2.1. Genel bilgi

Hopkins tarafından 1889 yılında lepidopteranın kanatlarındaki pigmentten izole edilmiştir. Başlangıçta böceklerde ve aşağı omurgalılarda pigment olarak tanımlanmıştır. Daha sonra birçok farklı pteridin saptanmıştır. Neopterin aromatik pteridinler grubundandır (121). Neopterin ve onun derivelere in vivo olarak GTP siklohidrolaz 1 aracılığıyla GTP'den sentezlenir. GTP, GTP siklohidrolaz 1 aracılığıyla 7,8 dihidroneopterin trifosfata dönüştürülür; bundan neopterin ve 5,6,7,8 BH4 sentez edilebilir (121,122). Monosit/makrofaj haricindeki yaklaşık bütün insan hücrelerinde GTP'den BH4 üretilir. Monosit/makrofajda 6-pirüvoiltetrahidropterin sentetaz eksikliğine bağlı olarak 7,8 dihidroneopterin trifosfatın hidrolizi ve oksidasyonu sonucu neopterin oluşur (121). İFN- γ , insan hücrelerinde neopterin sentezinde en potent stimulan ise de neopterin üretimi lipopolisakkaridler ve TNF- α ile de uyarılmaktadır (123). Neopterin, monosit/makrofaj aktivitesiyle ilişkili bir belirteç olup vücut sıvılarında bulunur. Neopterin başlıca böbreklerden değişikliğe uğramadan atılır. Şekil-3'te neopterin sentezi şematize edilmiştir.



Şekil-3: Neopterin sentezi

Neopterin konsantrasyonları, immün sistem aktivasyonu nedeniyle oluşan oksidatif stres seviyelerini yansıtır. Serum neopterin konsantrasyonunun üst sınırı olarak 10 nmol/L kabul edilir. Kan neopterin konsantrasyonları çocuklarda ve yaşlılarda daha yüksektir. Ancak cinsiyetle bir ilişki tespit edilememiştir (121).

Son çalışmalarda allograft redleri, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maligniteler, kalp ve böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsü gibi çeşitli klinik durumlarda vücut sıvılarında anormal neopterin konsantrasyonları olduğu gösterilmektedir. Artmış serum ve idrar neopterin düzeylerinin, hücre aracılı immünite ile ilgili durumlarda, tanı ve prognozun belirlenmesinde klinik önemi olabileceği belirtilmektedir (7).

2.2.2. Klinik önemi

Artmış neopterin konsantrasyonları özellikle hücresel immün yolağın medyatörleriyle uyarılmış monosit ve makrofajların aktivitesinin arttığı hastalıklarda izlenir. Vücut sıvılarında neopterin ölçümü hücresel immün yanıtın mevcut durumu hakkında hem bilgi sağlar hem de hastalığın seyrini anlamaya yardımcı olur. Neopterin salınımı T hücre proliferasyonunun maksimuma ulaşmasından 3 gün önce başlar ve spesifik antikorların oluşumundan 1 hafta öncesinde de salınımında artış izlenir. Bu yüzden neopterin bir erken dönem inflamasyon belirteci olarak klinik öneme sahiptir (121).

A- Neopterin ve enfeksiyöz hastalıklar

Neopterin seviyeleri bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlarda olduğukadar HIV, sitomegalovirüs, hepatit-B ve hepatit-C gibi virüslerin yol açtığı enfeksiyonlarda da yükselir (7). Pulmoner tüberkülozda neopterin konsantrasyonları serum ve idrarda artmış olarak tespit edilir ve hem hastalık aktivitesinin hem de tedaviye cevabın değerlendirilmesinde faydalı bir parametre olarak kullanılabilmektedir (124-126).

Serum neopterin konsantrasyonları malarya ve layşmanyazis gibi protozoal enfeksiyonlarda da artmıştır (127).

B- Neopterin ve otoimmün hastalıklar

Artmış serum ve/veya idrar neopterin seviyeleri romatoid artrit, Sjögren sendromu ve Graves hastalığında da izlenmiştir (7). Otoimmün hastalıklarda neopterin makrofaj infiltrasyonu olan alanlarda üretildiği düşünülmektedir (128).

C- Neopterin ve renal hastalıklar

Neopterin konsantrasyonlarının böbrek yetmezliği, diabetik nefropati, glomerülonefrit, hepatit-B virüs nefropatisi ve renal transplant reddinde de arttığı saptanmıştır (7). Glomerülonefritte serum ve idrar neopterin seviyeleri artmaktadır (129). Glomerülonefritte

idrar neopterin seviyesi kreatinin klirensiyle negatif korelasyon gösterirken, serum neopterin seviyesi kreatinin ve β 2- mikroglobulin ile pozitif korelasyon göstermektedir (130).

D- Neopterin ve kardiyak hastalıklar

İnsanlarda serum neopterin konsantrasyonları ile karotis ateroskleroza arasında bir korelasyon tespit edilmiştir (131). Neopterin seviyesi akut ve kronik koroner arter hastalığında da yükselmektedir. Arter duvarındaki makrofajların göçü ve aktivasyonu sonucunda aterom plak rüptürü olduğu ve neopterinin kana salındığı düşünülmektedir. Stabil koroner arter hastalığında aktive makrofaj sayısının az olmasına bağlı olarak neopterin az miktarda üretilmektedir (132). Miyokard enfaktüsünde neopterin seviyesinin artışıyla kreatin fosfokinaz, kreatin fosfokinaz-MB izoenzimi ve laktat dehidrogenaz arasında ilişki tespit edilememiştir (133).

E- Neopterin ve malign hastalıklar

Neopterin konsantrasyonları birçok malignitede artmış bulunmuş, tümör evresi ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (134). Akciğer, over, endometriyum, meme, tiroid bezi, pankreas ve kolon kanserlerinde, multipl miyelomda ve kaposi sarkomunda (HIV enfeksiyonu olmasa bile) serum ve/veya idrar neopterin seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir (7).

F- Neopterin ve deri hastalıkları

Psoriasis, liken planus, alopesi areata, atopik dermatit, ürtiker, mikozis fungoides, Sezary sendromu, Behçet hastalığı ve sistemik lupus eritematosus gibi deri hastalıklarında yapılan çalışmalarda da neopterin düzeyinin hastalığın aktivasyon dönemlerinde arttığı saptanmış, özellikle psoriasiste yapılan bir çalışmada topikal steroid-kömür katranı tedavisi sonrası serum düzeyinin, diğer bir çalışmada ise topikal ditranol-katran-fototerapi kombine tedavisi sonrası üriner neopterin düzeyinin belirgin oranda azaldığı gözlenmiştir (9,135-138). Siklosporin ve etanersept gibi sistemik tedavilerle de ilişkisine bakılmış, çoğunda hastaların serum ve/veya ürinerneopterin düzeyinin tedavi sonrası azaldığı gözlenmiş, bu yüzden bu molekülün tedavi takibinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (9).

G- Neopterin ve diğer hastalıklar

Perinatal inflamatuvar olaylara bağlı sitokin aktivasyonu nedeni ile yenidoğan neopterin düzeylerinde belirgin bir artış oluşabilmektedir. Gebelerde neopterin artışı intrauterin bir enfeksiyonla ve preeklampsi ile bağlantılıdır (139).

Ekstrapulmoner sarkoidoz veya solunum fonksiyon testleri bozulmuş sarkoidozlu hastalarda, serum neopterin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ancak serum neopterin ve TNF- α düzeyleri ile bronkoalveoler lavajdaki düzeyleri arasında bir bağlantı tespit edilememiştir. Bu da neopterin salınımının alveoler makrofajlardan değil periferik makrofajlardan olduğunu düşündürmektedir (140).

Psoriasisli hastalarda serum ve/veya idrar neopterin düzeyinin kontrol grubuna göre arttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olup, serum ve/veya idrar neopterin düzeyinin PAŞİ ile korele olup olmadığına ilişkin ise farklı sonuçlar bulunmaktadır (9,135-138). Literatürde psoriasisde kullanılan bazı tedavilerin neopterin seviyesine etkileri değerlendirilmiştir; ancak tek başına dbUVB'nin neopterin seviyesine etkisi daha önce çalışılmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Klinik ve Laboratuar Araştırmaları Etik Kurulu onayı alınarak Eylül 2013-Aralık 2013 tarihleri arasında Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, 18-65 yaş arası klinik ve histopatolojik olarak psoriasis vulgaris tanısı almış, tedavi olarak fototerapi endikasyonu konulan (PAŞİ skoru 10'un üzeri olan ya da 10'un altında olup topikal tedaviye yanıt vermeyen) 35 hasta ve 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yapıldı. 15 hasta çeşitli nedenlerle tedavi ve takiplere düzenli gelemediğinden tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma ancak 20 hastada yapılabildi. Çalışma tek merkezli, kontrollü ve prospektif olarak yürütüldü. Hasta grubu seçiminde aşağıdaki kriterlere dikkat edildi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri;

- Klinik ve histopatolojik olarak psoriasis vulgaris tanısı almış, fototerapi endikasyonu olan, çalışma hakkında bilgilendirilip onamı alınmış 18-65 yaş arası gönüllü hastalar,
- Ölçüm zamanında en az 1 aydır sistemik; en az 2 haftadır topikal tedavi almamış olmak,
- Aktif enfeksiyon ve inflamatuvar deri hastalığı öyküsü olmaması,
- Örnek alınmadan önce en az 12 saat açlık.

Çalışmaya dahil olmama kriterleri;

- 18 yaş altı olanlar ve 65 yaş üstü olanlar,
- Psoriatik artrit, palmoplantar ve püstüler psoriasis olanlar,
- Psoriasis için son 1 ay içinde sistemik; son 2 hafta içinde topikal tedavi alanlar,
- İmmünsüpresif hastalığı olanlar, immünsüpresif ilaç kullananlar,
- Sistemik inflamatuvar ya da romatizmal hastalığı olanlar (sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit...),
- Aktif enfeksiyonu olanlar (tüberküloz, idrar yolu enfeksiyonu, akciğer enfeksiyonu, deri enfeksiyonu...),
- Takiplere gelemeyecek olan hastalar.

Hastaların anamnezlerinde yaşları, cinsiyetleri, eşlik eden sistemik hastalıklar ve sürekli kullanılan ilaçlar sorgulandı. Kontrol grubunda ise yaş, cinsiyet, özgeçmiş ve soygeçmişler sorgulanarak çalışmaya dahil edildi.

Verilerin Toplanması

Tüm hastaların sistemik ve dermatolojik muayeneleri yapıldı. Klinik ve histopatolojik olarak tanı konmuş kronik plak tip psoriasisli hastalar çalışmaya dahil edilerek PAŞİ skoruna göre hastalık şiddeti belirlendi.

PAŞİ, psoriasisde etkilenen vücut yüzey alanının oranlanması ve psoriatik plakların eritem, deskuamasyon ve infiltrasyon derecesinin belirlenmesi esasına dayanır. Bu skorlama sisteminde 4 vücut bölgesi değerlendirilir ve her biri için yaklaşık bir vücut yüzey alanı oranı belirlenir.

Baş: % 10, Üst ekstremiteler: % 20, Gövde: % 30, Alt ekstremiteler: % 40.

PAŞİ skorunun hesaplanması Tablo 5’te şematize edilmiştir.

Tablo-5:PAŞİ skorlaması

Skor	0	1	2	3	4	5	6
Eritem	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok şiddetli	-	-
İnfiltrasyon	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok şiddetli	-	-
Deskuamasyon	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok şiddetli	-	-
Alan(%)	0	1-9	10-29	30-49	50-69	70-89	90-100

E: Eritem İ: İnfiltrasyon D: Deskuamasyon A: Alan

B: Baş ÜE: Üst ekstremiteler G: Gövde AE: Alt ekstremiteler

PAŞİ değeri şu şekilde hesaplandı:

$$PAŞİ : 0.1 \times (EB + İB + DB)AB + 0.2 \times (EÜE + İÜE + DÜE)AÜE + 0.3 \times (EG + İG + DG)AG + 0.4 \times (EAE + İAE + DAE)AAE.$$

Çalışmaya rutin hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam idrar analizi, ESH, CRP testleri yapılmış; klinik ve histopatolojik olarak tanı konmuş psoriasis vulgaris hastaları alındı. Tüm hastaların fototerapi öncesi ve tedaviyle PAŞİ 75 sağlandığında venöz kan örneklerinde serum neopterin düzeyi bakıldı.

Kontrol grubu kendisinde ve ailesinde psoriasis olmayan, yaş ve cinsiyeti uyumlu sağlıklı 30 bireyden oluşmaktaydı.

Yöntem

Çalışma kriterlerine uyan hastalardan ve kontrol grubundan sabah aç karnına oturur vaziyette venöz kan örnekleri alındı. Neopterin için alınan kan örnekleri oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri analiz yapılacak güne kadar çalışma süresince -80°C’de saklandı. Uygun koşullarda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına transferi yapılan dondurulmuş örnekler, analizden hemen önce çözülde ve burada çalışıldı. Tekrarlanan dondurma ve çözme işlemlerinden kaçınıldı.

Neopterin ölçümü

Neopterin ölçümleri DRG neopterin ELİSA enzim immünoassay kiti (Instruments GmbH, Germany) ile mikro elisa cihazında çalışıldı. Kitin normal değeri aralığı 0.3-3.0 ng/ml idi.

Çalışma hazırlığı:

Tüm standartlar, kontroller, serumlar, mikropak kuyucukları ve kitler kullanmaya başlamadan önce oda ısısına getirildi.

Test çalışması:

- 1- Mikropak kuyucukları içine, 25’er µL standart, serum kontrol ve hasta örneklerinden konuldu. 25 µL “0” ng/mL’lik standarttan NSB kuyucuğı hazırlanıp, 100 µL *neopterin enzim dilüent* konuldu.
- 2- Ardından NSB harici tüm kuyucuklara, 100 µL test prosedürüne göre hazırlanan dilüe edilmiş *enzim konjugat* eklendi.
- 3- Mikropak parafilmle kapatılıp, oda ısısında 2 saat horizontal karıştırıcıda 200 rpm hızında çevrildi.
- 4- Daha sonra bütün kuyucuklar boşaltılıp, aspire edildi.
- 5- Tüm kuyucuklar 300’er µl dilüe *yıkama tamponu* ile üç kez yıkanıp, aspire edildi.
- 6- Kuyucuklara 100 µL *renk substrat* eklenip, 30 dakika yatay karıştırıcıda inkübe edildi.
- 7- Tüm kuyucuklara 100 µL *durdurucu solüsyon* ilave edildi.
- 8- 450 nm’de absorbanslar okunarak sonuçlar hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel değeriendirilmesi için “SPSS 16.0 for Windows” paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değeriendirilirken tanımlayıcı istatistiksel ölçüler olarak ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. Niceliksel verilerin normal dağılımlı olup olmadığını anlamak amacıyla, Shapiro-Wilk testi ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen niceliksel parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanılarak değeriendirme yapıldı. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası neopterin düzeyleri arasındaki fark değeriendirilirken iki eş arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo-6: Çalışmaya alınan psoriasisli hastaların bazı demografik özellikleri, PAŞİ skorları, tedavi öncesi ve sonrası neopterin düzeyleri

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	PAŞİ	Tedavi öncesi serum neopterin düzeyi (ng/ml)	Tedavi sonrası serum neopterin düzeyi (ng/ml)
1	56	K	10.2	1.51	-
2	20	K	3.0	0.99	0.96
3	21	K	10.1	4.36	1.50
4	29	K	9.6	0.80	-
5	21	K	9.8	1.32	-
6	50	E	30.2	1.12	0.84
7	23	E	6.3	1.25	-
8	49	K	10.3	2.31	1.60
9	27	K	10.0	1.40	0.92
10	37	K	3.2	1.34	1.31
11	51	K	9.9	1.15	-
12	39	K	6.8	1.10	-
13	44	E	9.8	1.22	-
14	35	E	11.6	1.77	1.47
15	42	K	13.2	2.58	-
16	65	K	8.4	1.02	-
17	43	E	9.9	1.27	-
18	50	E	12.7	1.40	1.22
19	22	K	13.1	1.49	1.43
20	43	E	12.5	1.39	-
21	25	E	3.9	1.63	0.86
22	63	E	13.3	1.30	1.16
23	40	K	5.6	1.38	1.32
24	53	K	7.8	1.13	1.10
25	22	K	7.3	1.16	-
26	28	K	14.2	1.44	1.10
27	30	E	8.5	1.13	-
28	39	E	13.1	1.23	1.21
29	29	K	7.8	1.28	-
30	44	K	11.0	8.26	-
31	27	K	7.8	1.05	0.89
32	47	K	10.1	1.46	1.23
33	42	K	9.8	0.96	0.85
34	39	E	9.8	1.21	1.61
35	49	K	6.8	1.36	1.35

Tablo-6’da çalışmaya alınan psoriasisli hastaların yaş, cinsiyet, PAŞİ skoru gibi bazı demografik özellikleri ile neopterin değerleri yer almaktadır. Kontrol grubuna ait demografik özellik ve bulgular Tablo-7’de gösterilmiştir.

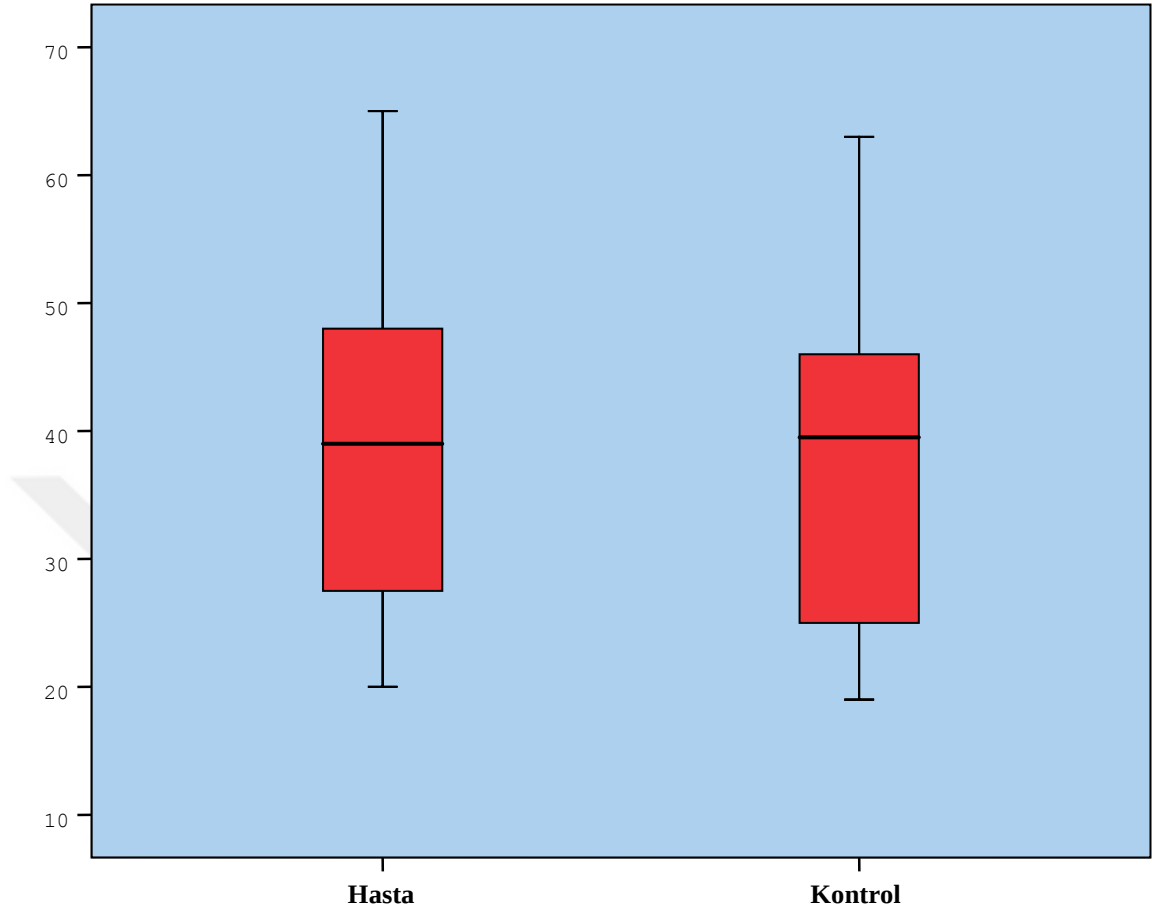
Tablo-7: Kontrol grubuna ait bilgi ve bulgular

Kontrol no	Yaş	Cinsiyet	Serum neopterin düzeyi (ng/ml)
1	26	K	0.75
2	22	K	1.06
3	25	E	1.40
4	19	K	0.81
5	24	E	1.03
6	27	K	1.26
7	25	K	1.41
8	49	K	1.06
9	32	E	1.13
10	21	K	0.68
11	22	K	1.43
12	50	K	1.52
13	39	K	1.08
14	46	K	1.56
15	51	K	1.16
16	29	K	1.44
17	41	K	1.60
18	35	E	1.87
19	46	E	1.06
20	40	E	1.29
21	40	E	1.17
22	42	K	1.55
23	63	K	2.10
24	41	E	1.30
25	63	E	1.40
26	20	E	0.92
27	21	K	1.26
28	41	E	1.12
29	51	K	1.90
30	51	K	1.23

Çalışmaya alınan 35 psoriasisli hastanın 23’ü (% 65.7) kadın, 12’si (% 34.3) erkekti. Hastaların yaşları 20-65 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 38.40 ± 12.39 ’du. 30 kişiden oluşan kontrol grubunun 19’u (% 63.3) kadın, 11’i (% 36.7) erkekti. Kontrol olgularının yaşları 19-63 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 36.73 ± 12.93 olarak bulundu.

Psoriasisli olgular ile kontrol grubunun yaş ortalamalarının Kolmogorov-Smirnov testine göre normal dağılımlı olduğu saptandı ($p=0.625$) (şekil-4).

Şekil-4: Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı



Psoriasisli olgular ile kontrol grubunun yaş ortalamaları açısından Ki-Kare testine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.625$) (Şekil-4).

Tablo-8’de psoriasisli hastalar ile kontrol grubunun cinsiyete göre dağılım yüzdesi görülmektedir.

Tablo-8: Psoriasisli hastalar ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Hasta	Kontrol
Kadın n %	23 65.7	19 63.3
Erkek n %	12 34.3	11 36.7
Toplam n %	35 100	30 100

Psoriasisli hastalar ve kontrol grubu arasında Ki-Kare testine göre cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.841$).

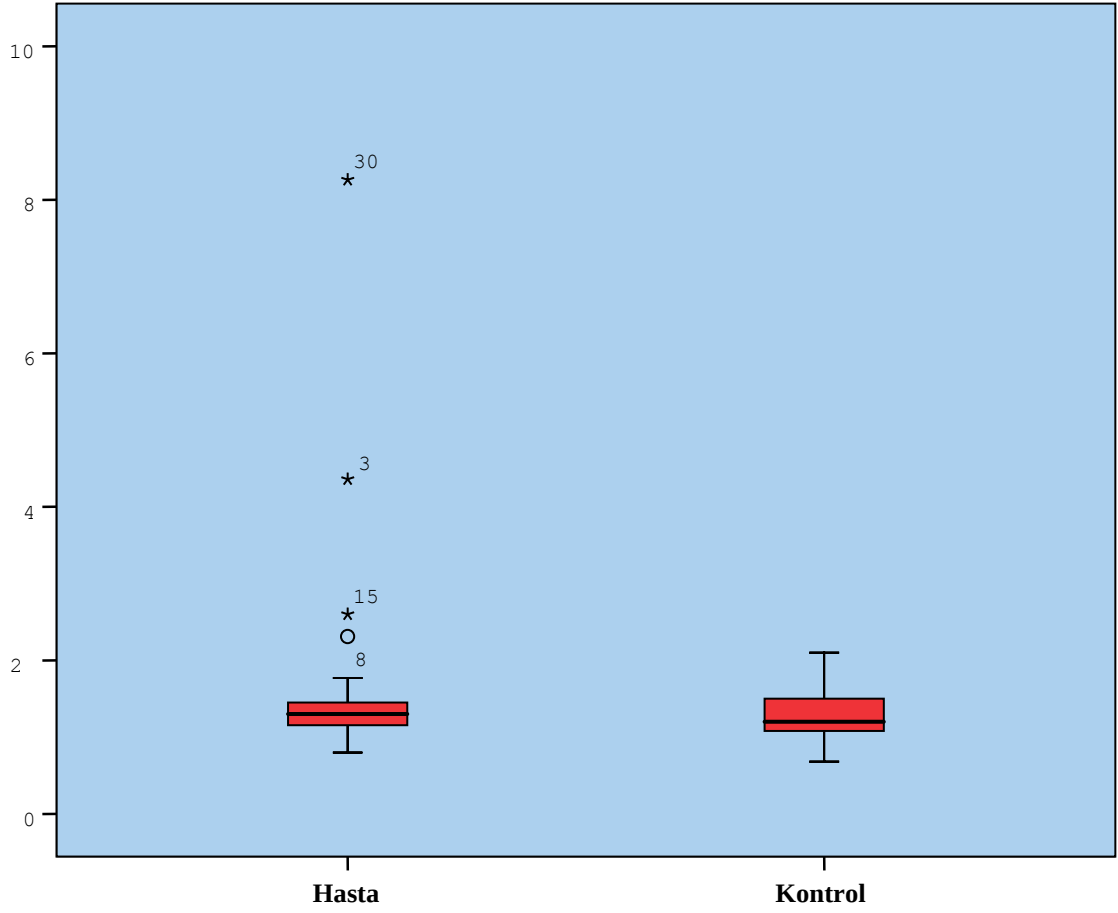
Tedavi öncesinde psoriasisli hasta grubunda neopterin düzeyleri cinsiyete göre değerlendirildi. Cinsiyetler arasında neopterin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0.835$) (Mann Whitney U test) (Tablo-9).

Tablo-9: Kadın ve erkeklerin neopterin düzeyleri

	N	Ortalama neopterin ng/ml	En düşük	En yüksek	
Kadın	23	1.78 ± 1.59	0.80	8.26	P=0.835
Erkek	12	1.32 ± 0.19	1.12	1.77	
Toplam	35	1.62 ± 1.30	0.80	8.26	

Psoriasisli olguların tedavi öncesi neopterin düzeyleri sağlıklı kontrollerin neopterin düzeyleri ile karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grupları arasında neopterin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.378$) (Mann Whitney U test) (Tablo-10) (Şekil-5).

Şekil-5: Hasta ve kontrol grubuna ait neopterin düzeyleri



Şekilde *, o işaretleri ile hasta grubundaki uç değerler gösterilmektedir.

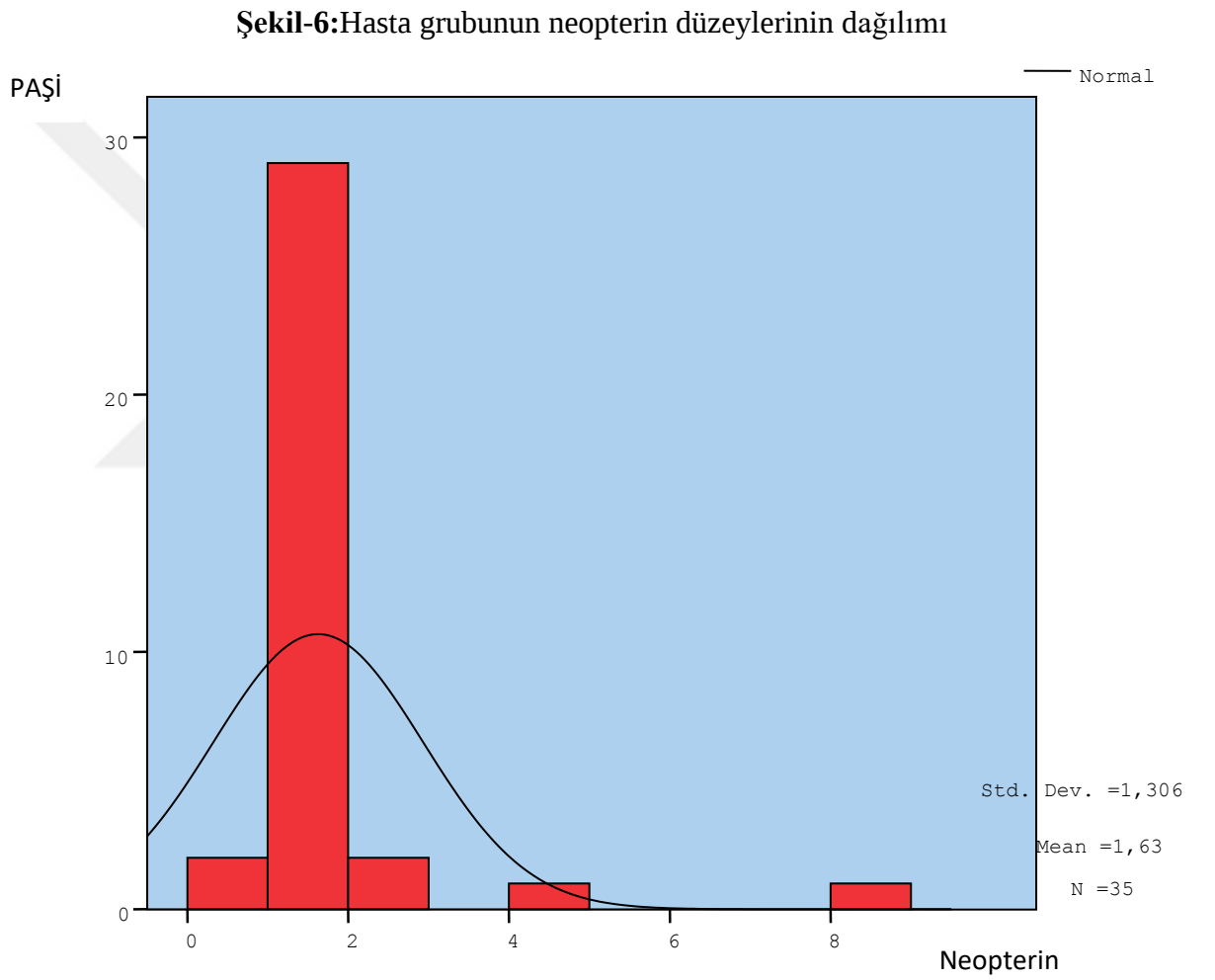
Şekil 5'te de görüldüğü gibi hasta ve kontrol gruplarında 1 ve etrafında yığılma meydana gelmiştir. Bu gruplar arası farkın olmadığını göstermektedir.

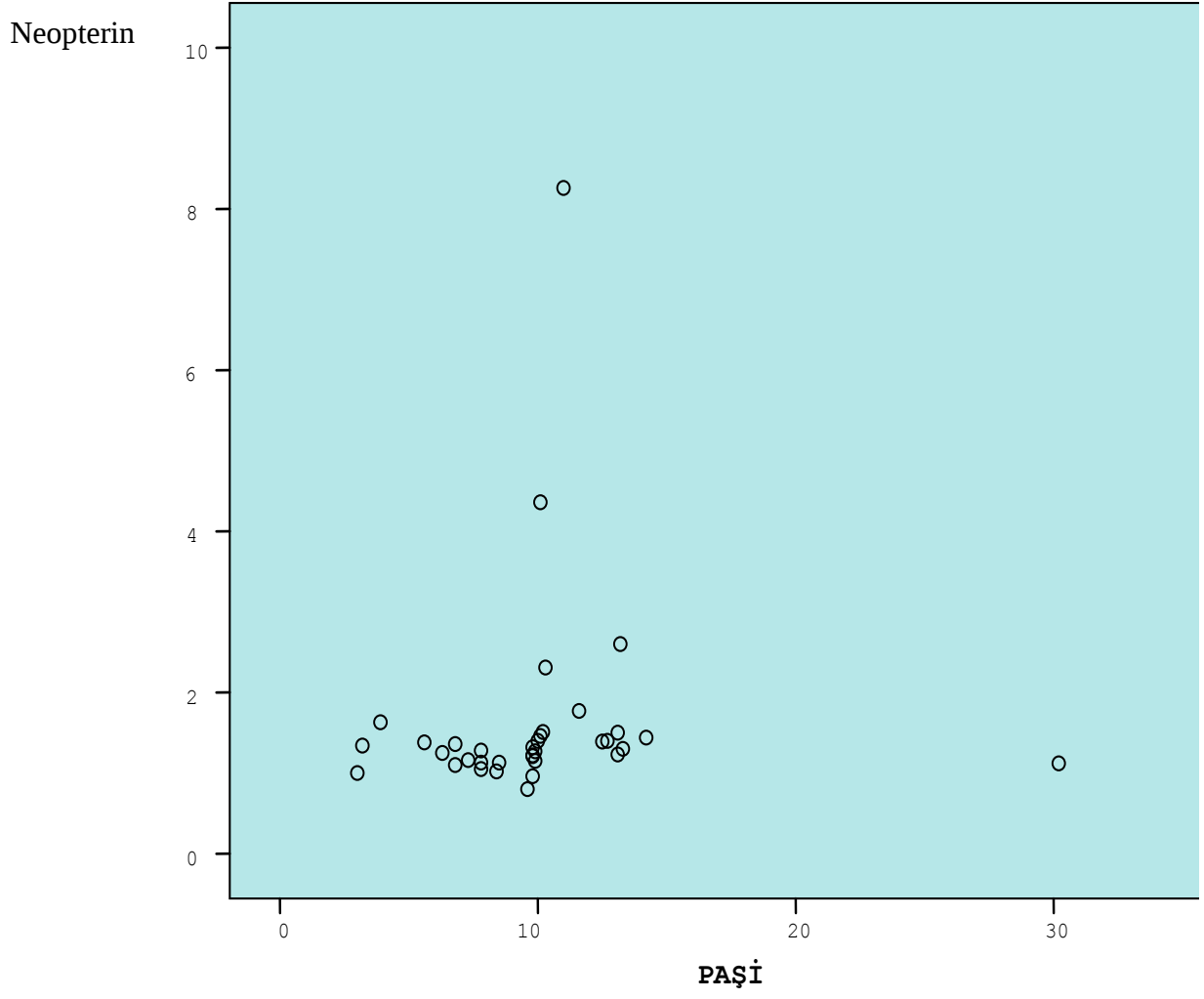
Tablo-10: Hasta ve kontrol grubunun neopterin düzeyleri

Gruplar	N	Ortalama neopterin ng/ml	Ortanca neopterin ng/ml	En düşük	En yüksek	P=0.378
Kontrol	30	1.29 ± 0.32	1.20	0.68	2.10	
Hasta	35	1.62 ± 1.30	1.30	0.80	8.26	
Toplam	65	1.47 ± 0.99	1.28	0.68	8.26	

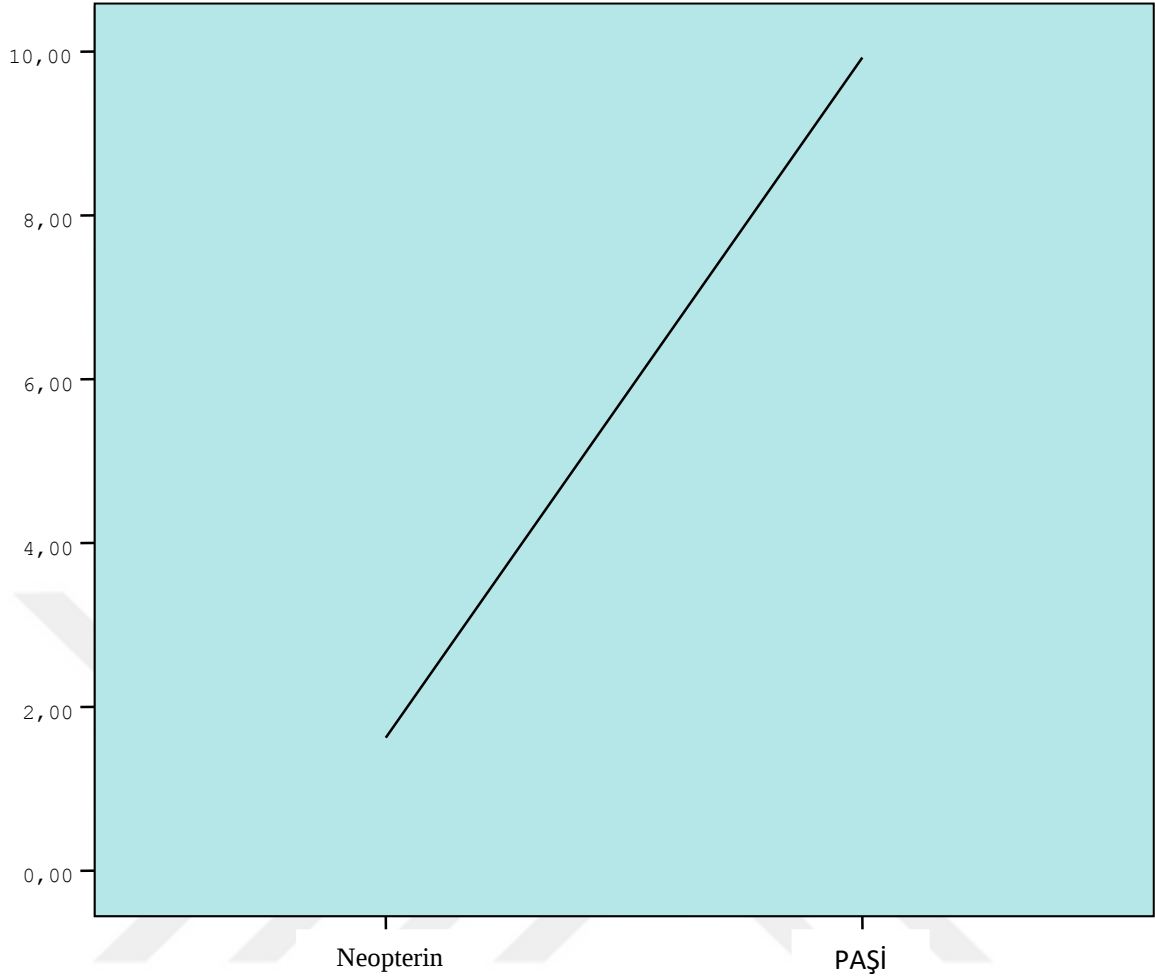
Psoriasisli hastaların tedavi öncesi serum neopterin düzeylerinin PAŞİ skorları ile korelasyonunun olup olmadığı, Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi ve tedavi öncesi serum neopterin düzeyleriyle PAŞİ skorları arasında pozitif, doğrusal bir ilişki olduğu görüldü ($p=0.011$; $r= +0.423$).

Hasta grubunun PAŞİ skorları ile serum neopterin düzeyleri arasındaki doğrusal ilişki şekil-6, 7 ve 8'deki grafiklerde gösterilmiştir.





Şekil-7: PAŞİ arttıkça neopterin düzeylerinin arttığı görülmektedir.



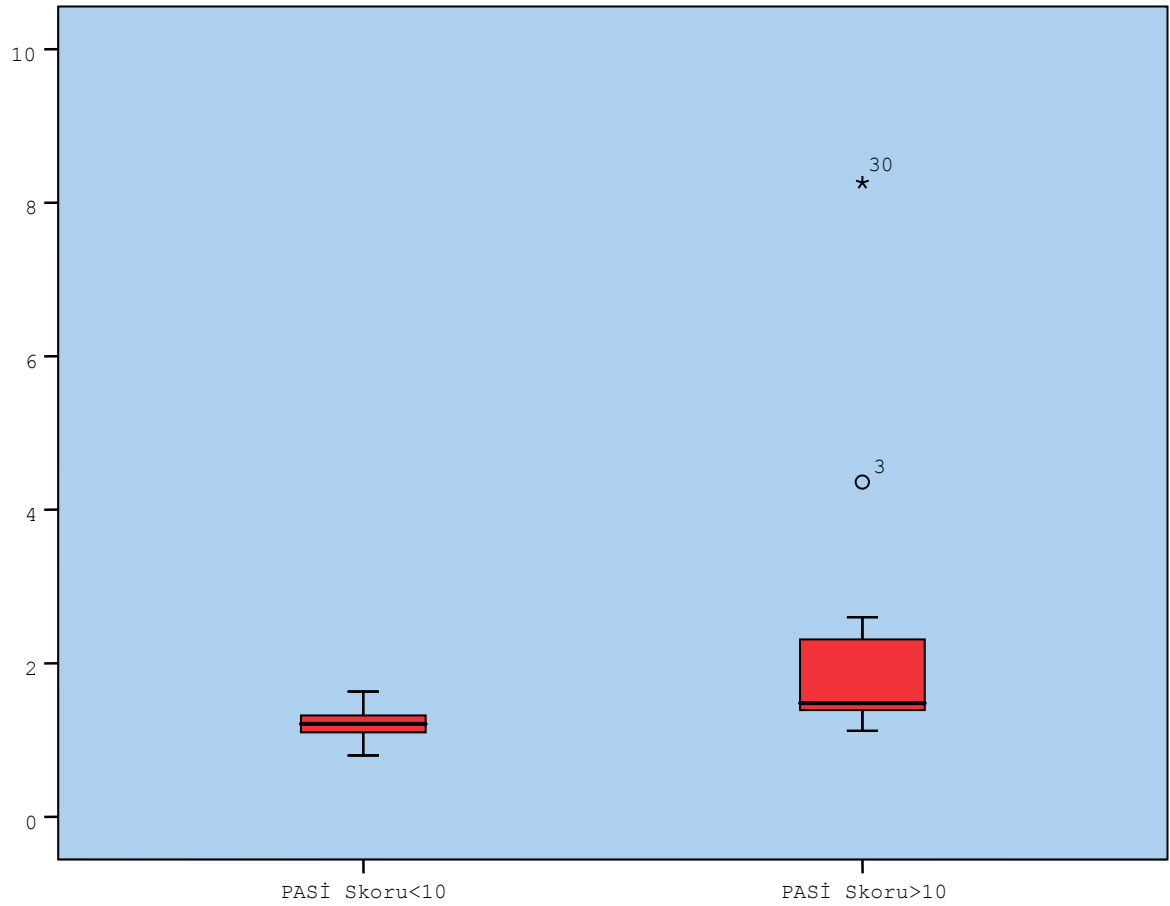
Şekil-8: Hasta grubundaki uç değerler çıkarıldığında neopterin ve PAŞİ arasında pozitif, doğrusal ilişki görülmektedir.

Psoriasisli hastalar, hastalık şiddetine göre, şiddetli psoriasis (PAŞİ skoru 10'un üzeri) ve orta-hafif şiddetli psoriasis (PAŞİ skoru 10'un altı) olmak üzere 2 gruba ayrılarak, serum neopterin düzeyleri karşılaştırıldı. Birinci grupta 14, ikinci grupta 21 hasta bulunmakta olup, çoğunluğu (% 60) PAŞİ skoru 10'un altında olan grup oluşturmaktaydı. PAŞİ değeri 10'un altında olan grup ile 10'un üzerinde olan grubun neopterin düzeyleri karşılaştırıldığında, 10'un üzerinde olan grubun neopterin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı ($p < 0.001$) (Mann Whitney U test) (Şekil-9) (Tablo-11).

Tablo-11: Şiddetli psoriasis olan hastalar ile hafif-orta şiddetli psoriasis olan hastaların neopterin düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	N	Ortalama neopterin ng/ml	P < 0.001
PAŞİ skoru 10'un altında olan hastalar	21	1.19 ± 0.18	
PAŞİ skoru 10'un üzerinde olan hastalar	14	2.26 ± 1.92	

Şekil-9: PAŞİ skoru 10'un altında olan hastalarla 10'un üstünde olan hastaların neopterin düzeylerinin karşılaştırması



Çalışmayı 20 hasta tamamladı, bu hastalarda tedavi öncesi neopterin düzeyleriyle PAŞİ 75 yanıtı alındığı zaman bakılan neopterin düzeyleri karşılaştırıldı. Hastaların tedavi öncesi neopterin düzeylerine göre, tedavi sonrası neopterin düzeylerinin anlamlı oranda düşük olduğu saptandı (P=0.026) (Tablo-12) (İki eş arasındaki farkın önemlilik testi).

Tablo-12: Tedavi öncesi ve sonrası neopterin düzeyleri

	N	Ortalama neopterin ng/ml	En düşük	En yüksek	P=0.026
Tedavi öncesi	20	1.57 ± 0.77	0.80	8.26	
Tedavi sonrası	20	1.20 ± 0.25	0.84	1.61	

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Psoriasis, dünya nüfusunun yaklaşık % 2'sini etkileyen kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Etyopatogeneizde genetik yatkınlık zemininde, tetikleyici faktörlere maruziyet sonucu immün sistemin aktivasyonu suçlanmakta ve aktive olmuş immün sistem hücrelerinden salınan sitokinlerin etkisiyle keratinosit hiperproliferasyonu, anjiogenez ve inflamasyon meydana gelmektedir (46).

Psoriasiste immünopatogeneizdeki ana hücre T hücreleridir. Psoriatik derideki T hücreleri çoğunlukla Th1 tipi hücrelerdir. Th1 tipi hücrelerin salgıladığı İFN- γ , TNF- α gibi sitokinler ile keratinositler, dendritik hücreler, nötrofiller, makrofajlar gibi diğer hücrelerin ve bunlardan salınan sitokinlerin, kemokinlerin, büyüme faktörlerinin etkileşimi sonucu hastalığın tipik lezyonları oluşmaktadır. İFN- γ , hem Th hem de Tsit hücreler tarafından üretilir ve psoriasiste temel sitokinlerden biri olarak düşünülmektedir. TNF- α ise aynı zamanda keratinositlerden VEGF üretimini uyarır. VEGF, endotel hücre proliferasyonunu, İCAM/VCAM ekspresyonunu uyarır ve sonuçta da aktif T hücrelerin toplanmasına neden olur. Bu noktada matür ASH'ler antijeni sunmak için artık lenf nodlarına göç etmeye ihtiyaç duymaz. Bunun yerine deride ASH'lerce T hücre aktivasyonu devam eder, psoriatik plak lenf nodu gibi hareket etmeye başlar ve inflamasyon kısır döngüye girerek devam eder (1,14,36,37,46).

UVB fototerapisinin psoriasisteki etkisi immün mekanizmalarla olmakta, öncelikli olarak T hücrelerin proliferasyonunu ve aktivasyonunu azaltarak bu etkiyi oluşturmaktadır. UVB terapisi hem epidermal hem de dermal T lenfositlerin apoptozunu uyarmaktadır. Bu etki, dbUVB'de gbUVB'ye göre daha belirgindir (141). Ayrıca dbUVB etkisi ile Th1 tipi sitokinler baskılanarak, Th2 tipi sitokin yolağına kayış olmaktadır (10).

Neopterin, düşük molekül ağırlıklı bir pteridin derivesi olup, yapılan çalışmalarda bu molekülün sentezinin artışı ile hücrel immün sistem aktivasyonu arasında güçlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Neopterin ile ilgili literatürdeki çalışmalar incelendiğinde hücrel immünitinin patogeneizde majör rol oynadığı hastalıkların özellikle aktivasyon dönemlerinde bu molekülün vücut sıvılarında arttığı görülmüştür. Neopterin sentezinin en potent uyarıcı bir Th1 sitokini olan İFN- γ 'dır ve serum neopterin düzeylerinin endojen İFN- γ salınımını gösteren sensitif bir belirteç olduğu öne sürülmektedir (142). Pratikte neopterin düzeyinin organ transplantasyonu sonrası takipte, HIV ve tüberküloz enfeksiyonu tedavi takibinde, ayrıca birçok kanserde prognostik belirteç olarak değeri vardır (7,126,134).

Psoriasisde de etyopatogenezde artmış Th1 hücre yanıtı ve sitokin sentezi olduğundan, neopterin düzeylerinin vücut sıvılarında artabileceği, hastalık aktivitesinin göstergesi olabileceği ve tedavi ile değişebileceği öngörüsüyle yapılan sınırlı sayıda çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Sanchez–Regana ve ark. 24 psoriasis hastası ile yaptıkları bir çalışmada, hasta grubunun serum neopterin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğunu ve bu düzey ile PAŞİ arasında güçlü bir korelasyon olduğunu saptamışlardır. Ayrıca hastaların neopterin düzeylerinin topikal triamsinolon ve kömür katranı ile tedavi sonrasında anlamlı oranda düştüğünü gözlemlemişler, bundan dolayı serum neopterin düzeyinin hastalığın aktivasyon belirteci olarak ve tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (143).

Fuchs ve ark. psoriasisli hastalarda serum ve idrar neopterin düzeylerinin PAŞİ ile korele olduğunu, siklosporin tedavisi uygulandıktan sonra neopterin seviyesinin hem serum hem de idrarda anlamlı oranda azaldığını bildirmişlerdir (144).

Harland ve ark. 40 psoriasis hastasının idrar neopterin düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmış, hasta grubunda idrar neopterin düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır. Hastalara verilen PUVA veya UVB ile ditranol kombine tedavilerinden sonra bu düzeyin anlamlı oranda gerilediğini ve ayrıca tedavi öncesi idrar neopterin düzeyi ile PAŞİ arasında korelasyon olduğunu saptamışlardır. Bu çalışma sonucunda psoriatik hastalarda idrar neopterin seviyesinin aktivasyon belirteci olabileceğini ileri sürmüşlerdir (145).

Okubo ve ark. psoriasisli 17 hasta ve 8 sağlıklı bireyin dahil edildiği çalışmada psoriasisli hastaların serum neopterin düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuş; fakat serum neopterin düzeyleri ile PAŞİ arasında korelasyon saptamamışlardır (146).

Rie ve ark. yaptıkları çalışmada orta şiddetli 9 psoriasis hastasını değerlendirmişler, sadece 1'inde serum neopterin düzeyini yüksek bulmuşlar, PAŞİ ile korelasyon saptamamışlardır (147).

Economidau ve ark. psoriasis hastalarında serum çözünebilir faktörlerin siklosporin tedavisi ile ilişkisini araştırdıkları bir çalışmada, siklosporin tedavisinin 6. ve 12. ayında serum çözünebilir İL-2R ve serum çözünebilir CD23'te anlamlı oranda düşme saptarken, serum neopterin düzeylerinde anlamlı oranda düşme saptamamışlardır (148).

Koç ve ark. 22 psoriasis hastası, 20 diğer inflamatuvar deri hastalıkları grubu ve 20 sağlıklı kontrol grubunu kapsayan çalışmalarında, hasta grubunun etanersept tedavisi öncesi idrar neopterin düzeylerini, sağlıklı kontrol grubu ve diğer inflamatuvar deri hastalıkları

grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptamışlardır. Psoriatik hasta grubunda tedavi sonrası idrar neopterin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda düşme görülürken, idrar neopterin düzeyleri ile PAŞİ skorları arasında korelasyon gösterilememiştir (9).

Ceyhan ve ark. yaptıkları 40 psoriasis ve 37 kontrol grubunu kapsayan çalışmalarında, serum neopterin düzeylerini hastagrubunda anlamlı şekilde yüksek bulmuşlar, fakat serum neopterin düzeyleri ile PAŞİ arasında herhangi bir korelasyon tespit etmemişlerdir. Bu çalışmada TNF- α düzeyine de bakılmış, TNF- α düzeyleri hasta grubunda anlamlı yüksek saptanmış; ancak TNF- α ile serum neopterin düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır (149).

Çalışmamıza PAŞİ skorları 3 ile 30.2 arasında değişen 35 psoriasisli hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu alındı ve bu iki grup arasında serum neopterin düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışmamızda literatürdeki verilerin aksine psoriasisli hastaların serum neopterin düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı bulunmadı. Hasta grubunun serum neopterin düzeyleri ile PAŞİ skorları karşılaştırıldığında doğrusal, pozitif bir korelasyon saptandı. Çalışmadaki hasta grubu, PAŞİ skoru 10'un altında ve PAŞİ 10'un üzerinde olan hastalar olmak üzere 2 gruba ayrılarak, serum neopterin düzeyleri karşılaştırıldığında, PAŞİ skoru 10'un üzerinde olan hasta grubunun serum neopterin düzeyleri, PAŞİ skoru 10'un altında olan gruba göre istatistiksel olarak belirgin oranda yüksek bulundu. Çalışmamızda hasta grubunun neopterin değerlerinin kontrol grubundan anlamlı olarak farklı olmamasının, çalışma grubunu oluşturan psoriasisli hastaların çoğunun hafif-orta şiddetli hastalardan (% 60) oluşmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Serum neopterin düzeyinin PAŞİ skoru arttıkça artması bu durumu destekleyen bir bulgudur. Ayrıca PAŞİ 10'un üzerindeki hastaların serum neopterin düzeylerinin PAŞİ 10'un altındaki hastaların serum neopterin düzeylerine göre anlamlı oranda yüksek bulunması da bu düşüncemizi desteklemektedir. Bunun yanısıra PAŞİ skoru arttıkça neopterin düzeyinin artması, neopterin seviyesinin hastalığın şiddetini gösteren objektif bir belirteç olabileceğini düşündürdü.

Psoriasisli hastalarda neopterin seviyesinin dbUVB monoterapisi ile değişip değişmediği daha önce çalışılmamıştır. Çalışmamızda hastalara dbUVB tedavisi verilip, PAŞİ 75'e ulaşıldığında serum neopterin düzeylerine bakılarak, tedavi öncesi serum neopterin düzeyleri ile karşılaştırıldı. Tedavi sonrası serum neopterin düzeylerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşme olduğu saptandı. Bu bulgu literatürdeki diğer tedavi seçeneklerinin neopterin düzeyine etkisine benzerdi. Çalışmamız psoriasis hastalarında serum neopterin seviyesinin dbUVB'nin etkinliğini değerlendirmede de kullanılabileceğini göstermektedir.

Etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamayan ancak güçlü oranda hücresel immünitinin suçlandığı bu hastalıkta; neopterin seviyesi ile hastalık aktivitesi ve tedavi etkinliğinin ilişkisini araştıran daha kapsamlı ve yeni çalışmaların gerektiği düşüncesindeyiz.



6. KAYNAKLAR

1. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed. Vol. 1, New York, McGrawHill. 2008; 169-194.
2. Christophers E, Mrowietz U. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Lanthaler M, editors. *Braun Falco's Dermatology*. 3rd. ed. Heidelberg, Springer-Verlag. 2000; 506-526.
3. Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis. *Int J Dermatol*. 1999; 38: 241-251.
4. Borská L, Fiala Z, Krejsek J, et al. Selected immunological changes in patients with Goeckerman's therapy TNF- α , sE-selectin, sP-selectin, sICAM-1 and IL-8. *Physiol Res*. 2006; 55: 699-706.
5. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978; 157: 238-242.
6. Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *Int Arch Allergy Immunol*. 1993; 101: 1-6.
7. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Pharm Ther*. 2001; 319-329.
8. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immun system activation associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm Res*. 2003; 52: 313-321.
9. Koc E, Tunca M, Akgul EO, et al. Effects of etanercept on urine neopterin levels in patients with psoriasis in a controlled, open-label study. *J Dermatol*. 2009; 36: 191-196.
10. Duthie MS, Kimber I, Norwal M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol*. 1999; 140: 995-1009.

11. Gülekon A. Psoriasis ve Benzeri Dermatozlar. Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. Dermatoloji. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi. 2008; 745-764.
12. Şanlı H, Akay BN. Psoriasisde foto(kemo)terapi. Türkdern Özel Sayı. 2010; 2; 91-96.
13. Braun-Falco O, Plewing G, Wolf G, Burgdorf WHC. Erythemato-papulo-squamous diseases. Dermatology. 2th ed. Berlin, Springer-Verlag. 2000; 572-647.
14. Van de Kerkhof PCM. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al. eds. Dermatology. London, Mosby. 2008; 125-149.
15. Güneş AT, Altın D. Psoriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2005; 1: 1-4.
16. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the World. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001; 15: 20-23.
17. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. Int J Dermatol. 2002; 41: 220-224.
18. Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. Clin Exp Dermatol 2001; 26: 321-325.
19. Islam MT, Paul HK, Zakaria SM, Islam MM, Shafiquzzaman M. Epidemiological determinants of psoriasis. Mymensingh Med J. 2011; 20: 9-15.
20. Van Steensel MAM, Steijlen PM. Genetics of psoriasis. Clin Dermatol. 1997; 15: 669-675.
21. Özden MG, Tekin NS. Psoriasis patogenezinde yenilikler. Türkiye Klinikleri J Dermatol. 2007; 17: 112-119.
22. Henseler T. The genetics of psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1997; 37: 1-11.
23. Yazıcı AC, Karabulut AA. Psoriasisin genetik özellikleri ve patogenezi. Dermatose. 2003; 2: 95-102.

24. Nikoľoff BJ. The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol.* 1999; 135: 1104-1110.
25. Kundakci N, Oskay T, Olmez U, Gűrgey E. Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age at onset. *Int J Dermatol.* 2002; 41: 345-358.
26. Christophers E. Psoriasis epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26: 314-320.
27. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir AA, et al. HLA-Cw6 positive and HLA-Cw6 negative patients with psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol.* 2002; 18: 362-365.
28. Zheng J, Jin S, Shi R. Confirmation of PSORS psoriasis susceptibility loci in a Chinese population. *Arch Dermatol Res.* 2003; 295: 14-18.
29. Szczerkowska-Dobosz A. Human leukocyte antigens as psoriasis. A inheritance and susceptibility markers. *Arch Immunol Ther Exp.* 2005; 53: 428-433.
30. Hazneci E, Dođan G. Psoriasisli olgularda tűberkűlin reaksiyonu ve koebner geliřimi: Kontrollű alıřma. *Tűrkderm.* 2003; 37: 108-112.
31. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 1999; 135: 1490-1493.
32. Griffiths CEM, Barker JNWN. Psoriasis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. editors. *Rook's Textbook of Dermatology.* 8th ed, Wiley-Blackwell, Oxford, 2010; 20.1-20.54.
33. Baysal Akkaya V, Ceyhan AM. Psoriyazisde tanı ve ayırıcı tanı. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2005; 1: 62-67.
34. Guldbakke KK, Khachemoune A. Guttate psoriasis. *Dermatol Nurs.* 2006; 18: 369.

35. Ovigne JM, Baker BS, Davison SC, Powles AV, Fry L. Epidermal CD8+T cells reactive with group A streptococcal antigens in chronic plaque psoriasis. *Exp Dermatol.* 2002; 11: 357-364.
36. Ozawa M, Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2004; 3: 137-144.
37. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol.* 2004; 135: 1-8.
38. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007; 25: 606-615.
39. Bahadır S, Yaylı S. Psoriyazise eşlik eden sistemik bozukluklar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2005; 1: 56-61.
40. Dunna SF, Finlay AY. Psoriasis: improvement during and worsening after pregnancy. *Br J Dermatol.* 1989; 120: 584.
41. Ben David G, Sheiner E, Hallak M, Levy A. Pregnancy outcome in women with psoriasis. *J Reprod Med.* 2008; 53: 183-187.
42. Naldi L, Chatenoud L, Linder D. Cigarette smoking, body mass index and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case control study. *J Invest Dermatol.* 2005; 125: 61-67.
43. Kumbasar H, Yılmaz A. Psoriyazis patogeneğinde psikonöroimmünolojik mekanizmalar ve hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri J Int Med.* 2005; 1: 50-55.
44. Rutter KJ, Watson RE, Cotterell LF, et al. Severely photosensitive psoriasis: a phenotypically defined patient subset. *J Invest Dermatol.* 2009; 129: 2861-2867.
45. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000; 25: 107-110.
46. Türsen Ü. Psoriasis etyolojisi. *Dermatose.* 2010; 1: 91-108.
47. Gupta MA, Gupta AK, Watteel GN. Cigarette smoking in men may be a risk factor for increased severity of psoriasis of the extremities. *Br J Dermatol.* 1996; 135: 859-860.

48. Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005; 141: 1580-1584.
49. O'Doherty CJ, MacIntyre C. Palmoplantar pustulosis and smoking. *Br J Dermatol.* 1985; 291: 861-864.
50. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol.* 2007; 25: 535-546.
51. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol.* 2005; 141: 1527-1534.
52. Lee MR, Cooper AJ. Immunopathogenesis of psoriasis. *Australas J Dermatol.* 2006; 47: 151-159.
53. Horrocks C, Holder JE, Jones JB, Camp RD. Antigen independent expansion of T cells from psoriatic skin lesions: phenotypic characterization and antigen reactivity. *Br J Dermatol.* 1997; 137: 331-338.
54. Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: Immunological facts and speculations. *Immunol Today.* 1999; 20: 40-46.
55. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1999; 140: 1-7.
56. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today.* 1996; 17: 138-146.
57. Friedrich M, Kramming S, Henze M, Docke WD, Sterry W, Asadullah K. Flow cytometric characterization of lesional T cells in psoriasis: intracellular cytokine and surface antigen expression indicates an activated, memory/effector type immunophenotype. *Arch Dermatol Res.* 2000; 292: 519-521.
58. Bonish BK, Nickoloff BJ. Immunopathogenesis. In: Gordon KB, Ruderman EM. *Psoriasis and psoriatic arthritis: an integrated approach* chapter-3. Springer. 2004; 26-27.
59. Ghoreschi K, Weigert C, Rocken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007; 25: 574-580.

60. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007; 21: 263-271.
61. Ergün T. Psoriasisın etyopatogenezi. *Türkderm Özel Sayı*. 2008; 42: 18-22.
62. Chamian F, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: an interplay of T lymphocytes, dendritic cells and inflammatory cytokines in pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16: 331-337.
63. Griffiths CEM. The immunological basis of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003; 17: 1-5.
64. Boyman O, Hefti HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Suter M, Nestle FO. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role of resident T cells and tumour necrosis factor alpha. *J Exp Med*. 2004; 199: 731-736.
65. Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003; 17: 257-270.
66. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25 high regulatory T cells in psoriasis: Mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol*. 2005; 174: 164-173.
67. Mak RK, Hundhausen C, Nestle FO. Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2009; 100: 2-13.
68. Liu YC. IPC: professional type I interferon producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Ann Rev Immunol*. 2005; 23: 275-306.
69. Zaba LC, Fuentes Duculan J, Eungdamrong NJ, et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol*. 2008; 17: 79-88.
70. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48: 805-821.

71. Albanesi C, De Pita O, Girolomoni G. Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. *Clin Dermatol.* 2007; 25: 581-588.
72. Erkek E. Psoriazis etyopatogenezi. *Turkiye Klinikleri J Dermatol Özel Sayı.* 2008; 1: 1-14.
73. Terui T, Ozawa M, Tagami H. Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell mediated immune dermatosis, psoriasis: a neutrophil associated inflammation-boosting loop. *Exp Dermatol.* 2000; 9: 1-10.
74. Vasiadi M, Therianou A, Alysandratos KD, et al. Serum neurotensin (NT) is increased in psoriasis and NT induces vascular endothelial growth factor release from human mast cells. *Br J Dermatol.* 2012; 166: 1349-1352.
75. Pietrzak AT, Zalewska A, Chodorowska G, et al. Cytokines and anticytokines in psoriasis. *Clin Chim Acta.* 2008; 394: 7-21.
76. Franssen ME, Zeeuwen PL, Vierwinden G, Van De Kerkhof PC, Schalkwijk J, Van Erp PE. Phenotypical and functional differences in germinative subpopulations derived from normal and psoriatic epidermis. *J Invest Dermatol.* 2005; 124: 373-383.
77. Bos JD. Psoriasis, innate immunity and gene pools. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 468-471.
78. Barker JN. Pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol.* 1998; 25: 778-781.
79. Galadari I, Shatrif MO, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. *Clin Dermatol.* 2005; 23: 491-502.
80. Nomura I, Goleva E, Howell MD, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol.* 2003; 17: 3262-3269.
81. Besgen P, Trommler P, Vollmer S, Prinz JC. Ezrin, maspin, peroxiredoxin 2 and heat shock protein 27: potential targets of a streptococcal-induced autoimmune response in psoriasis. *J Immunol.* 2010; 184: 5392-5402.

82. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007; 25: 510-518.
83. Mobini M, Toussaint S, Kamino H. Noninfectious erythematous, papular and squamous disease. In: Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF, editors. *Lever's Histopathology of the Skin*. 9th ed. Philadelphia, Lippincott Company 2005; 183-191.
84. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007; 25: 524-528.
85. Borlu M. Psoriasiste topikal tedaviler. Özdemir M, Koç E. *Psoriasis Güncel Yaklaşımlar* 1. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi. 2012; 111-118.
86. Cordoro KM. Topical therapy for the management of childhood psoriasis: Part1. *Skin Therapy Letter*. 2008; 13: 1-3.
87. Lebwohl M, Suad A. Treatment of psoriasis. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: 487-498.
88. Takahashi H, Ibe M, Kinoushi M, et al. Similar potent action of 1.25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues, tacalcitol, calcipotriol and maxacalcitolon normal human keratinocyte proliferation and diferantiation. *J Dermatol Sci*. 2003; 31: 21-28.
89. Kaya Tİ. Psoriyazisin topikal tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005; 1: 68-73.
90. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CEM. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Therapy*. 2000; 25: 1-10.
91. Ruzicka T, Assmann T, Lebwohl M. Potential future dermatological indications for tacrolimus ointment. *Eur J Dermatol*. 2003; 13: 331-342.
92. Weichenthal M, Schwarz T. Phototherapy: how does UV work? *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005; 21: 260-266.

93. Zanolli M. Phototherapy arsenal in the treatment of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2004; 22: 397-406.
94. Morison WL. Phototherapy and photochemotherapy: an update. *Semin Cutan Med Surg.* 1999; 18: 297-306.
95. Karrer S, Eholzer C, Ackermann G, Landthaler M, Szeimies RM. Phototherapy of psoriasis: comparative experience of different phototherapeutic approaches. *Dermatology.* 2001; 202: 108-115.
96. Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol.* 2008; 26: 464-476.
97. Cantürk MT, Aydın F. Psoriasis tedavisinde fototerapi. *Türkiye Klinikleri J IntMed Sci.* 2005; 1: 80-83.
98. Honigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26: 343-350.
99. Ibbotson SH, Bilslan D, Cox NH, et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004; 151: 283-297.
100. Calzavara-Pinton PG, Zane C, Candiago E, Facchetti F. Blisters on psoriatic lesions treated with TL-01 lamps. *Dermatology.* 2000; 200: 115-119.
101. Aithal GP, Haugk B, Das S, Card T, Burt AD, Record CO. Monitoring methotrexate induced hepatic fibrosis in patients with psoriasis: are serial liver biopsies justified? *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19: 391-399.
102. Thomas JA, Aithal GP. Monitoring liver function during methotrexate therapy for psoriasis: are routine biopsies really necessary? *Am J Clin Dermatol.* 2005; 6: 357-363.
103. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61: 451-485.

104. Smith CH, Barker JN. Psoriasis and its management. *BMJ*. 2006; 333: 380-384.
105. Marsland AM, Griffiths CE. The macrolide immunosuppressants in dermatology: mechanisms of action. *Eur J Dermatol*. 2002; 12: 618-622.
106. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol*. 2004; 150: 11-23.
107. Sarkar R, Chugh S, Garg VK. Acitretin in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013; 79: 759-771.
108. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50: 416-430.
109. Menter A, Griffiths CEM. Current and future management of psoriasis. *Lancet*. 2007; 370: 272-284.
110. Alwawi EA, Krulig A, Gordon KB. Long-term efficacy of biologics in the treatment of psoriasis: what do we really know? *Dermatol Ther*. 2009; 22: 431-440.
111. Lebwohl M, Christophers E, Langley R, et al. An international, randomized double-blind, placebo controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 719-727.
112. Baker B, Fry L. Immunotargeting: A biological approach to the treatment of psoriasis. *Drug Discover Today Ther Strateg*. 2007; 11: 1-7.
113. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2014-2022.
114. Boehncke WH, Brasie RA, Barker J, et al. European Dermatology Expert Group. Recommendations for the use of etanercept in psoriasis: a European dermatology expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20: 988-998.
115. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. *Lancet*. 2001; 357: 1842-1847.

116. Poulalhon N, Begon E, Lebbe C, et al. A followup study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. *Br J Dermatol.*2007; 156: 329-336.
117. Gordon KB, Langley RG, Leonardy C, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.*2006; 55: 598-606.
118. Başkan Bülbül E. Psoriasisste biyolojik tedavi. Özdemir M, Koç E. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar 1.baskı. Nobel Tıp Kitabevi. 2012; 176-197.
119. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.*2008; 371: 1665-1674.
120. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.*2008; 371: 1675-1684.
121. Hamerlinck FFV. Neopterin: a review. *Exp Dermatol* 1999; 8: 167-176.
122. Schoedon G, Troppmair J, Fontana A, et al. Biosynthesis and metabolism of pterins in peripheral blood mononuclear cells of mammals and mouse. *Eur J Biochem.* 1987; 166: 303-309.
123. Werner ER, Werner-Felmayer G, Fuchs D, et al. Biochemistry and function of pteridine synthesis in human and murine macrophages. *Pathobiology.*1991; 59: 276-279.
124. Immanuel C, Swamy R, Kannapiran M, et al. Neopterin as a marker for cell-mediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997; 1: 175-180.

125. Fuchs D, Hausen A, Kofler M, Kosanowski H, Reibnegger G, Wachter H. Neopterin asan index of immune response in patients with tuberculosis. *Lung*. 1984; 162: 337-346.
126. Horak E, Gassner I, Soelder B, Wachter H, Fuchs D. Neopterin levels and pulmonary tuberculosis in infants. *Lung*. 1998; 176: 337- 344.
127. Hamerlinck FF, Van Gool T, Faber WR, Kager PA. Serum neopterin concentrations during treatment of leishmaniasis: useful as test of cure *FEMS Immunol Med Microbiol*.2000; 27: 31-34.
128. Müller MM, Curtius HC, Herold M, Huber CH. Neopterin in clinical practice. *ClinChim Acta*. 1991; 201: 1–16.
129. Oda K, Arai T, Nagase M. Increased serum and urinary neopterin in nephrotic syndrome indicate cell-mediated immune dysfunction. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34: 611–617.
130. Godai K, Uemasu J, Kawasaki H. Clinical significance of serum and urinary neopterins in patients with chronic renal disease. *Clinical Nephrology*. 1991; 36: 141-146.
131. Weiss G, Willeit J, Kiechl S, et al. Increased concentrations of neopterin in carotidatherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1994; 106: 263-271.
132. Schumacher M, Halwachs G, Tatzber F, et al. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 703-707.
133. Anwaar I, Gottsaeter A, Lindgaerde F, Mattiasson I. Increasing plasma neopterin andpersistent plasma endothelin during follow-up after acute cerebral ischemia. *Angiology*.1999; 50: 1-8.
134. Murr C, Bergant A, Widschwendter M, Heim K,Schröcksnadel H,Fuchs D. Neopterin is an independent prognostic variable in females with breast cancer. *Clin Chem*. 1999; 45: 1998-2004.

135. Krasowska D, Chodorowska G, Bartosinska J, et al. Serum levels of neopterin in patients with lichen planus. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med.* 2004; 59: 346-350.
136. Hamerlinck FFV, Toonstra J, Van Vloten WA. Increased serum neopterin levels in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol.* 1999; 141: 1136-1153.
137. Lortkipanidze NT, Tevzadze MSh, Kamkamidze GK. IFN- γ and neopterin in alopecia areata. *Georgian Med News.* 2005; 123: 53-57.
138. Ciprandi G, De Amici M, Berardi L, et al. Serum neopterin levels in spontaneous urticaria and atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2011; 36: 85-87.
139. Radunovic N, Kuczynski E, Rebarber A, Nastic D, Lockwood CJ. Neopterin concentrations in fetal and maternal blood: a marker of cell-mediated immune activation. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181: 170-173.
140. Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, et al. Sarcoidosis: TNF- α release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *Am J Respir CritCare Med.* 1997; 156: 1586-1592.
141. Ozawa M, Ferenczi K, Kikuchi T, et al. 312-nanometer ultraviolet B light (narrowband-UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med.* 1999; 189: 711-718.
142. Eklund A, Blascke E. Elevated serum neopterin levels in sarcoidosis. *Lung.* 1986; 164: 325-332.
143. Sánchez-Regaña M, Catasús M, Creus L, Umbert P. Serum neopterin as an objective marker of psoriatic disease activity. *Acta Derm Venereol.* 2000; 80: 185-187.
144. Fuchs D, Sepp N, Susanne B, Fritsch P, Wachter H. Immune activation and psoriasis. *Lancet.* 1991; 338: 759.
145. Harland CC, Whitaker RP, Barron JL, Holden CA. Increased urine neopterin levels in psoriasis. *Br J Dermatol.* 1992; 127: 453-457.

146. Okubo Y, Irisawa R, Koga M. Neopterin in serum from patient with psoriasis. J Dermatol Scie. 1996; 12: 186.
147. De Rie MA, Hamerlinck F, Bos JD. Neopterin, immune activation and psoriasis. Lancet.1991; 338: 1208.
148. Economidou J, Barkis J, Demetriou Z, et al. Effects of cyclosporin A on immune activation markers in patients with active psoriasis. Dermatology.1999; 199: 144-148.
149. Ceyhan AM, Yıldırım M, Ceyhan BM, Sütçü R. Psoriasiste serum neopterin veTNF- α düzeyleri ve hastalık şiddeti ile ilişkisi. Türkderm 2012; 46: 7-10.

