

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

**PSORİASİS VULGARİSTE OSTEOPONTİN VE İLİŞKİLİ
SİTOKİN DÜZEYLERİNİN TEDAVİ, HASTALIK
AKTİVİTESİ VE KOMORBİDİTELER İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Işıl BULUR

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayla GÜLEKON**

ANKARA-2011

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

**PSORİASİS VULGARİSTE OSTEOPONTİN VE İLİŞKİLİ
SİTOKİN DÜZEYLERİNİN TEDAVİ, HASTALIK
AKTİVİTESİ VE KOMORBİDİTELER İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Işıl BULUR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayla GÜLEKON

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimi tarafından
01/2010-85 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA-2011

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
RESİMLER DİZİNİ.....	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tarihçe	3
2.2 Epidemiyoloji.....	3
2.3 Etyoloji ve Patogenez	4
2.3.1 Genetik Faktörler	4
2.3.2 Tetikleyici Faktörler.....	5
2.3.2.1 Enfeksiyonlar	6
2.3.2.2 İlaçlar	6
2.3.2.3 Alkol ve Sigara	6
2.3.2.4 Emosyonel Stres	7
2.3.2.5 Travma	7
2.3.2.6 Diyet.....	7
2.3.2.7 Güneş Işığı	8
2.4 Psoriasis Patogenezi.....	8
2.4.1 T hücreleri	8
2.4.2 Regülator T hücreleri	11
2.4.3 Natural Killer ve Natural Killer T hücreleri.....	13
2.4.4 Dendritik Hücreler	13

2.4.4.1	İnflamatuvar Dendritik Epidermal Hücreler	14
2.4.4.2	Langerhans Hücreleri.....	14
2.4.4.3	Dermal Myeloid Dendritik Hücreler	14
2.4.4.4	Plazmatoid Dendritik Hücreler	14
2.4.5	Mast Hücreleri ve Makrofajlar.....	15
2.4.6	Keratinositler.....	16
2.4.7	Nötrofiller.....	16
2.4.8	Diğer Hücre Tipleri.....	16
2.4.2	Sitokin ve Kemokinler	16
2.5	Klinik Özellikler	20
2.5.1	Psoriasis Vulgaris.....	21
2.5.2	Guttat Psoriasis	22
2.5.3	Küçük Plak Psoriasis.....	22
2.5.4	İnverse Psoriasis.....	22
2.5.5	Eritrodermik Psoriasis.....	22
2.5.6	Püstüler Psoriasis	23
2.5.6.1	Jeneralize Püstüler Psoriasis	23
2.5.6.2	Egzantematik Püstüler Psoriasis	23
2.5.6.3	Anuler Püstüler Psoriasis	24
2.5.6.4	Lokalize Püstüler Psoriasis	24
2.5.7	Sebopsoriasis.....	25
2.5.8	Napkin Psoriasis.....	25
2.5.9	Lineer Psoriasis	25
2.5.10	Psoriasisde Tırnak Tutulumu	25
2.5.11	Coğrafik Dil	25
2.5.12	Psoriatik Artrit.....	26
2.6	Histopatoloji.....	27

2.7	Tanı	28
2.7.1	Ayırıcı Tanı	28
2.8	Tedavi	29
2.8.1	Topikal Tedaviler	30
2.8.1.1	Kortikosteroidler	30
2.8.1.2	Vitamin D ₃ analogları	31
2.8.1.3	Tazaroten	31
2.8.1.4	Antralin (1.8-dihydroxyanthrone; cignolin, dithranol).....	31
2.8.1.5	Katran.....	32
2.8.1.6	Topikal Kalsinörin İnhibitörleri.....	32
2.8.1.7	Keratolitikler	32
2.8.1.8	Topikal Antimetabolitler.....	32
2.8.2	Fototerapi ve Fotokemoterapi	32
2.8.3	Excimer Lazer	33
2.8.4	Fotodinamik Tedavi	33
2.8.5	Klimatoterapi	34
2.8.6	Sistemik Tedaviler	34
2.8.6.1.	Geleneksel Tedaviler	35
2.8.6.1.1	Metotreksat.....	35
2.8.6.1.2	Siklosporin	37
2.8.6.1.3	Asitretin.....	38
2.8.6.2	İkincil Ajanlar	39
2.8.6.2.1	Fumarik Asit Esterleri	39
2.8.6.2.2	Sülfosalazin	39
2.8.6.2.3	Hidroksiüre.....	39
2.8.6.2.4	Tioguanin	40

2.8.6.2.5	Mikofenolat Mofetil	40
2.8.6.2.6	Takrolimus	40
2.8.6.2.7	Leflunomid	40
2.8.6.2.8	Azotiopürin.....	41
2.8.6.3	Biyolojik Ajanlar	41
2.8.6.3.1	TNF- α Antagonistleri	41
2.8.6.3.1.1	İnflksimab.....	41
2.8.6.3.1.2	Etanercept	42
2.8.6.3.1.3	Adalimumab	42
2.8.6.3.2	T Hücrelerini ve ya Antijen Sunan Hücreleri Hedefleyen Ajanlar	42
2.8.6.3.2.1	Alefcept	42
2.8.6.3.3	Anti-interlökin 12/İnterlökin 23 p40	43
2.9	Psoriasis Komorbiditeleri	43
2.9.1	Psoriatik Artrit.....	44
2.9.2	Crohn Hastalığı	44
2.9.3	Palmopantar Püstülozis.....	44
2.9.4	Çölyak Hastalığı.....	44
2.9.5	Metabolik Sendrom.....	45
2.9.6	Kardiyovasküler Hastalıklar	46
2.10	Osteopontin.....	47
2.10.1	Osteopontin ve Psoriasis	48
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1	Denek Seçimi.....	50
3.2	Kullanılan Yöntemler	50
3.3	Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi	56
4.	BULGULAR	57

5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇLAR	95
7. KAYNAKLAR.....	100
8. ÖZET.....	118
9. SUMMARY	120

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Psoriasis immünpatogenezinde yeri olan sitokinler	19
Tablo 2.	Psoriasisde komorbiditeler	43
Tablo 3.	Tedavi gruplarına göre olguların demografik özellikleri	58
Tablo 4.	PASI düzelme oranlarına göre DM, HT, sigara öyküsü ve BKİ yönünden hastaların dağılımı	60
Tablo 5.	Gruplara göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası lezyondaki sitokin ve OPN infiltrasyon düzeylerinin değişimi	66
Tablo 6.	Gruplara göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum sitokin ve OPN düzeylerinin değişimi	68
Tablo 7.	Sitokin ve OPN düzeylerinin tedavi yanıtına göre lezyon ve serum düzeylerindeki değişim	69
Tablo 8.	Gruplara göre tedavi öncesi lezyon ve serumdaki sitokin ve OPN düzeylerinin karşılaştırılması	70
Tablo 9.	Gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası lezyon ve serumdaki sitokin ve OPN düzeylerinin değişimi	71
Tablo 10.	Lezyondaki osteopontin düzeyinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası lezyondaki sitokin düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Psoriasis immünpatogenezinde IL-23/Th17 modeli	10
Şekil 2. ASH ile Naive CD4+ hücreler arasındaki bağlantılar, CD4+ T hücrelerinin gelişimi.....	12
Şekil 3. Dendritik hücrelerin psoriasis immün patogenezindeki rolü	15
Şekil 4. Psoriasisde osteopontin-Th1/Th17 yolağı	49
Şekil 5. Hasta gruplarına göre PASI düzeyindeki değişim	59

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

Resim 1. Deri örneklerinin immünohistokimyasal olarak IFN- γ ile boyanması	61
Resim 2. Deri örneklerinin immünohistokimyasal olarak TNF- α ile boyanması	62
Resim 3. Deri örneklerinin immünohistokimyasal olarak IL-23 ile boyanması	63
Resim 4. Deri örneklerinin immünohistokimyasal olarak IL-17 ile boyanması	64
Resim 5. Deri örneklerinin osteopontin ile immünohistokimyasal boyanması	65

KISALTMALAR VE SİMGELER

AICAR	: 5-Aminoimidazole-4-Carboksamid ribonükleotid transformilaz
Ark.	: Arkadaşları
ASH	: Antijen sunan hücreler
BKİ	: Beden kitle indeksi
Darbant UVB	: db UVB
DH	: Dendritik hücreler
DHFR	: Dihidrofolat redüktaz
DM	: Diyabetes mellitus
Eta-1	: Early T-lymphocyte activation 1
GM-CSF	: Granülosit makrofaj-koloni sitümüle edici faktör
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HT	: Hipertansiyon
ICAM	: İntraselüler kutanöz adezyon molekülü
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
iOPN	: İntraselüler OPN
KLA	: Kutanöz lenfosit antijen
LFA	: Lökosit fonksiyon antijeni
LH	: Langerhans hücresi
mDC	: Dermal myeloid dendritik hücreler
MHC	: Major histocompatibility complex

MTX	: Metotreksat
NGF	: Nerve Growth Factor
NF	: Nükleer faktör
NK	: Natural Killer
OPN	: Osteopontin
pDH	: Plazmatoid dendritik hücreler
PGE	: Prostaglandin
PMNL	: Polimorfonükleer lökositler
PSORS-1	: Psoriasis susceptibility 1
sOPN	: Salgılanan OPN
Th Hücreleri	: Yardımcı T hücreleri
TLR	: Toll-like reseptörler
TNF	: Tümör nekroz faktörü
Treg	: Regulator T hücreleri
Ts Hücreleri	: Sitotoksik T hücreleri
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü

1. GİRİŞ

Psoriasis klinik olarak eritemli skuamlı plaklarla karakterize, genetik zeminde gelişen, kronik, hiperproliferatif, T hücre aracılı inflamatuvar deri hastalığıdır (1). Hastalığın insan lökosit antijeni (HLA) kompleksini etkileyen genleri de içeren genetik yatkınlık zemininde, otoimmün süreçlerde rol oynayan T hücreleri ve ilişkili sitokinler ile başladığı düşünülmektedir (2, 3, 4).

Psoriasis plakları başlıca T lenfositler, nötrofil, makrofaj, mast hücreleri, dendritik hücreler (DH) olmak üzere yüksek oranda inflamatuvar hücreler ile infiltredir (5). Psoriasis immünpatogenezi ile ilgili olarak son yapılan çalışmalara göre dendritik hücreler ve makrofaj gibi antijen sunan hücrelerin uyarılması ile yardımcı T hücreleri (Th hücreleri), interferon (IFN)- γ üreten Th1 hücreleri ve interlökin (IL)-17 üreten Th17 hücrelerine diferansiye olurlar. Th1'den salınan IFN- γ kadar, Th17 hücrelerinden salınan IL-17'nin de bu inflamatuvar otoimmün hastalıkla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (5, 6). Osteopontin (OPN) sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, sistemik skleroz gibi inflamatuvar hastalıklarda rol aynadığı bilinen fosforillenmiş asidik glikoproteindir (7). Psoriasis immünpatogenezinde Th1 ve Th17 üzerinden sitokin üretimini etkileyerek hastalık patogenezinde önemli olduğu düşünülmektedir (8, 9). Kardiyovasküler hastalıklar, obezite ve diyabetes mellitus patogenezinde de önemli yeri olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (10, 11). OPN artışı IL-12 salınımını arttırarak Th1 hücreleri ve IL-23 salınımını arttırarak da Th17

hücrelerini uyarır (9). Th1 hücreleri tarafından salgılanan IFN- γ , tümör nekroz faktörü (TNF)- α , IL-6 ile Th17 tarafından salgılanan IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-26, IFN- γ , TNF- α 'nın epitelyal hücre, endotel ve fibroblastları uyarması ile epitelyal bariyer bozulması, immün hücre infiltrasyonu sonucunda kronik inflamasyon süreci başlar (12).

Çalışmamıza OPN ve ilişkili sitokinlerin rolünü göstermek amacıyla, topikal steroid ve kalsipotriol kombine tedavisi planlanmış psoriasis hastaları ile sistemik tedavide metotreksat tedavisi planlanmış psoriasis hastaları dahil edilmiştir. Psoriasis hastalarında etyopatogeneizde yeri olduğu düşünülen OPN'nin, hastalık immünpatogenezinde yeri olduğu bilenen IL-12, IL-23 ile Th1 kaynaklı IFN- γ , TNF- α , Th17 kaynaklı IL-17'nin düzeyleri ile ilişkisi, tedavi ile değişimi, hastalık aktivitesi ve psoriasis komorbiditeleri ile ilişkisi dokudaki ve serum örneklerindeki düzeyleri belirlenerek değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda belirtilen parametrelerin hastalık immünpatogenezindeki rolünün anlaşılması ve hastalık şiddeti ile ilişkisinin değerlendirilmesi, tedaviye yönelik araştırmalar için hedef moleküllerin ortaya konması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Psoriasis sebebi tam olarak bilinmeyen, keskin sınırlı eritemli skuamli plaklar ile karakterize inflamatuvar deri hastalığıdır. Skuamların parlak renginden dolayı halk arasında sedef hastalığı olarak bilinmektedir (13).

2.1 Tarihçe

Psoriasis bilinen en eski deri hastalıklarındandır. Yunanca'da kaşıntılı, kepekli hastalıklar anlamına gelen "psora" sözcüğünden türetilerek kullanılmıştır. Hastalığı ilk olarak tanımlayan Hippocrates (M.Ö.416-377) "psora" ve "lepra" terimlerini kullanmıştır (14). Celsus (M.Ö.25-M.S.45) psoriasis kliniğini ve Auspitz Fenomenini tanımlamıştır (13). Robert Willian 1798'de psoriasisin klasik tanımlamasını yaparak ilk kez özel bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. Ferdinand von Hebra ise 1841'de ilk kez psoriasis terimini kullanmıştır (15).

2.2 Epidemiyoloji

Psoriasisin insidansı ırksal, coğrafik ve çevresel farklılıklara göre değişmektedir. En sık beyaz ırkta görülen psoriasis, Eskimolar, Japonlar, zenciler ve Kızılderililer'de daha az oranda ortaya çıkmaktadır (13). Hastalığın prevalansı %0,1-11,8 arasında değişmektedir (16). Danimarka'da %2,9, Avrupa'da ortalama olarak %2 görülen hastalığın prevalansı Amerika'da %2,2-2,6'dır (17). Kundakçı

ve ark.'larının Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada ise hastalık insidansı %1,6 oranında bulunmuştur (18).

Psoriasis kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülürken, hastalığın başlangıç yaşı kadınlarda daha erkendir (13-17). Hastalık herhangi bir yaşta başlayabilir; ancak 10 yaş altında görülmesi nadirdir. Sıklıkla 15-20 ve 55-60 yaşlarında artış gösterir. *HLA-Cw6* taşıyan ve aile öyküsü olanlarda hastalık daha erken yaşta gözlenir (17). **“Tip 1 psoriasis”** olarak bilinen erken başlangıçlı psoriasisde hastalık 40 yaş öncesinde görülür ve HLA ilişkili iken, **“Tip 2 psoriasis”** de ise hastalık 40 yaş sonrasında görülür ve HLA ile ilişkisi yoktur (1,19).

2.3 Etiyoloji ve Patogenez

Psoriasis genetik zeminde gelişen multipl biyokimyasal, immunolojik ve vasküler değişimler ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (17).

2.3.1 Genetik Faktörler

Epidemiyolojik çalışmalar, aile çalışmaları ve HLA tiplendirme çalışmalarının sonucunda, psoriasisde genetik predispozisyonun önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır (20). İlk ailesel psoriasis olgusu 1801'de Willan tarafından bildirilmiş ve genetik geçiş şekli pek çok araştırmaya konu olmuştur (21). Hastalığın genetik faktörlerden etkilendiğini destekleyen bulgular; psoriasisin 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 fazla olması ve 100'ün üzerinde ailede 3 jenerasyon boyunca psoriasis bildirilmesi olarak sıralanabilir (22, 23). Psoriasisiste %70 oranıyla en yüksek birliktelik *HLA-Cw6* ile bulunmuştur.(3) Ancak *HLA-Cw6* taşıyan bireylerin sadece %10'unda psoriasis gelişimi gözlenmektedir (17). En sık eksprese edilen haplotipler *HLA-473*, - *B37*, -*496*, -*B57*, -*Cw1*, -*Cw6*, -*DR7*, - *DQ9*'dur (17,20). *HLA-107*, *HLA-B38* ve *HLA-B39* ise psoriatik artrit ile ilişkili olup, *HLA 107* ise ayrıca aksiyal tutulum ile ilişkilidir (1). Türk popülasyonunda yapılan bir araştırmadaysa psoriasisiste *HLA 29*, *Cw3*, *Cw6*, *DR7*, *DR14*, *DQ8* ve *DQ9* antijenleri ile birliktelik gösterilmiştir (18).

Psoriasis ile ilgili genetik çalışmalarda birden fazla sayıda genom belirtilse de sadece ***Psoriasis susceptibility 1 (PSORS-1)***'in varlığı psoriasis ile net olarak ilişkilendirilmiştir (24). *PSORS-1* major histocompatibility complex (MHC) kromozom 6p21.3'de lokalizedir (17). Erken başlangıçlı ve guttat psoriasisin *PSORS-1* ile yakından ilişkili olduğu ancak palmoplantar püstülozis ve geç başlangıçlı psoriasisle ise ilişkisi olmadığı görülmüştür (6). *PSORS-1* sonrasında *PSORS-2*, *PSORS-4*, *PSORS-5*, *PSORS-8*, *PSORS-9*'un da psoriasis patogenezinde sorumlu genler olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (17, 25, 26, 27, 28, 29, 30).

2.3.2 Tetikleyici Faktörler

Psoriasis etyopatogenezinde birçok çevresel faktör yer almak ile beraber bunlardan bir kısmı hastalığı tetiklerken bir kısmı ise mevcut hastalığın seyrine

etki etmektedir (1). Hastalığın çevresel faktörlerden etkilenişi ise başlıca monozigot ikizler ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (1, 31).

2.3.2.1 Enfeksiyonlar

Bakteriyal enfeksiyonlar başta olmak üzere bir çok enfeksiyon psoriasis tetikleyip, şiddetlendirebilir. *Beta-hemolitik streptokoklar* özellikle guttat psoriasisin alevlenmesinde önemli rol oynamakla birlikte bazen püstüler veya plak tip psoriasis de alevlendirebilmektedir (32). *Beta-hemolitik streptokoklara* bağlı hastalık gelişiminde özellikle streptokokal M proteini sorumlu tutulmaktadır (1).

Kutanöz *Candida albicans*, *Malassezia*, insan immünyetmezlik Tip 1 virüs, insan papilloma virüsü tip 5 ve 36 enfeksiyonları literatürde adı geçen diğer tetikleyici enfeksiyon ajanlarıdır (14, 33).

2.3.2.2 İlaçlar

Psoriasis tetikleyen ilaçlar başlıca lityum, β blokörler, antimalaryal ajanlar (kinidin, klorokin), steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, antibiyotikler (doksisisiklin, penisilin, amoksisilin ve ampisilin), digoksin, karbamezapin, fluoksetin, imiquimod, simetidin, gemfibrozil'dir (33).

2.3.2.3 Alkol ve Sigara

Aşırı alkol ve sigara tüketimi psoriasis ile ilişkilidir ancak major bir risk faktörü olarak görülmemektedir (32). Alkol alımı, önceden var olan hastalığı

tetikleyebilmekte ve daha şiddetli, daha yaygın hastalığa neden olabilmektedir. Günlük 20 adetten fazla sigara tüketimi ise ciddi hastalık görülme riskini 2 kat arttırmaktadır (34).

2.3.2.4 Emosyonel Stres

Akut gelişen stresin psoriasis semptomlarının alevlenmesi ve ortaya çıkmasına neden olabileceği düşünülmektedir (35). Psoriasis lezyonları sıklıkla akut stres gelişiminden 2 gün ile 1 ay sonrasında gözlenmektedir (1).

2.3.2.5 Travma

Psoriasis hastalarında lezyonsuz deride psoriasis gelişimi kesi, yaralanma, hatta güneş yanığı gibi travmalar sonrasında tetiklenebilir. Travmaya bağlı olarak psoriasis lezyonu gelişimi *Koebner Fenomeni* olarak bilinir (1,14). Hastalarda yaralanmadan sıklıkla 7-14 gün sonrasında psoriasis lezyonlarının alevlenmesi ya da ortaya çıkışı gözlenmektedir (1).

2.3.2.6 Diyet

Psoriasisde yaşam şekli ve beden kitle indeksi (BKİ) ile hastalığın şiddeti arasında ilişki olduğu bilinmektedir (1). Obez bireylerde psoriasisın daha şiddetli seyrettiği bilinmekte; ancak BKİ'nin artışı hastalığın oluşum mekanizmasında tetikleyici olarak görülmemektedir (36). Olgu serileri obez psoriasis hastalarında gastrik cerrahi sonrasındaki kilo kaybının hastaların psoriasis tedavilerinde olumlu rolü olduğunu göstermektedir (1). Diyet alışkanlıkları da hastalığın klinik gidişini etkileyebilmektedir. Diyetle poliansatüre yağ asitleri, gluten, alkol alımının

hastalık lezyonlarında artışa yol açtığı gösterilmiştir. Poliansatüre yağ asitlerinin kullanımı araşhidonik asit metabolizmasını tetikleyerek, prostoglandin (PGE)-E ve lökotrienler (LT) üzerinden psoriasisde etkili olmaktadır (37).

2.3.2.7 Güneş Işığı

Ultraviyole (UV) radyasyon psoriasis tedavisinde kullanılan etkili bir tedavi seçeneğidir. Güneş ışığı ve sıcak hava psoriasis genellikle olumlu yönde etkilerken soğuk hava ise olumsuz yönde etki göstermektedir. Diğer taraftan aşırı güneş ışığı ise hastalık lezyonlarını alevlendirmektedir (14).

2.4 Psoriasis Patogenezi

Psoriasis T hücrelerinin başlıca rol aldığı, keratinosit hiperproliferasyonu ile karakterize immün-aracılı deri hastalığıdır (3, 23). Hastalık immunopatogenezinin temelini Langerhans hücre (LH) aktivasyonu ve derideki antijenlerin maturasyonu sonrasında, T hücrelerinin LH'leri tarafından aktive edilmesi, diferansiyasyonu oluşturur. Aktive olan T hücrelerinin lenf nodlarına göçü, T hücrelerinin lenf nodu ve deri arasındaki geçişi ile sonrasında salgılanan sitokinler ile epidermal, vasküler hiperproliferasyon ve inflamasyon başlamaktadır (38).

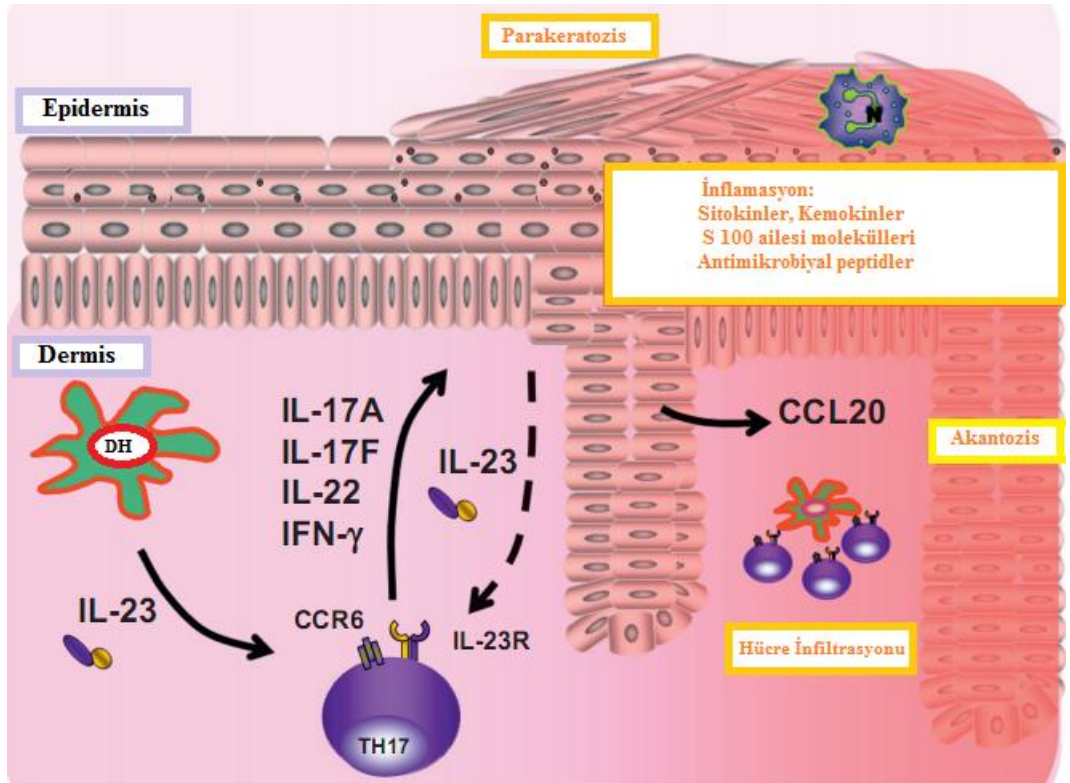
2.4.1 T hücreleri

Psoriasisde etyopatogenezini aydınlatmaya yönelik olarak yapılan pek çok çalışmada major rolü T hücrelerinin ve sitokinlerin üstlendiği ileri sürülmüştür. T hücrelerinin rolünü destekleyen bulgular şunlardır (3, 39):

- 1) Psoriatik lezyonların aktive T lenfositler tarafından infiltre edildiği ve bu infiltrasyonun nötrofillerden önce olduğu gösterilmiştir (2, 40).
- 2) Psoralen-ultraviyole A (PUVA), UVB, siklosporin A gibi tedaviler sonrası gerileyen lezyonlarda CD4+ ve/veya CD8+ T lenfositlerin epidermiste belirgin düzeyde azaldığı gösterilmiştir (41, 20).
- 3) B ve T lenfositlerden yoksun ciddi kombine immün yetmezlikli farelere psoriasisli hastaların lezyonsuz bölgelerinden alınan deri greftleri konup bu bölgeye aktiveleştirilmiş T hücreleri enjekte edildiğinde, psoriasis plağının ortaya çıktığı saptanmış, ancak sağlıklı kişilerden alınan deri greftlerine aynı işlem uygulandığında lezyon gelişmediği gösterilmiştir (3, 42, 43).
- 4) Sağlıklı bireylerden psoriasisli hastalara kemik iliği transplantasyonu yapıldıktan sonra psoriasisin gerilediği, buna karşın psoriatik donörlerden transplantasyon sonrasında sağlıklı bireylerde psoriasisin ortaya çıktığı bildirilmiştir (3, 42).
- 5) Psoriatik hastaların serumlarında T hücre aktivasyon molekülleri olan çözünebilir IL-2 reseptör ve CD27 düzeyleri yüksek bulunmuş ve hastalık aktivitesiyle korelasyonları gösterilmiştir (2, 44).
- 6) Lezyonlarda bulunan CD4+ T hücrelerinin keratinosit proliferasyonunu indükleyen büyüme faktörlerini açığa çıkardığı saptanmıştır (2).

Psoriasiste T hücre alt gruplarından yardımcı T hücreleri (CD4+) ve sitotoksik T hücreleri (CD8+) önemli rol oynar. T hücreleri tip 1 sitokin üreten

yardımcı T hücreleri (Th1) ve sitotoksik T hücreleri (Ts1) fenotipine farklılaşarak IL-12, IFN- γ ve TNF- α salgırlarlar. Bu cevap hücrel immunit ve psoriasisle ilişkilidir. IL-4 veya IL-10 uyarısıyla T hücreleri Th2 ve Ts2 fenotipine farklılaşarak IL-4, IL-5, IL-13 salgırlarlar (17). IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinler her iki T lenfosit tipinden de salınmaktadır (5, 45). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise CD4+ T hücrelerinin IL-23 ile aktivasyonu sonrasında IL-17 üretiminin arttığı gözlenmiştir (6). IL-23/Th17 modeline göre DH ve makrofaj gibi antijen sunan hücreler (ASH)'in uyarılması ile Th hücrelerinin Th1 hücreleri ile beraber IL-17 üreten Th17 hücrelerine diferansiye olduğu gösterilmiştir (5, 6). Şekil 1'de psoriasis immünpatogenezinde IL-23/Th17 modeli özetlenmiştir (46).



Şekil 1. Psoriasis immünpatogenezinde IL-23/Th17 modeli (46)

2.4.2 Regulator T hücreleri

Regulator T hücreleri (**Treg**) arasında en iyi bilineni **CD4+,CD25+ subtipi**'dir (47). Treg'ler CD4+ ve CD8+ efektör T hücrelerinde aktivasyon ve proliferasyonu inhibe ederek etki gösterirler (48).

Psoriasis immunpatogenezinde psoriatik sürecin lenf nodlarında var olan CD4+ bellek T hücrelerinin aktivasyonu ile başladığı varsayılmaktadır. Aktivasyondan sorumlu tutulan faktörler arasında viral (*retrovirüs, insan papilloma virüsü, parvovirüs*) veya bakteriyel (*streptokok, stafilokok*) kaynaklı antijen veya süperantijenler ile nöropeptitler ve keratin kökenli peptitler yer almaktadır (3, 19, 20). Bu antijenler dendritik hücre ve Langerhans hücreleri tarafından tanınarak hücre yüzeyinde belirirler. ASH lenf nodlarına transfer olurlar ve **naïve T hücreleri (CD45RA+)** ile ilişkiye girerler. T hücreleri yüzeyinde **kutanöz lenfosit antijen (KLA)** belirterek **CD45RO+** hafıza hücrelerine dönüşürler. CD45RO+ hafıza hücreleri de dolaşıma geçerek TNF- α , IFN- γ ve IL-1 salınımı ile deride inflamasyonu başlatırlar (49).

Süperantijenler direkt olarak ya da MHC klas II molekülü üzerinden T hücre reseptörüne bağlanarak T hücre aktivasyonuna neden olurlar (50).

T hücre aktivasyonu 3 basamakta gerçekleşir: (39)

1. **Basamak:** ASH üzerindeki ICAM-1 (CD54) ve lökosit fonksiyon antijeni (LFA3) ile T hücreleri arasındaki LFA-1 ve CD2 etkileşimi.
2. **Basamak:** Primer olay uygun T hücre reseptörü ile MHC bağlı antijenin tanınmasıdır. Tanınma sonrasında IL-2 (CD25) salgılanmasında artış gözlenir.
3. **Basamak:** Yeterli T hücre cevabının gelişiminde önemli olan ko-stimulator bağlantılar ASH ile T hücreleri arasında gözlenir. Ko-stimülatör bağlantılar antijen spesifik değildir.

T hücre ile ASH hücre arasındaki bağlantının sağlanmasındaki ko-stimülatör bağlantılar (39):

I- ASH'deki CD80 ve CD86 ile T hücresindeki CD28

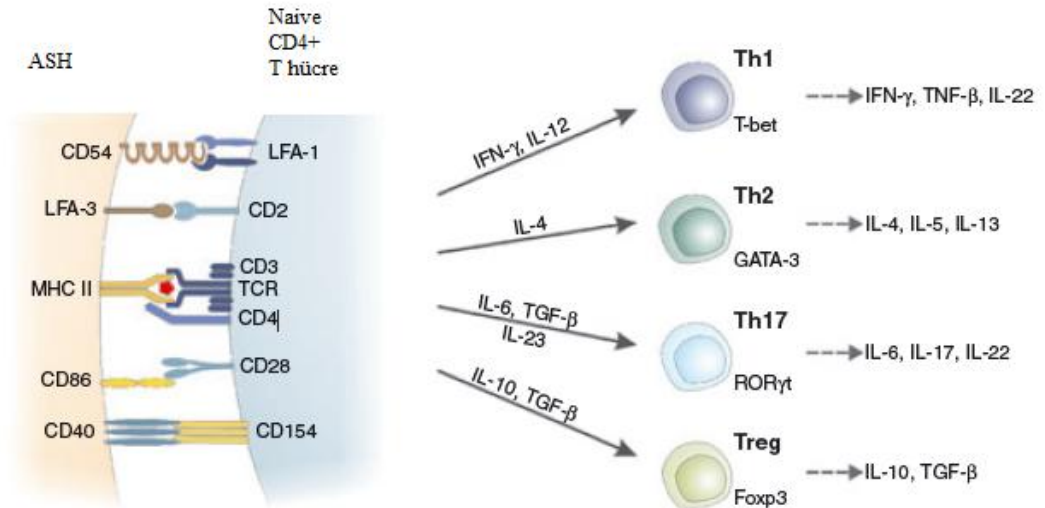
II- ASH'deki CD80 ve CD86 ile T hücresindeki kutanöz T lenfosit antijen 4 (KTLA 4). Bu sinyal inhibitör sinyaldir.

III- LFA3 ile CD2

IV- CD40 ve CD40 L (CD54)

Aktive olan native T hücreleri Th1, Th2, Th17, Treg olmak üzere 4 farklı T hücre tipine polarize olmaktadır (45).

Şekil 2'de T hücrelerinin antijen prezentasyonu ile aktivasyonu, ASH ile Naive CD4⁺ hücreler arasındaki bağlantılar ve farklı CD4⁺ T hücrelerinin gelişimi görülmektedir (45).



Şekil 2. ASH ile Naive CD4⁺ hücreler arasındaki bağlantılar, CD4⁺ T hücrelerinin gelişimi (45)

Aktive olan T hücrelerinin deriye göçünde T hücre yüzeyindeki KLA, intraselüler kutanöz adezyon molekülü (ICAM)-1, kemokin reseptör CCR10 ile vasküler endoteldeki adezyon molekülleri (P selektin, E selektin, CCL27) başlıca rol oynar. T hücresinin deriye göç etmesi ile inflamasyon süreci başlar (49).

2.4.3 Natural Killer ve Natural Killer T hücreleri

Natural Killer (NK) hücreleri akkiz ve kazanılmış immünitede köprü görevi görürler ve IFN- γ 'nın en önemli kaynağını oluştururlar (17). Yapılan çalışmalar psoriasis patogenezinde NK hücrelerinin selüler immünite ve sitokin yolağı arasında köprü görevi gördüğünü göstermektedir (51). Th1 ve Th2 hücre cevabının indüksiyonunun yanında günümüzde Th17 hücre cevabını da arttırdığı düşünülmektedir (51).

2.4.4 Dendritik Hücreler

Dendritik hücreler self toleransın gelişiminde ve adaptif immün cevap oluşumunda önemlidir. Çeşitli çalışmalarda farklı DH tipleri psoriasis lezyonlarında gösterilmiştir (17, 52). Dendritik hücreler *inflamatuvar dendritik epidermal hücreler*, *Langerhans hücreleri*, *dermal myeloid dendritik hücreler* ve *plazmatoid dendritik hücreler* olmak üzere gruplandırılırlar (53). Plazma dendritik hücreleri IFN- γ üretimini arttırarak immün mekanizmada görev alırlar (54).

2.4.4.1 İnflamatuvar Dendritik Epidermal Hücreler

Langerhans hücrelerinden Birbeck granüllerinin olmaması, CD1a'nın düşük ekspresyonu ile ve normal deride eksprese olmaması ile ayrılırlar (17). CD11c+ DH olarak bilinen bu hücre grubu psoriasis hastalarındaki inflamasyonda belirgin artış gösterir (53).

2.4.4.2 Langerhans Hücreleri

Langerhans Hücreleri karakteristik olarak tenis raketi benzeri Birbeck granülleri içerirler ve epidermisin suprabazal tabakasında lokalize olup keratinositler ile yakın ilişkilidirler (53). Primer görevi antijen prezentasyonu olan bu hücre grubunun psoriasisdeki görevi halen netlik kazanmamıştır (54). Ayrıca yapılan çalışmalarda CD80, CD86, CD40, CD83 ve ICAM-1'in hücre yüzeyinde belirlenmesi ile matür hal alan LH'nin lenf nodlarına doğru T hücrelerini uyarmak üzere gittiği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (39).

2.4.4.3 Dermal Myeloid Dendritik Hücreler

Dermal myeloid dendritik hücreler (mDC) dermiste yer alarak antijen alımı, maturasyonu ve lokal lenf nodlarına migrasyonu ile bu antijenlerin B ve T hücrelerine sunulmasında görev alırlar (55). MHC klas II ve faktör XIIIa ekspresyonu ile tanınırlar ve psoriatik lezyonda sayılarında artış gözlenir (17, 54).

2.4.4.4 Plazmatoid Dendritik Hücreler

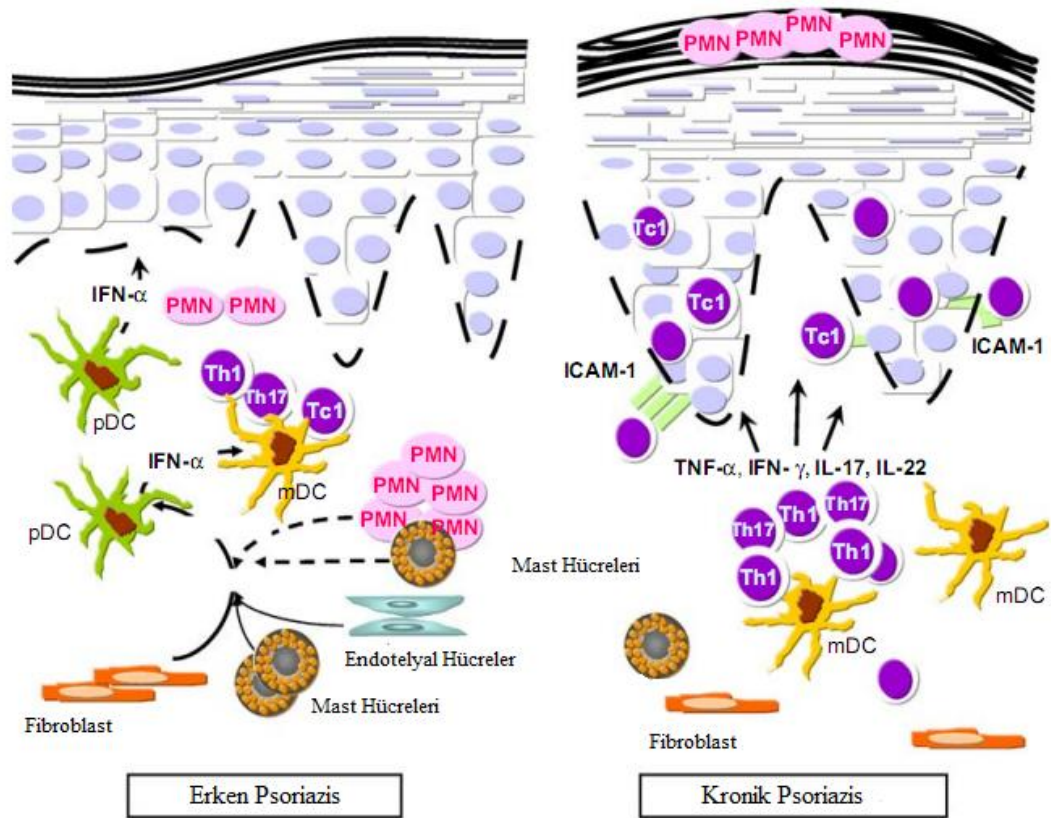
Plazmatoid dendritik hücreler (pDH) yüksek düzeyde HLA-DR eksprese ederek ve IFN salgılayarak psoriasis immunpatogenezinde rol alırlar (54). Normal

bireylerde plazma dendritik hücreleri normal düzeyde gözlenirken, psoriasisde lezyonlu ve lezyonsuz deride artış gözlenmektedir (54, 55).

2.4.5 Mast Hücreleri ve Makrofajlar

Mast hücreleri ve makrofajlar psoriasis lezyonlarının başlangıç ve gelişim fazında etkili olan hücrelerdir. Makrofajlar psoriasis lezyonlarında başlıca $\text{TNF-}\alpha$ sekresyonunu arttırarak etki ederler (17).

Şekil 3’de dendritik hücrelerin psoriasis immün patogenezindeki rolü özetlenmiştir (52).



Şekil 3. Dendritik hücrelerin psoriasis immün patogenezindeki rolü (52)

2.4.6 Keratinositler

Uyarılmış keratinositler pro-inflamatuar sitokinler, TNF- α , IL-1 α , IL-6, IL-8 (CXCL-8), kemokin ve büyüme faktörleri, eikosanoidler, katekolaminler, defensinler, S100 protein olmak üzere çeşitli mediatörler salgırlar. Endotel hücrelerinde adezyon molekülleri ekspresyonunu indükleyebilir ve dolaşan lenfositlerin dokuya göçüne olanak sağlayarak inflammatuar olaylarda başlatıcı rol oynayan hücre grubunu oluşturlar (40, 56, 57).

2.4.7 Nötrofiller

Psoriasis lezyonunda sayıları değişken olmak ile beraber sıklıkla üst epidermisde gözlenirler (17). Nötrofillerin hastalık mekanizmasında etkisi netleşmemekle beraber, psoriasisde lökosit elastazı etkileyerek keratinositler üzerine hiperproliferatif etki gösterdiği bilinmektedir (58).

2.4.8 Diğer Hücre Tipleri

Endotelyal hücreler, fibroblastlar psoriasis patogenezinde önemli rol oynarlar. Endotelyal hücreler psoriatik dokuda serum protein ve lökosit akışı ile, fibroblastlar ise parakrin etki ile keratinosit proliferasyonunu etkileyerek psoriasis patogenezinde rol alırlar (17, 59, 60).

2.4.2 Sitokin ve Kemokinler

Psoriasis lezyonlarında T lenfositler tarafından salınan ve Tip 1 sitokin olarak bilinen IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α ve IFN- γ ile IL-23, IL-17, IL-20, IL-

18'in düzeyleri yüksektir (61). Psoriasis ile ilişkili kronik inflamasyondan ve keratinosit proliferasyonundan bu sitokinler sorumludur. IL-2 en güçlü T lenfosit büyüme faktörüdür. IL-6, TNF- α ve IFN- γ 'nın üretimini artırır. IL-8 ise derideki inflamatuvar reaksiyonu düzenler, keratinosit proliferasyonunu sağlar (62).

IL-12, T lenfositler ile NK hücrelerinin proliferasyonu ve fonksiyonları için önemlidir (62). IL-12 ayrıca TNF- α ve IFN- γ üretimini de artırır. IL-17 keratinositlerin IL-6, IL-8, granülosit makrofaj-koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), ICAM-1 salgılamasını ve dendritik hücre maturasyonunu sağlar. IL-23 Th1 ve sitotoksik T hücre yanıtını düzenler. IL-23 tarafından salınımı düzenlenen IL-22'nin ise epidermal hiperplazi ve dermal infiltrasyonda önemli olduğu gösterilmiştir (62).

TNF- α Langerhans hücrelerinde maturasyonu indükleyerek T hücrelerinde ko-stimülatör bağlantıları düzenler. Prostaglandin, lökotrien sentezi ile beraber interselüler adezyon molekülü (ICAM), E-selektin üretiminde de artışa neden olur. IL-1, IL-6, IL-8, TGF- α , GM-CSF gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını uyarır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımında artış yapar. Keratinosit proliferasyonunu indükler (38).

IFN- γ da ASH'de stimülasyon yapar, keratinosit ve endotel hücre üzerindeki ICAM üretimini artırır. TNF- α ile beraber keratinositlerden IL-8 salınımını uyarır. TNF- α reseptörü ve IL-1 düzeyinde artış yapar (38).

Th2 kaynaklı IL-4, IL-10, IL-11, IL-19 psoriasis patogenezinde anti-inflamatuvar etki göstererek koruyucu rol oynar. IL-4, Th1 ilişkili inflamasyonda inhibisyon yapar ve hücre profilini Th2'ye çevirerek etki gösterir (62). IL-10 tip 2

sitokin üretimini arttırarak anti-inflamatuar etki gösterirken, IL-1 reseptör antagonisti etkiye de sahiptir. IL-11 TNF- α , IL-1 β , IL-12p40, IL-6 ve nitrik oksit üretiminde inhibisyon yaparak anti-inflamatuar etki gösterir. IL-19, Th1/Th2 cevabını Th2 yönünde değiştirir, IL-4 üretimini arttırırken, IFN- γ üretimini ise baskılar (62). Tablo 1’de psoriasis immünpatogenezinde yeri olan sitokinler özetlenmiştir (62).

Psoriasis immünpatogenezi ile ilgili yapılan çalışmalarda hastalıkta *Human β Defensin-2 (HBD-2)*, *Kathelisinidin (LL-37)*, *S100 proteini*’nin psoriasis lezyonunda arttığı saptanmıştır (6, 17). Psoriasisde lezyonda *Heat Shock Proteini (HSP)*-27,-60,-70 ve liganlarında da artış gösterilmiştir. Bu proteinlerin rollerinin ise nükleer faktör (NF)- κ B üretimi, DH stimülasyonu ve DH’lerde IL-12 ekspresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (63). Patogeneizde rol alan bir çok mediatörün regülasyonunda ise *Toll-like reseptörler (TLR)* görev almaktadır (64). Son yıllarda yapılan çalışmalarda *TLR-1*, *TLR-2* ve *TLR-5*’in psoriasisde keratinositlerden salgılandığı gösterilmiştir (57).

Psoriasis lezyonlarında eikosanoidlerin rolü netlik kazanmamış olsa da psoriasis hastalarında araşidonik asit, lökotrien, 12-hidroksieikosanoid asit, 15-hidroksieikosanoid asit, prostoglandin E ve prostoglandin F2 α lezyonda artmış düzeyde bulunmaktadır (17). Psoriatik deride TGF- α , amfiregulin (ARE6), heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü benzeri büyüme faktörü gibi epidermal büyüme faktörlerinde de (VEGF, nerve growth faktör vb..) artış görülebilir (17).

Tablo 1. Psoriasis immünpatogenezinde yeri olan sitokinler (62)

SİTOKİN	PSORİASİS PATOGENEZİNDEKİ ÖNEMİ
IL-1	• Proinflamatuvar sitokindir. • T hücrelerinden IL-2 ve IFN-γ ekspresyonunu uyarır. • Ayrıca nötrofil, makrofaj, monosit ve eozinofilleri de aktive ederek TNF-α, IL-6, IL-8 üretimini tetikler.
IL-2	• T hücrelerinin kuvvetli uyarandır. • NK, monosit, makrofaj hücrelerinde proliferasyona neden olur.
IL-6	• T hücrelerinin direkt olarak epidermise migrasyonundan sorumludur. Sitotoksik hücrelerin, aktive NK hücrelerinin, epidermal ve dermal hücrelerin büyüme ve diferansiasyonunu sağlarlar. • Koebner fenomeninde psoriatik deride artan IL-6'nın rol oynadığı düşünülmektedir.
IL-7	• T hücrelerinin büyüme ve diferansiasyonunda önemli rol oynar.
IL-8	• Nötrofil kemotaksisi ve degranülasyonu ile keratinosit aktivasyonu, anjiogenezisde önemli rol alır.
IL-15	• Keratinositler üstünde anti-apoptotik etki gösterir. • Anjiogenezi uyarak psoriasisde rol oynar.
IL-18	• IL-12 ile beraber NK, T hücreleri ve sitotoksik hücrelerden IFN-γ üretimini tetikler.
IL-20	• Keratinositlerde hiperproliferasyon etkisinin yanında IL-6, TNF-α, keratinosit büyüme faktörünü etkileyerek psoriasisde rol alır.
IL-12	• T ve NK hücrelerinin proliferasyonunu ve aktivitesini etkileyerek IFN-γ ve TNF-α üretimini stimüle eder. • T hücrelerinin Th1 yönünde proliferasyonunu sağlar, anjiogenezi stimüle eder.
IL-17	• IL-6, IL-8, GM-CSF ve prostoglandin-E₂'nin epitelyal, endotelyal ve fibroblastik hücrelerden ekspresyonunu sağlarken fibroblastlardan da ICAM-1 ekspresyonunu indükler
IL-23	• Th1 üzerinden IFN-γ proliferasyonunu ve üretimini artırır. • ASH'ler üzerinden de immünolojik yanıtta düzenleme yapar.
IFN- γ	• T, B, NK hücreleri, makrofaj ve diğer hücre tipleri üzerinde büyüme ve diferansiasyona etkiyerek etki gösterir. • IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, TNF-α düzeylerinde artış oluşturarak psoriasis patogenezinde etkilidir.
TNF- α	• IL-1, IL-6, GM-CSF, TGF, LT, PGE₂, E-selectin, ICAM-1, VCAM-1 düzeyinde artış oluşturur. Anjiogenezi ve keratinosit proliferasyonunu tetikler.

2.5 Klinik Özellikler

Psoriasis klasik lezyonu iyi sınırlı, eritemli beyaz skuamlı plaklar ile karakterizedir (13). Lezyon boyutu milimetrik bir papülden tüm vücudu kaplayan yaygın plaklara kadar değişim gösterebilir (17). Skuamlar kazınarak kaldırılacak olursa donmuş mum damlası kazındığındaki beyazlaşma ve katmanlar halinde kalkışına benzetilen görünüme “*Mum Lekesi Fenomeni*” denmektedir. Kazıma işlemine birkaç saniye devam edilirse parlak eritematöz yüzeyde küçük kanama odakları gözlenir. Buna da “*Auspitz Belirtisi*” denir. Auspitz belirtisi, tanısal özelliğe sahiptir ancak invers ya da püstüler psoriasisde bulunmaz (13). Spesifik olmayan bir travma sonrası lezyonsuz travma bölgesinde 7-14 gün sonra psoriasis lezyonlarının gelişmesine “*Koebner Fenomeni*” (*İzomorfik Fenomen*) denir. Koebner Fenomeni yaklaşık %25 hastada saptanır, hastalık şiddeti ile koreledir (17). Psoriasisde skuamlı plakta kazımaya devam edilecek olursa, lezyondan yapışık, nemli, bir tabaka kaldırılabilir. Buna “*Son Zar Fenomeni*” denir. Bu, epidermisin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psoriasis için patognomonik bir bulgudur (65).

Psoriasisin klinik olarak sınıflandırılması (17):

1. Psoriasis Vulgaris
2. Guttat Psoriasis
3. Küçük Plak Psoriasis
4. İnvers Psoriasis
5. Eritrodermik Psoriasis
6. Püstüler Psoriasis

- a) Jeneralize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch tipi)
 - b) Egzantematik Püstüler Psoriasis
 - c) Anüler Püstüler Psoriasis
 - d) Lokalize Püstüler Psoriasis
- 7. Sebopsoriasis
 - 8. Napkin Psoriasisi
 - 9. Lineer Psoriasis

2.5.1 Psoriasis Vulgaris

Psoriasis vulgaris lezyonları iyi sınırlı gümüş rengi plaklar ile karakterizedir. Psoriasis vulgaris psoriasis hastalarının %90'ında görülen en sık klinik tutulum şeklidir (6). Hastalığın predileksiyon bölgesi diz, dirsek, lumbosakral, intergluteal bölge ve saçlı deridir (13). Tek ve küçük lezyonlar birleşerek harita benzeri sınır oluşturdıklarında “*Psoriasis Jeografik*”, lezyonlar laterale doğru genişleyip birçok plağın birleşmesiyle sirsine şekiller oluşursa “*Psoriasis Gyrata*” olarak isimlendirilir. Merkezde kısmi iyileşme gösteren ve yuvarlak lezyonlarla sonuçlanırsa “*Anüler Psoriasis*” adını alır (17). Psoriasis lezyonları hastalığın morfolojisine göre de farklı isimler ile tanımlanırlar. “*Rupoid Psoriasis*” kozalak benzeri, “*Ostraceous Psoriasis*” ise istiridye benzeri hiperkeratotik lezyondur. “*Woronoff Halkası*” özellikle UV ve topikal kortikosteroid maruziyeti sonrasında psoriasis lezyonlarında görülen hipopigmentasyondur (17).

2.5.2. Guttat Psoriasis

Guttat psoriasis başlıca gövde ve proksimal ekstremiteler tulumu ile giden 0,5-1,5 cm çapında papüller ile karakterizedir. Tipik olarak gençlerde ve genç erişkinlerde gözlenir (13, 17). Hastalık HLA-Cw6 ve streptokokal üst solunum yolu enfeksiyonları ile yakından ilişkilidir (17, 67). PSORS1 gen lokusu da bu hastalıkla ilişkili bulunmuştur (67).

2.5.3 Küçük Plak Psoriasis

Küçük plak psoriasis klinik olarak guttat psoriasis benzese de hastalık yaşlı popülasyonda görülmesi ve kronik gidişinin yanında 1-2 cm çapında lezyonlardan oluşması ile guttat psoriasisden ayrılır (17).

2.5.4 İnverse Psoriasis

Psoriasis lezyonlarının aksilla, boyun ve genital bölge gibi kıvrım alanlarında lokalize olan tipidir (13). Lezyonda skuam azdır ya da görülmez. Sıklıkla derinin birbiri ile temas eden alanlarında parlak eritem ile karakterizedir (17).

2.5.5 Eritrodermik Psoriasis

Psoriatik eritrodermi, hastalığın yüz, el, ayak, tırnak, gövde ve ekstremiteler olmak üzere tüm vücut alanlarını tutan yaygın formudur. Hastalığa ateş, genel durum bozukluğu, sıvı-elektrolit dengesizliği, anemi, hipoalbuminemi gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir (13, 17). Hastalık dirençli kronik psoriasis formundan gelişebileceği gibi akut olarak eritrodermi formuyla da başlayabilir.

Jeneralize koebner reaksiyonu olarak UVB, antralin gibi tedaviler alan hastalarda ve jeneralize püstüler psoriasisde de görülebilir (13, 17).

2.5.7 Püstüler Psoriasis

2.5.6.1 Jeneralize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch Tipi)

Jeneralize püstüler psoriasis ani başlangıçlı, eritemli zemin üstünde yer alan 2-3 mm'lik steril püstüller ve ateş ile karakterizedir. Psoriasis hastalarının %2-4'ünü oluşturur (67, 68). Lezyonlar tırnak yatağı, el palmar ve ayak plantar bölgesi dahil tüm gövde ve ekstremitelerde yaygın olarak bulunur (17). Hastalık plak psoriasisde irritan tedavi sonrasında ya da kortikosteroid tedavisinin kesilmesi sonrasında görülebilir (67). Oral lezyonlar oral mukozada püstül ya da akut coğrafik dil gelişimi şeklinde olabilir. Subungal püstül de gözlenebilir. Psoriasisin bu formu bakteriyal süperenfeksiyon, sepsis ve dehidratasyon gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilir (68).

2.5.6.2. Egzantematik Püstüler Psoriasis

Egzantematik püstüler psoriasis viral enfeksiyon sonrasında jeneralize plak psoriasis ile beraber yaygın püstüler lezyonların görülmesi ile karakterizedir. Jeneralize formun aksine bu formda eşlik eden sistemik bulgular olmayıp hastalık tekrar etmeye eğilimlidir (17).

2.5.6.3 Anuler Püstüler Psoriasis

Psoriasisin nadir görülen bu formu anuler ve sirsine lezyonlar ile karakterizedir. Lezyonlar ilerleyerek jeneralize püstüler psoriasis formuna dönüşebilir. Gebelikte görülen benzer klinik durum **“impetigo herpetiformis”** adını alır (69). Sıklıkla hipokalsemi ile ilişkili olan bu form 3. trimesterden sonra görülür ve klinik olarak fleksüral bölgeleri tutma eğiliminde olan püstüler lezyonlar ile karakterizedir (17, 69).

2.5.6.4 Lokalize Püstüler Psoriasis

Lokalize püstüler psoriasis **“Akrodermatitis Kontinua of Hallopeau”** ve palmoplantar püstüler psoriasis olmak üzere iki şekilde görülür (67).

Akrodermatitis Kontinua of Hallopeau dermatitis repens olarak da bilinir; parmak uçlarından başlayarak el dorsoline, ön kola ve ayaklara yayılım gösteren steril püstüller ile karakterizedir (67). Lezyonlar sıklıkla lokalize travmaları takiben gelişir. Tırnak yatağı ve tırnak matriksi tutulumunda onikodistrofi ve anonişi görülebilir (67).

Palmoplantar püstüler psoriasis el palmar ve ayak plantar bölümünü tutan hiperkeratoz ve püstül formasyonu ile karakterizedir (13, 67). Hastalık bayanlarda daha sık olarak görülür ve plak tip psoriasise göre sigara içiciliği ile daha yakından ilişkilidir (67).

2.5.7 Sebopsoriasis

Sebopsoriasis seboreik bölgelerde (saçlı deri, glabella, nazolabial katlantı, perioral ve peristernal alanlar, intertriginöz bölgeler) lokalize olan eritematoz plaklar ile karakterizedir. Etyolojide *Pityriopsisorum ovale*'nin rolü net olmamakla birlikte antifungal tedavi etkili olabilmektedir (13, 17).

2.5.8 Napkin Psoriasis

Napkin psoriasis bebeklerde ilk olarak 3-6 aylıkken alt bezi bölgesinde gözlenir. Eş zamanlı olarak gövde ve ekstremitelerde de görülen lezyonlar genellikle 1 yıl sonrasında kaybolur (17).

2.5.9 Lineer Psoriasis

Lineer psoriasis psoriasisın nadir görülen formlarından olup, özellikle alt ekstremitelerde lineer olarak gözlenir. Gövdede dermatomal yerleşimli lezyonlar da görülebilir (17).

2.5.10 Psoriasisde Tırnak Tutulumu

Psoriasis hastalarında tırnak tutulumu hastaların %40'ında görülebilmektedir (70). Tırnak tutulumu saçlı deri tutulumu ve psoriatik artrit ile daha yakından ilişkilidir (6, 67). Psoriazde tırnak matriksi, tırnak yatağı, hiponişyum tutulumuna bağlı olarak değişik klinik bulgular görülür. Klinik olarak pitting, sarı-yeşil renk değişimi, salmon lekesi, paronişi, subungal hiperkeratoz,

onikolizis, onikodistrofi, splinter hemoraji şeklinde görülebilir (17, 67). Salmon lekesi özellikle psoriasis için spesifik olarak kabul edilir (17).

2.5.11 Coğrafik Dil

Coğrafik dil filiform papillaların lokal kaybı ile karakterize idiyopatik inflamatuvar hastalıktır. Hastalık serpenjinöz sınıra sahip eritematoz yamalar ile prezente olur (17). Psoriasis hastalığı olmayan bireylerde de görülmekle birlikte psoriasis hastalarında prevalansında artış olduğu belirtilmektedir (71).

2.5.12 Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit tüm popülasyonda %0,04-0,2 oranında gözlenir. Psoriasis hastalarının ise %5-42'sine eşlik eder (72).

Psoriatik artritin 5 klinik tipi mevcuttur: (72)

1. Distal İnterfalangial Eklem Tutulumu: En sık görülen formudur.
2. Asimetrik Oligoartiküler Tutulum
3. Simetrik Poliartiküler Tutulum: Romatoit Artrite benzer tutulum şeklidir.
4. Spondilitis ve sakroileitis
5. Arthritis Mutilans

Psoriatik artritte enthesitis sık görülen tutulum şeklidir. Romatoit artritte gözlenen romatoit nodüller psoriatik artritte gözlenmezken okuler inflamasyon (örn; anterior üveit) psoriatik artritte de gözlenebilir (72). Hastaların % 4,6'sında romatoid faktör pozitifliği gözlenirken, %7,6'sında ise anti-cyclic citrullinated

peptide antibodies (anti-CCP) pozitifdir (73). Psoriatik artrit hastalarında HLA-107 pozitifliği olan olgularda aksiyal ve sakroileak eklem tutulumu daha yüksek prevalansta gözlenmektedir (72).

2.6 Histopatoloji

Psoriasis histopatolojisi lezyonun yaşına göre değişiklik göstermektedir. Erken dönem lezyonların histopatolojisi spesifik değişim göstermezken papillaların bir kaçında süperfisyal perivasküler T hücre infiltrasyonu, dermal papillada kan damarlarında kıvrımlanmada artış, orta düzeyde dermal ödem, T lenfosit ve nötrofil egzositozu ile beraber minimal dermal spongioz ile karakterizedir (17, 74). Granüler tabakada fokal kayıp gözlenebilir (17).

Papüler ve erken plak dönemi lezyonlarında hafif düzeyde epidermal hiperplazi, nötrofil egzositozu, parakeratozis gözlenir. Bu dönemde dermiste inflamatuvar infiltrat lenfosit, histiosit, nötrofil ve ekstravaze eritrositlerden oluşur (74).

Tam gelişmiş psoriasis lezyonunda epidermal retelerde reguler uzama, suprapapiller incelme, granuler tabakada ve spinöz tabakada incelme gözlenir. Epidermis üst katmanında spongioz minimaldir ya da gözlenmez. Parakeratoz ve beraberinde hipogranüloz, ortokeratozis gözlenir. Parakeratozis içinde nötrofil kümelenmeleri **“Munro Mikroabseleri”** olguların %75’ine eşlik eder (74).

Guttat psoriasis retelerde belirgin uzama olmaksızın epidermal hiperplazi, granuler zonda kayıp, nötrofillerden oluşan inflamatuvar infiltrat, parakeratozisi

çevreleyen normal düzeyde ortokeratozis varlığı ile klasik plak tip psoriasisden ayrılır (14,72).

Püstüler psoriasisde predominant diagnostik ve histopatolojik bulgu spinöz tabakada nötrofil kümelerinden oluşan ve *“Kogoj’un spongioform püstülü”* adı verilen intraepidermal püstül formasyonudur (14, 72,74).

Eritrodermik psoriasis ise klasik psoriasis bulgularından farklı olarak stratum korneum tabakasının yokluğu, süperfisyel dermal damarlarda belirgin dilatasyon ile karakterizedir (72).

2.7 Tanı

Psoriasisin tipik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Hastalıkta tanı tipik klinik görünüm ve histopatolojik inceleme ile konulur (13).

2.7.1 Ayırıcı Tanı

Psoriasis ile birçok hastalık ayırıcı tanıya girmektedir. Hastalığın ayırıcı tanısında lezyonların lokalizasyonu ve hastalığın klinik tipi önemlidir (13, 17).

Psoriasis vulgaris lezyonları klasik lezyon olarak eritemli skuamlı plaklar ile seyrettiğinde başlıca numuler dermatit, kutanöz T hücreli lenfoma, tinea korporis ile karışabilirken, liken simpleks kronikus, pityriasis rubra pilaris, seboreik dermatit, parapsoriasis, subakut kutanöz lupus eritematozus, inflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevüs, kontakt dermatit ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır (17). Saçlı deri tutulumunda seboreik dermatit, sifiliz gibi korona yapan durumlardan ayrılmalıdır (13).

Guttat psoriasis klinik olarak pityriasis rozea, pityriasis likenoides kronika, liken planus, küçük plak parapsoriasis, PLEVA, ilaç erüpsiyonu ile karışabilir. Guttat psoriasis düşünülen olgularda sekonder sifiliz de mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir (17).

Eritrodermi ile giden psoriasis olgularında ilaca bağlı eritrodermi, egzama, kutanöz T hücreli lenfomalar, pityriasis rubra pilaris ayırıcı tanıda dışlanmalıdır (17).

Püstüler psoriasisde impetigo, superfisyal follikülit, reaktif artrit sendromu, kandidiyazis dışlanması gereken hastalıklardır. Pemfigus foliaceus, immunglobulin A pemfigusu, Sneddon Wilkinson Hastalığı, migratuar nekrolitik eritem, geçici neonatal püstüler melanosiz, yenidoğan döneminin akropüstülozisi, akut jeneralize egzantematöz püstülozis de ayırıcı tanıda düşünülmelidir (17).

Tırnak tutulumu ile giden olgularda tırnağın mantar enfeksiyonları, liken planus ve egzama tırnağı dışlanmalıdır (13).

2.8 Tedavi

Psoriasis tedavisinde temel amaç DNA sentezini inhibe ederek mitozu baskılamak, epidermal turn-over'ı normale döndürmek ve anti-inflamatuar etki sağlamaktır (14). Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen bu hastalığın patogenezinde genetik faktörler, presipite edici faktörler (travmalar, enfeksiyonlar, ilaçlar, alkol ve iklim koşulları), hücreler (keratinosit, fibroblast, lenfositler, mast hücreleri, endotel hücreleri, polimorfonükleer hücreler (PMNL), Langerhans hücreleri) ve

bu hücrelerden salgılanan moleküller suçlanmaktadır. Hastalıkta yeni tedavi rejimleri ise immupatogenezdeki bu basamakları hedef almaktadır (75, 76).

Psoriasisde tedavi yöntemleri topikal tedaviler, fototerapi ve sistemik tedaviler olmak üzere üç grupta incelenir (17, 75). Psoriasisde tedavi seçiminde ise hastanın yaşı, cinsiyeti, daha önce uygulanan tedavileri, hastalığın yaygınlığı, süresi, tipi, eşlik eden diğer sistemik hastalıkları, sosyoekonomik durumu ve duyu durumu önem taşımaktadır (13, 17).

2.8.1 Topikal Tedaviler

2.8.1.1 Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler, etkilerini stratum korneuma penetre olarak ve steroid reseptörlerine bağlanarak gösterirler. DNA sentezini bozar ve inflamasyonu inhibe ederler (76).

Topikal kortikosteroidler hafif ve orta düzey psoriasis hastalarında sıklıkla birinci basamak tedaviyi oluştururlar. Topikal olarak diğer ajanların irritasyon riski nedeni ile tercih edilmeyeceği fleksüral bölgeler ve genital bölgelerde daha güvenle kullanılırlar. Etkilerini 2 ila 4 hafta içinde gösterirler. Taşıflaksi gelişimi kullanımı sınırlayan önemli bir etkidir (17). Yan etkileri atrofi, telanjektazi, stria, travmatik purpura, perioral dermatit, hipertrikoz ve nadir olarak da kontakt dermatit olarak sıralanabilir (77).

2.8.1.2 Vitamin D₃ analogları

Vitamin D analogları etkilerini nükleer hormon reseptör ailesinden vitamin D reseptörlerine bağlanarak gösterirler (17). Keratinosit büyümesinin inhibisyonu, keratinosit diferansiasyonunun düzenlenmesi, keratinosit ve T lenfositleri üzerinden inflamasyonun azaltılması ile psoriasis tedavisinde etkilidirler (77). Topikal kortikosteroid ve kalsipotriol tedavisinin beraber kullanımı ise sinerjik etki nedeni ile önerilmektedir (76).

Kalsipotriol, takalsitol ve maksakalsitol tedavide kullanılan vitamin D₃ analoglarıdır (17). Tedavide gözlenen en önemli yan etki ise hafif düzeyde gözlenen irritasyondur (77).

2.8.1.3 Tazaroten

Tazaroten topikal bir retinoiddir. %0,05 ve %0,1 olmak üzere jel ve krem formunda bulunur (17). Retinoidler psoriasis tedavisinde etkilerini retinoik asit reseptör üzerinden gen düzeyinde etki ederek keratinosit proliferasyonu ve diferansiasyonunu düzenleyerek göstermektedir. Tazarotene bağlı yan etki doz bağımlı olarak yanma, kaşıntı ve kızarıklık şeklinde gözlenir (77).

2.8.1.4 Antralin (1.8-dihydroxyanthrone; cignolin, dithranol)

Antralin DNA sentezini ve mitozu inhibe ederek keratinositler üzerinde antiproliferatif etki gösterir (17, 76). Klasik antralin tedavisi 0,05-0,1 konsantrasyonda petralatum ya da çinko pasta içinde günde bir kez uygulanır. Haftalık olarak konsantrasyonu %4'e kadar arttırılabilir. En sık görülen yan etkisi irritan kontakt dermatit ve deri, saç, tırnak, giysilerde görülen boyanmadır (17).

2.8.1.5 Katran

Katran DNA sentezi süpresyonu, mitotik aktivitede azalma ve anti-inflamatuar özellikleri ile psoriasis tedavisinde etki gösterir (17). Follikülit, giysi ve deriyi boyama özelliği, uzun süreli kullanımında deri kanseri riskinde artış kullanımını sınırlandırmaktadır (17, 77).

2.8.1.6 Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Takrolimus ve pimekrolimus kalsinörin inhibisyonu ile T lenfosit sinyal transdüksiyonunu ve IL-2 transkripsiyonunu bloke eden makrolid antibiyotiklerdir (17). Yapılan çalışmalarda kıvrım bölgelerinde ve yüz tutulumunda psoriasisde etkili olduğu gözlenmiştir (78, 79).

2.8.1.7 Keratolitikler

Salisilik asit, vazelin-salisilik asit karışımı, üre-salisilik asit karışımı en sık kullanılan ajanlardır (75). Keratolitik etkili tedaviler psoriasisde topikal tedavi için bariyer oluşturan skuamları kaldırarak etki gösterirler (17).

2.8.1.8 Topikal Antimetabolitler

5-Fluorourasil psoriasis tedavisinde kullanılan primidin analogudur. Topikal ve intralezyonel olarak tırnak psoriasis olgularında uygulanmaktadır (13, 75).

2.8.2 Fototerapi ve Fotokemoterapi

Fototerapi iyonizan olmayan elektromanyetik radyasyonun tedavi amaçlı kullanımınıdır. Fotokemoterapi ise iyonize olmayan radyasyonun fotosensitize

edici ajanlar ile beraber kullanılmasıdır (80). Psoriasis tedavisinde etkisini apoptozisi indükleyerek ve Th1 immün yanıtını Th2 immün yanıtına çevirerek gösterir (17).

Psoriasis tedavisinde UVB, darbant UVB (db UVB), PUVA kullanılan fototerapi seçenekleridir (17, 80). Psoriasis tedavisinde tek başına ya da topikal ve sistemik ajanlar ile tercih edilen fototerapi yöntemleri kullanılabilir (80).

2.8.3 Excimer Lazer

308nm excimer lazer fokal olarak lezyonlu deriye uygulanabilir. Diz ve dirsek yerleşimi gibi lokalize lezyonu olan direçli psoriasis olgularında kullanılabilir (17, 81).

2.8.4 Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavinin etki mekanizması fotosensitizan bir maddenin ışık etkisi ile aktive olması ve oluşan oksijen radikallerinin hücre destrüksiyonu yaratmasına dayanmaktadır. Fotosensitizan olarak 5-Aminolevulinik asit kullanımı ile fotodinamik tedavinin dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanımı yaygınlaşmıştır (82). Psoriasis tedavisinde fototerapinin etkili olduğunu gösteren yayınlar olmakla beraber etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (17, 83).

2.8.5 Klimatoterapi

Klimatoterapi atmosfer, ısı, nem, güneş ışığı, deniz suyu, termomineral içerikli sular ve çamurun kullanıldığı bir tedavi yöntemidir. Deride suların fiziksel etkisi olan hidrasyonun sağlanması, mekanik-termal etki, elementlerin etkisi, anti-bakteriyal etki, nöropsikolojik ve immunolojik etkiyle psoriasis tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir (84).

2.8.6 Sistemik Tedaviler

Psoriasis tedavisinde sistemik tedavi endikasyonları şu şekilde sıralanabilir (13):

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

Psoriasis tedavisinde mevcut sistemik tedaviler ise geleneksel tedaviler, ikincil ajanlar ve biyolojik ajanlar olmak üzere üç grupta incelenebilir.

1-Geleneksel tedaviler:

- Metotreksat
- Siklosporin
- Asitretin

2-İkincil ajanlar:

- Fumarik asit esterleri
- Sülfosalazin
- Hidroksiüre
- 6-Tiyoguanin
- Mikofenolat mofetil
- Takrolimus
- Leflunomid
- Azotiopürin

3-Biyolojik ajanlar

TNF α antagonistleri

- İnfliximab
- Etanercept
- Adalimumab

T Hücrelerini ve ya Antijen Sunan Hücreleri Hedefleyen Ajanlar

- Alfacept

Anti-interlökin 12/ İnterlökin 23 p40

2.8.6.1. Geleneksel Tedaviler

2.8.6.1.1 Metotreksat

Metotreksat (MTX) folik asit antagonistidir. Etkisini **dihidrofolat redüktazı (DHFR)** inhibe ederek DNA ve RNA sentezi için gerekli olan tetrahidrofolat oluşumunu önleyerek gösteririr (76). Hücre bölünmesini S fazında durdurarak keratinosit proliferasyonunu inhibe eder (39). Psoriasis tedavisinde etki mekanizmasının ise DHFR inhibisyonundan ziyade pürin metabolizmasında

görevli olan *5-Aminoimidazole-4-Carboksamid ribonükleotid transformilaz (AICAR)* üzerinden olduğu düşünülmektedir. AICAR inhibisyonu ile ise ekstraselüler ortamda biriken adenosin sayesinde anti-inflamatuar etki görülmektedir (17). Metoteksat bu etkilerinin yanında B ve T hücrelerinden IL-1, IFN- γ , TNF- α gibi sitokinlerin üretimini inhibe ederek immünmodulatuar etki de gösterir (39).

Metotreksatın önerilen dozu, haftada 7,5-25 mg'dir. Oral, i.v veya i.m şekilde uygulanabilir. Önerilen test dozu ise 2,5-5 mg'dir (85). Tedavi ile birlikte MTX yan etkilerini önlemek için 1-5 mg/gün folik asit kullanılması önerilir (86). Etkisi 4 ile 8 hafta arasında gözlenir (17).

Renal yolla atıldığı için böbrek fonksiyon bozukluğu olduğu durumlarda kullanılmaması önerilir. İlacın yan etkileri ise doz bağımlı olarak gözlenmektedir (17). Sıklıkla gözlenen toksisite belirtileri bulantı, kusma, stomatit, sersemlik hissidir. Gözlenen bu yan etkiler ilacın i.m ve ya s.c uygulananımıyla ve folik asit desteği ile azaltılabilir. En önemli yan etkileri ise miyelosüpresyon, hepatotoksisite ve pulmoner fibrozisdir. Hepatit, tuberküloz reaktivasyonu, lenfoma MTX alan hastalarda raporlanmıştır (85). İlaçlar ile etkileşimde de toksisite riski artabileceği için başlıca anti-inflamatuar ilaçlar ve sulfon gruplarının birlikte kullanılması durumunda dikkat edilmelidir (17, 85).

Hematolojik yan etkilerin değerlendirilmesi için ilk dozun düşük dozda 2,5-5 mg/hf olarak verilmesi önerilebilir, ancak ciddi pansitopeni tedavi sırasında herhangi bir zamanda gerçekleşebilir. Sıklıkla doz yükseltilmesinden 4-6 hafta sonra gözlenir (85).

Karaciğer hasarı steatohepatotoksite şeklinde gözlenir. AST değerinin 5-9 katına çıkması durumunda karaciğer biyopsisi önerilir. Karaciğer biyopsisi için kümülatif MTX dozunun ise 1,0-1,5 gr'den 3,5-4,0 gr'ye çıkarılmasının daha uygun olduğunu gösteren yayılar bulunmaktadır (85, 87, 88). Karaciğer fibrozisini değerlendirmek için serum prokollojen-3 kullanılabilir. Ayrıca magnetik rezonans elastografi ve karaciğer fibrozis paneli de karaciğer biopsisi yerine gelecekte kullanılabilecek yöntemler haline gelebilir (85).

2.8.6.1.2. Siklosporin

Siklosporin etkisini T hücre aktivasyonun erken fazında, siklofilin'e bağlanarak kalsinörin inhibisyonu ile gösterir. Böylece transkripsiyon faktörleri ve NF- κ B üzerinden T hücre aktivasyonunda blokaj gerçekleştirir, IL-2, IFN- γ düzeyini de azaltır (85). Oral solusyon ve kapsül şeklinde formları bulunmaktadır (17). Psoriasis tedavisinde önerilen doz aralığı 2,5-5 mg/kg/gündür. İkiye bölünmüş dozlarda önerilir. Lezyonların silinmesi için uzun süreli tedavi gerekebilir. Siklosporin tedavisinde önerilen uygulama 2,5-3 mg/kg/gün dozda başlanarak klinik yanıtı göre 5 mg/kg/gün'e kadar dozun yükseltilmesidir. Klinik cevap alındıktan sonra doz kademeli olarak düşürülebilir. Psoriasis tedavisinde diğer bir kullanım şekli de 5 mg/kg/gün olarak tedavinin başlanması, sonrasında kademeli olarak doz düşürülmesi şeklindedir (85).

En önemli yan etkisi nefrotoksisite ve hipertansiyon olup bu etki siklosporin'in vazokonstrüktif etkisinden kaynaklanmaktadır. Kısa süreli tedavide yan etkiler geçici olabilirken uzun süreli tedavide ise kalıcı skar nedeni ile renal

yetmezlik görülebilir. Hipertansiyon gelişimi durumunda Ca kanal blokörleri tedavide önerilir. 200 seans ve üstü PUVA tedavisi alan hastalarda siklosporin ile beraber melanom dışı deri kanseri gelişme riski artış gösterir. İnternal malignensi oranı ise popülasyona oranla belirgin artış göstermez (85). Hastaların %6'sında hipertrikoz, %15'inde baş ağrısı %7'sinde parestezi ve %5'inde kas ağrıları gözlenebilir. Ayrıca jinjival hiperplazi, epilepsi eşiğinde düşme, pulmoner semptomlar, gastrik intolerans da gözlenebilen yan etkilerdendir (85).

2.8.6.1.3 Asitretin

Asitretin psoriasis tedavisinde kullanılan ikinci jenerasyon sistemik retinoiddir (17). Retinoidler epidermal proliferasyonu modüle ederek ve anti-inflamatuar, immunmodülatuar etkiler ile psoriasis tedavisinde etki gösterirler (85). Psoriasisin eritrodermik ve jeneralize püstüler tipinde asitretin cevabı oldukça iyidir (17).

Retinoidlerin etkileri doz bağımlıdır. 10-50 mg/günlük dozlarda verilir. Maksimum etkileri 3-6 ay gibi uzun sürede gözlenir (85).

FDA gebelik kategorisi terotojenite riski nedeni ile X'dir. İlacı kullanan bayan hastalarda tedavi bitiminden sonra 3 yıl süre ile kontrasepsiyon önerilir. En sık gözlenen yan etkisi mukokütanöz yan etkilerdir. Hiperlipidemi de sık olarak gözlenir ve literatürde hiperlipidemiye bağlı fulminan pankreatit geliştiren olgu raporları bulunmaktadır. DM, obezite ve alkol kullanımı durumunda hiperlipidemi gelişiminde artış gözlenir. Transaminaz yüksekliği olguların %13-16'sında gözlenir, asitretine bağlı toksik hepatit raporlanmıştır. Diffüz idiyopatik

hiperostozis, pseudotümör benzeri semptomlar, kas ve eklem ağrıları diğer yan etkileri arasında sayılabilir (85).

2.8.6.2 İkincil Ajanlar

2.8.6.2.1 Fumarik Asit Esterleri

Fumarik asit deriveleri etkilerini T lenfosit fonksiyonunu inhibe ederek, sitokin profilini Th1'den Th2'ye çevirerek gösterir ve keratinosit proliferasyonunu inhibe ederler (85). Kronik gastrointestinal sistem hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, ciddi kemik iliği yetmezliği olan olgular fumarik asit esterleri ile tedavi edilmemelidir (17). Lenfositopeni, gastrointestinal bulgular ve flushing en sık görülen yan etkileridir (77).

2.8.6.2.2. Sülfosalazin

Sülfosalazinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber anti-inflamatuar etkisi ile psoriasis hastalarında kullanılır. Başlangıç dozu günde iki kez 500 mg'dır, doz 3-4 gr/güne kadar yükseltilebilir. Yan etkileri başlıca gastrointestinal intolerans, baş ağrısı, atralji, ilaç ateşi, oligospermidir. Nadir ancak ciddi yan etkilerinden biri de lökopeni ve agranülositozdur (85).

2.8.6.2.3 Hidroksiüre

Psoriasisde DNA sentezini inhibe ederek etki gösteren bir anti-metabolittir (75). Tedavi dozu 0,5-1,5 g/gündür (85). Hidroksiüre metotreksata dirençli ve karaciğer yetmezliği olan durumlarda kullanılabilir (39, 75). Major yan etkisi

kemik iliği süpresyonu olmakla beraber karaciğer ve renal toksisite ise nadir görülen yan etkileridir (85).

2.8.6.2.4 Tioguanin

DNA ve RNA sentez ve fonksiyonlarını inhibe eden bir anti-metabolittir (75). Pürin sentezinde görevli olan hipoksantin guanin fosforibozil transferaz inhibisyonu yapar. Kullanımında en önemli yan etkisi kemik iliği ve gastrointestinal sistem toksisitesidir (39).

2.8.6.2.5 Mikofenolat Mofetil

Guanin nükleotit sentezini inhibe ederek B ve T hücreleri üzerine etki gösterir. Genel olarak iyi tolere edilir, ancak nadiren gastrointestinal, hematolojik ve genitoüriner sistem yan etkileri gözlenebilir (85).

2.8.6.2.6 Takrolimus

Kalsinörin inhibisyonu yaparak T lenfosit aktivasyonunu inhibe eder. Başlıca yan etkileri hipertansiyon, DM, nefrotoksisite, nörotoksisite ve gastrointestinal irritasyondur (85).

2.8.6.2.7 Leflunomid

Leflunomid primidin sentezini inhibe ederek etkisini gösterir. Başlıca yan etkisi gastrointestinal irritasyon olmakla beraber karaciğer enzimlerinde artış, lökopeni, ilaç erüpsiyonu, baş ağrısı ve enfeksiyon riskinde artış diğer yan etkileridir (85).

2.8.6.2.8 Azotiopürin

Azotiopürin pürin sentezini inhibe eden pürin analogudur. Yan etkilerinin başlıcaları kemik iliği toksisitesi ve hepatotoksisitedir. Tiopürin metil transferaz eksiliği olan hastalarda miyelosüpresif etkisi daha belirgin olarak ortaya çıkar ve bu hastalarda enzim düzeyine göre doz ayarlaması yapılması gerekir (85).

2.8.6.3 Biyolojik Ajanlar

2.8.6.3.1 TNF- α Antagonistleri

TNF- α , T lenfositleri, makrofajlar ve keratinositler tarafından üretilen pro-inflamatuar sitokindir ve psoriatik deride yüksek miktarda bulunmuştur. IL-1, IL-6, IL-8 dahil sitokinlerin üretimini uyarır, transkripsiyon faktörü κ ve β 'yı arttırarak, keratinosit çoğalmasını sağlar. TNF- α nötrolizasyonu ile psoriasis ve psoriatik artrit patofizyolojisindeki inflammatuar basamaklarda aksamalar oluşur (89).

TNF α antagonistleri

- İnfliximab
- Etanercept
- Adalimumab

2.8.6.3.1.1 İnflksimab

İnflksimab mürin ve insan DNA sekanslarından elde edilen, TNF- α antagonisti monoklonal IgG1 antikorudur (89). FDA tarafından 2006 yılında psoriasisde kullanımı için onay almıştır (90). Psoriatik artrit tedavisinde de etkilidir (90, 91). İlaç 0, 2, 6. haftalarda ve takip eden her 8 haftada bir olmak üzere 3-5 mg/kg'a iv infüzyon ile verilir (90).

2.8.6.3.1.2 Etanercept

Etanercept TNF- α reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı domainleri olan p75 subünitesi ile bu subüniteye bağlı insan IgG1 Fc parçasını içeren çözünür füzyon proteinidir. İlaç ilk 12 hafta haftada iki kez 50 mg s.c (100 mg/hf) ve takiben 50 mg/hafta olarak uygulanır (92).

2.8.6.3.1.3 Adalimumab

TNF- α monoklonal antikorudur. İnfliksimaba benzer şekilde çözünebilir ve transmembran TNF- α 'yı baskılar (90). Adalimumab subkutan olarak ilk hafta 80 mg, ilk dozdan bir hafta sonra 40 mg ve takiben 15 günde bir 40 mg olmak üzere uygulanır (89).

TNF- α antagonistlerinin yan etkileri arasında enfeksiyonlara yatkınlık, tüberküloz reaktivasyonu, konjestif kalp yetmezliği, maligniteler, demiyalizan hastalıklar, enjeksiyon yeri reaksiyonları, deri erüpsiyonları, hematolojik anomaliler, otoantikor (ANA, anti-DsDNA) oluşumu yer almaktadır (93, 94).

2.8.6.3.2. T Hücrelerini ve ya Antijen Sunan Hücreleri Hedefleyen Ajanlar

2.8.6.3.2.1 Alefacept

Alefacept, T hücre aktivasyonunu inhibe ederek etkili olan füzyon proteinidir. CD2'ye bağlanır ve LFA-3/CD2 etkileşimini inhibe eder ve selektif olarak bellek T hücrelerini etkiler (94). İntramusküler olarak 12 hafta boyunca haftada 15 mg olarak uygulanır (91).

Alafacept kullanımı sırasında enfeksiyon riskinde, fırsatçı enfeksiyonlarda ve malignite riskinde artış olmadığı bildirilmektedir (94).

2.8.6.3.3 Anti-interlökin 12/İnterlökin 23 p40

IL-12 ve IL-23 p40 subunitine bağlanan insan IgG1 κ monoklonal antikorudur. Th1 yolağında önemli olan IL-12 yolunu inhibe etmesinin yanında IL-23'ün CD4+ T hücrelerinden IL-17 salınımını da bloke eder (95, 96).

2.9 Psoriasis Komorbiditeleri

Psoriasis immün aracılı mekanizmalar ile gelişen İmmün Mediated İnflammatory Disease (IMID) olarak tanımlanan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu gruptaki diğer hastalıklar arasında ülseratif kolit, Crohn Hastalığı gibi gastrointestinal sistem hastalıkları, psoriatik artrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi romatolojik hastalıklar bulunmaktadır (97).

Psoriasis komorbiditeleri başlıca iki grup altında incelenebilir (98).

Tablo 2: Psoriasisde komorbiditeler (98, 99)

İmmün aracılı inflamasyon ile ilişkili komorbiditeler
• Psoriatik artrit • Crohn Hastalığı • Psoriasis ilişkili püstüler hastalıklar (jeneralize püstüler psoriasis, palmoplantar püstüloz, akrodermatitis) • Çölyak Hastalığı
Metabolik disregülasyona bağlı komorbiditeler
• Metabolik sendrom • Kardiyovasküler hastalık

2.9.1 Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit psoriasis ile benzer patofizyolojik yolağa sahip olan hastalıkların başında gelir. Hastalık başlıca HLA-107 pozitifliği ve tip 2 psoriasis ile ilişkilidir (98).

2.9.2 Crohn Hastalığı

Crohn Hastalığı psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre 7 kat daha fazla gözlenmektedir. Psoriasis immünpatogenezinde önemli bir sitokin olan IL-23'ün Crohn Hastalığında ve ülseratif kolitte de patogeneze yeri olduğu bu sitokinin IL-23R geninin 1p31 kromozomunda gösterilmesiyle kesinlik kazanmıştır (98).

2.9.3 Palmopantar Püstülozis

Palmopantar püstülozis el içi ve ayak tabanının hiperkeratoz ve püstül formasyonu ile karakterize hastalıdır. Hastalık sıklıkla bayanlarda gözlenmekte olup sigara içiciliği ile yakından ilgilidir. Yapılan genom analizleri sonucunda hastalığın plak psoriasisden farklı bir antite olduğu gösterilmiştir (99). Hastaların %20'sinde ise ailelerinde psoriasis öyküsü olduğu ve %10'unda ise vücutlarının farklı bir yerinde psoriasis lezyonu olduğu gözlenmiştir (97, 99).

2.9.4 Çölyak Hastalığı

Psoriasis hastalarında kontrol grubuna oranla daha yüksek oranda çölyak hastalığı görüldüğü yakın zamanda yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (100).

Antikor pozitifliği gösteren hastalarda glutensiz diet uygulanması ile de psoriasis lezyonlarında düzelme gözleendiği belirtilmiştir (99).

2.9.5 Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom; obezite, hipertansiyon, insülin direnci, hipertrigliseridemi ve yüksek densiteli lipoprotein düşük olduğu klinik ve metabolik bozuklukların genel ismidir (97). Metabolik sendromu değerlendirme kriterlerinde obezitenin ve bel ölçümünün metabolik sendromda insülin rezistansını gösteren önemli bir kriter olduğu belirtilmiştir (101). Yapılan değerlendirmelerde metabolik sendrom tanısı için National Cholesterol Education Program's Adult Panel III (ATP III) aşağıdaki kriterleri belirlemiştir (101).

- Bel çevresi : erkeklerde >102 cm, kadınlarda > 88 cm
- Hipertrigliseridemi : > 150 mg/ dl (>1,7mmol/L)
- HDL kolesterol : erkeklerde: < 40 mg/dL (<1.0 mmol/L)
kadınlarda: < 50 mg/dL (<1.3 mmol/L)
- Kan basıncı : >135/85 mmHg
- Açlık plazma glukozu : > 100 mg/Dl

Psoriasis hastaları ile kontrol grubu arasında karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda psoriasis hastalarında metabolik sendrom görülme sıklığı önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Psoriasisın şiddeti ve başlangıç yaşının da metabolik sendrom ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (98).

2.9.6 Kardiyovasküler Hastalıklar

Psoriasisde oklüzif vasküler hastalıkların sıklığı konusunda yapılan çalışmalarda, davranışsal bozukluklar ve eşlik eden diğer riskler nedeniyle koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsü gibi mortalitesi yüksek olan hastalıkların daha fazla oranda gözlenebileceği belirtilmektedir (97). Kardiyovasküler hastalıklar için bilinen risk faktörleri; beden kitle indeksi (BKİ), sigara kullanımı, obezite, diyabet, hipertansiyondur. Günümüzde psoriasis de kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir (99).

Psoriasisde kardiyovasküler hastalık görülme sıklığının patofizyolojisi net açıklanamasa da lipid metabolizmasındaki regülasyonda bozulma, kronik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu patogeneze sorumlu tutulmaktadır (97, 98). Kardiyovasküler hastalıklar ve psoriasisin benzer immünolojik patogeneze sahip olduğu ise yakın zamanda yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (102). Her iki hastalıkta görülen ortak immünopatogenez basamakları aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Lenf nodunda antijen sunan hücrelerin naive T hücrelerini aktive etmesi,
- LFA-1 üretiminde artış,
- Aktive T hücrelerinin kan damarlarına migrasyonu,
- LFA-1 ve ICAM-1 ilişkili ekstrasvazasyon,
- Aktive T hücrelerinin dendritik hücreler ile ilişkiye girmesi,
- Aktive olan T hücrelerinden salgılanan kemokin ve sitokinler ile inflamasyonun başlaması (102).

2.10 Osteopontin

Osteopontin (OPN) *Spp-1 geni* ile kodlanan ilk kez 1979 yılında tanımlanmış olan fosforile glikoasidik glikoproteindir (12). Osteopontin *Eta-1 (early T-lymphocyte activation)* olarak da tanımlanmaktadır. Böbrek, uterus, plasenta, kulak, arterial düz kas hücrelerinde olmak üzere bir çok dokuda ve anne sütü dahil vücut sıvılarında bulunabilmektedir (12, 103, 104). Makrofaj, dendritik hücreler, natural killer hücreleri, T hücreleri ve B hücreleri başta olmak üzere çeşitli hücrelerden salgılanmaktadır (105). **Opn geni** insan genomunda 4. kromozomda lokalize olarak bulunur. OPN *intraselüler OPN (iOPN)* ve *salgılanan OPN (sOPN)* olmak üzere başlıca iki formda bulunur. İmmünsistem sinyal iletiminde ve hücre migrasyonunda önemli yere sahip olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (12).

Osteopontinin normal deride bazal keratinosit tabakasında eksprese olmaktadır (12). Ayrıca osteopontin kıl folikülü, sebace gland ve ter kanallarında da eksprese olduğu gösterilmiştir. Güneş ışığı ile deride ekspresyonu artmakta ve başlıca spinöz tabakada olmak üzere granüler tabakaya doğru da üretiminde artış gözlenmektedir (106).

Osteopontinin enfeksiyöz deri hastalıkları (*Borrelia*, *Herpes simplex*, *Riketsia* vb.), tip-1 hücre ilişkili deri hastalıkları (sarkoidoz, tuberküloz), sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, multipl skleroz, T hücre ilişkili alerjik kontakt dermatitte artmış ekspresyonu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Erken aşırı duyarlılık reaksiyonlarında ise Th2 regülasyonu üstünden etkili olduğu bilinmektedir (12). İnflamasyon ve doku yeniden yapılanmasında görevli olan bu

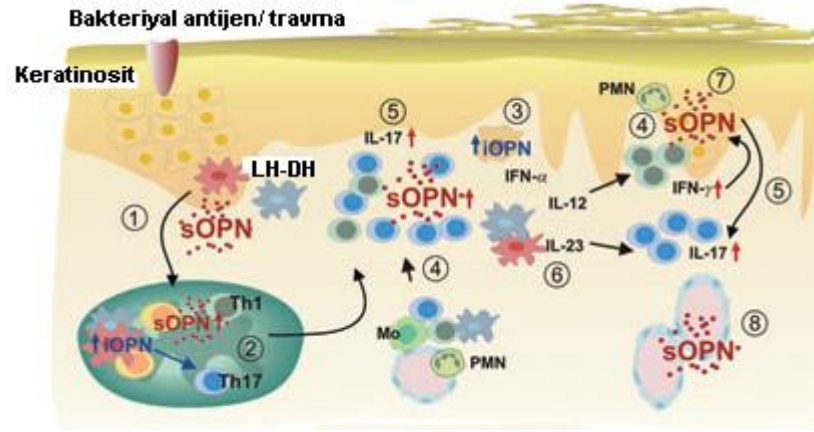
molekölün kardiyovasküler hastalıklarda da önemli bir yeri olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Th1 sitokin fonksiyonu üstüne olan etkisi ile beraber dendritik hücrelerin aktivasyon ve migrasyonunda düzenleme, vasküler düz kas hücrelerindeki proliferasyon ile ateroskleroz oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (107, 108).

2.10.1 Osteopontin ve Psoriasis

Psoriasis patogenezinde Th1 ve Th17 ilişkili inflamasyonun hastalığın temelini oluşturduğu düşünülmektedir. Buback ve ark.'ları psoriatik deride ve plazmada artan osteopontin düzeyi ile Th1/Th17 yolağı arasındaki ilişkiyi gösteren bir hipotez kurmuşlardır. Hipoteze göre yaralanma ya da bakteriyel antijen sonrasında OPN artmış ekspresyonu lenf nodlarında Langerhans hücreleri ve dendritik hücrelerin antijen sunma özelliklerini etkilemektedir (12). Yapılan çalışmalar ile LH ve DH'lerin OPN tarafından uyarılarak Th1 yolağında inflamatuvar cevap geliştirdiği gösterilmiştir (109). Eş zamanlı olarak süperantijenler direkt olarak efektör T hücreleri tarafından üretilen sOPN'yi indüklemektedir. sOPN artışı ile Th1 üzerinden IFN- γ artışı ve Th17 üzerinden de IL-17 artışı tetiklenmektedir. Artan IFN- γ 'nın kendisi de sOPN artışına pozitif etki göstermektedir. Diğer taraftan iOPN artışı ile başlıca Th17 yolağı aktive olmakta ve IL-17 salınımı uyarılmaktadır. İnflamatuvar sitokinler, IFN- γ da keratinositler tarafından osteopontinin salınımını uyarabilmektedir. Sonuç olarak OPN, artan sitokinler ile inflamatuvar hücrelerin (DH, nötrofil, NK hücreleri, NK-T hücreleri, makrofajlar) uyarılması, inflamasyonun başlaması ve apoptozisin düzenlenmesi ile psoriasisde etkili olmaktadır. Proangiogenetik etkisi ile de

anjiogenezis indüksiyonu ve endotel hücrelerde proliferasyon yaparak da hastalık patogenezinde etki göstermektedir (12).

Şekil 4’de OPN’nin psoriasis immünpatogenezindeki yeri özetlenmiştir (a12).



Şekil 4. Psoriasisde osteopontin-Th1/Th17 yolağı (12)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Denek Seçimi

Kasım 2009-Mart 2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran, klinik ve histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış ve kliniğimizce takip edilen, 18-65 yaş arasında, tedavide topikal steroid/kalsipotriol kombine tedavisi başlanan 17 hasta ve metotreksat tedavisi başlanan 17 hasta olmak üzere toplam 34 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Gebelik, laktasyon, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu, sistemik inflamatuvar hastalık öyküsü olanlar ve son 1 ay içinde sistemik immünsüprese tedavi alan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Yine psoriasis vulgaris dışında inflamatuvar deri hastalığı öyküsü olması, psoriatik artrit ve psoriasis vulgaris dışında psoriasisin diğer formlarına sahip psoriasis hastaları, herhangi bir hastalık için immünsüpre ilaç tedavisi altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Tedavi süresince hastalık aktivasyonunda değişiklik olan ve farklı bir sistemik tedavi ihtiyacı doğan hastalar, mevcut tedaviye bağlı yan etki görülen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2 Kullanılan Yöntemler

Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı ve tüm gönüllülerden çalışma konusunda bilgilendirildiklerine dair yazılı onay formu alınmıştır. PASI < 5 olan hafif şiddetli psoriasis hastalarına topikal steroid ile kombine kalsipotriol tedavisi başlanmıştır. PASI > 5 üstü olan orta-şiddetli psoriasis olgularına ise sistemik

immünsüprese tedavi öncesinde tam kan sayımı, biyokimya, tam idrar, viral hepatit belirteçleri, akciğer grafisi değerlendirilmesi sonrasında hastalık şiddeti ile orantılı olarak metotreksat tedavisi başlanmıştır. Bayan olgular için tedavi öncesinde beta HCG testinin negatif olmasına dikkat edilmiştir. Topikal ve sistemik tedavi alan her iki grupta da tedavi öncesinde açlık kan şekeri, serum lipid düzeyleri değerlendirilmiştir. Ayrıca metotreksat tedavisi alan grupta her ay tam kan sayımı, biyokimya ve tam idrar tetkikleri değerlendirilmiştir. Metotreksat tedavisi alan bayan olgulara tedavi süresince ve tedavi bitiminden sonra en az bir ay devam etmek üzere etkili bir doğum kontrol yöntemini kesinlikle kullanmaları önerilmiştir.

Tedavi başlangıcında hastaların boy, kilo, bel çevresi, kan basıncı ölçümleri yapılmış, beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplanmıştır. Hastalarda DM, HT, sigara kullanım öyküsü sorgulanmış ve sigara kullanımı sigara paket/yıl olarak değerlendirilmiştir. Sigara/ paket yıl hesaplanması günde içilen sigara paket sayısı x sigara içme süresi (yıl olarak) formülü ile hesaplanmıştır.

Beden kitle indeksi, vücut ağırlığı (kg) / boy (m²) formülü ile hesaplanmıştır.

Beden kitle indeksi değeri:

18.5 kg / m²'nin altında olanlar: Zayıf

18.5-24.9 kg / m² arasında olanlar: Normal kilolu

25-29.9 kg / m² arasında olanlar: Hafif Şişman

30-39.9 kg / m² arasında olanlar: Obez

40 kg / m²'nin üstü: İleri derecede obez

Çalışmaya katılan hastaların klinik değerlendirilmesi, tedavi öncesinde ve aylık kontrollerinde PASI (Psoriasis Area and Severity Index) skorum sistemi ile yapılmıştır.

PASI skor formülü aşağıda belirtildiği şekilde hesaplanmıştır:

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

E: Eritem, I: İndurasyon, D:Deskuamasyon düzeyleri bakımından hafif:1, orta:2, şiddetli: 3 ve çok şiddetli:4 şeklinde puanlandırılır ve herbir lezyon baş (b),üst ekstremité (u), gövde (g), alt ekstremitéde (a) olmalarına göre katsayılarıyla (baş:0.1, üst ekstremité:0.2, gövde:0.3, alt ekstremité:0.4) ve tutulum alanlarıyla (A) çarpılarak ve daha sonra ayrı ayrı toplanarak hesaplanır. Tutulum alanı değeri, vücut yüzeyinin tutulum oranına karşılık gelir.

Tutulum alanı: A:1(%1-9), A:2(%10-29), A:3(%30-49), A:4(%50-69), A:5(%70-89), A:6(90-100) şeklinde 1-6 arasında puanlama yapılır.

Tedavi sırasında ilacı tolere edemeyen veya ciddi yan etkilerin geliştiği hastalarda, hastaların düzenli takibe gelmemesi ya da tedaviye devam etmek istemediği tüm durumlarda, ilacın kesilmesinin gerekli olduğu tüm tıbbi durumlarda tedavi kesilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan tedavi öncesinde ve PASI 75 yanıtına ulaşıldığında, PASI 75 yanıtına ulaşamayan olgularda 3. ayın sonunda kan ve biyopsi örnekleri alınmıştır.

3.2.1 Serum örneklerinin değerlendirilmesi

Hastalardan alınan venöz kan örnekleri düz tüpe konulmuş ve 3000xg'de 15 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası üstteki serum tabaka ayrılmış ve tüm numuneler toplanana kadar -20 derecede dondurulmuştur.

Serum örneklerinde IFN- γ (Human IFN- γ , BMS228CE), TNF- α (Human TNF- α total, BMS2034CE), IL-23 (Human IL-23, BMS2023/2), IL-12 (Human IL-12 p70, BMS238CE), IL-17 (Human IL-17A, BMS2017) Bender MedSystem® ve osteopontin (Human Osteopontin ELISA Kit) Ray Bio® kullanılarak düzeyleri ELISA yöntemiyle kantitatif olarak belirlenmiştir. ELISA çalışmasının sonunda konsantrasyonu bilinen kalibratörlerin OD (optik dansite) değerlerinden yararlanılarak, bilgisayar bazlı bir istatistik programı olan Microsta ile regresyon-korelasyon analizi yapılarak her bir serum örneğindeki sitokin ve osteopontin düzeyi hesaplanmıştır. Plaklar 450nm'de spektrofotometrik olarak otomatik ELISA okuyucusu ile değerlendirilmiştir.

3.2.2 Biyopsi örneklerinin değerlendirilmesi

Hastalardan tedavi öncesinde güneş görmeyen vücut alanlarındaki psoriatik lezyondan punch tekniği ile 4 mm biyopsi alınmıştır. PASİ 75 düzeyine ulaşıldığında ya da 3. ayın sonunda tedavi ile düzelme gözlenen bölgelerden ikinci kez punch tekniği ile 4 mm deri biyopsileri alınmıştır.

Psoriasis vulgaris olgularına ait tedavi öncesi ve tedavi sonrasına ait deri biyopsilerinde IFN- γ , TNF- α , IL-23, IL-17 ve OPN ekspresyonunu belirlemek için

streptavidin-biyotin üçlü indirekt immünperoksidaz yöntemi kullanılarak boyama yapılmıştır.

TNF- α (Sc-130349, mouse monoklonal, IgG1, Santa Cruz[®]), IFN- γ (Sc-8308, rabbit poliklonal, IgG, Santa Cruz[®]), OPN (Sc-21742, mouse monoklonal, IgG1, Santa Cruz[®]), IL-23 (Sc 21079, goat poliklonal, IgG, Santa Cruz[®]), IL-17 (Sc-7927, rabbit poliklonal, IgG, Santa Cruz[®]) antikorları 1/50 oranında dilüe edilmiştir. Biyotinlenmiş bağlayıcı (sekonder) antikor, streptavidin-biyotin kompleksi ve kromojen olarak kullanılan 3-Amino-9-Ethylcarbazole (AEC) ticari olarak kullanıma hazır kitler şeklindedir.

IFN- γ antikorunun pozitif kontrolü olarak tonsil dokusu, IL-23 ve TNF- α antikorunun pozitif kontrolü olarak lenf nodu, IL-17 antikorunun pozitif kontrolü olarak böbrek, osteopontin antikorunun pozitif kontrolü olarak osteoblastik osteosarkom kullanılmıştır.

Deri biyopsilerine ait parafin bloklardan hazırlanan kesitler IFN- γ , TNF- α , IL-23, IL-17, OPN antikorları ile aşağıdaki prosedüre göre boyanmıştır.

1. Polilizinli lam üzerine alınan 4 mikronluk kesitler 56 °C’de etüvde gece boyunca deparafinize edilmiştir.
2. Kesitler ksilolde 30 dakika bekletilmiştir.
3. Fiksasyon için %96’ lık alkolde 15 dakika tutulmuştur.
4. Kesitler önce çeşme suyuyla, ardından distile su ile yıkanmıştır.
5. Antijen retrieval işlemi IL-17 ve IL-23 antikoru ile boyama için Tris-EDTA buffer (Ph 9.0), OPN ve TNF- α antikoru ile boyama için sitrat buffer (Ph 6.0), IFN- γ antikoru ile boyama için EDTA buffer içinde mikrodalgada yüksek sıcaklıkta 20 dakika bekletilmiştir.

6. Endojen peroksidazı bloke etmek için oda sıcaklığında %3'lük hidrojen peroksitte 10 dakika bekletilmiştir.
7. Kesitler önce distile su ile, ardından PBS ile yıkanmıştır.
8. Protein bloklama için non-immün protein bloklama serumunda 20 dakika tutulmuş ve ardından kurulanmıştır.
9. Primer antikor olan TNF- α , IFN- γ , IL-23, IL-17, OPN lam üzerindeki doku kesitlerini kapatacak şekilde damlatılmıştır.
10. Kesitler PBS ile yıkanmıştır.
11. Bağlayıcı (sekonder) antikor ile oda sıcaklığında 20 dakika süre ile inkübasyon yapılmıştır.
12. Kesitler PBS ile yıkanmıştır
13. Streptavidin-biyotin kompleksi uygulanarak 20 dakika bekletilmiştir.
14. Kesitler PBS ile yıkanmıştır
15. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak amacı ile AEC ile 10 dakika süre ile inkübasyon yapılmıştır.
16. Kesitler distile su ile yıkanmıştır.
17. Mayer's hematoksilin ile zemin boyası yapılmıştır.
18. Kesitler PBS ile yıkanmıştır ve havada kurutulmuştur.
19. Su bazlı kapatıcı ile kapatılmıştır.

IFN- γ , TNF- α , IL-23, IL-17 ve OPN ile sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edilmiştir. IFN- γ , TNF- α , IL-23 ve IL-17 ile dermal lenfositler, OPN ile dermal lenfositlerin yanı sıra keratinositlerde izlenen boyanma şiddeti değerlendirilmiştir. Buna göre, boyanma şiddeti düşük olan vakalar 1+, boyanma şiddeti orta derecede olan vakalar 2+, boyanma şiddeti yüksek derecede olan vakalar 3+ olarak belirtilmiştir. Negatif olan vakalar "0" olarak skorlanmıştır.

3.3 Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle araştırıldı. Gruplar içerisinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirmeler arasında istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı Wilcoxon İşaret testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile incelendi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle araştırıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza topikal steroid/kalsipotriol tedavisi alan 17 hasta ve metotreksat tedavisi alan 17 hasta olmak üzere toplam 34 hasta dahil edilmiştir. Bulgular ve tartışma bölümünde topikal steroid/kalsipotriol tedavisi alan grup topikal tedavi grubu, metotreksat tedavisi alan grup ise sistemik tedavi grubu olarak belirtilmiştir. Sistemik tedavi alan hasta grubunda 7 (%41,2) erkek, 10 (%58,8) kadın, topikal tedavi alan grupta ise 8 (%47,1) erkek, 9 (%52,9) kadın yer almıştır. Hastaların yaşları 18 ile 64 arasında (sistemik tedavisi için $37,7 \pm 13,4$; topikal tedavi için $36,6 \pm 11,0$) değişmektedir. Buna göre; sistemik ve topikal tedavi grupları arasında yaş ortalamaları ve kadın erkek dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 3).

Hastalarımız eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildiklerinde diyabetes mellitus (DM) sistemik tedavi alan grupta 2 (%11,8), topikal tedavi alan grupta 1 (%5,9), hipertansiyon (HT) ise sadece sistemik tedavi alan grupta 3 (%17,6) hastada gözlenmiştir. Hiperlipidemi sistemik tedavi alan 7 (%41,2), topikal tedavi alan 6 (%35,3) hastada saptanmıştır. Sistemik tedavi grubunda 6 (%35,3), topikal tedavi grubunda ise 8 (%47,1) hastada sigara kullanma öyküsü tespit edilmiştir. Bel çevresi ölçümü sistemik tedavi alan kadınlarda $95,9 \pm 17,6$ cm, erkeklerde $90,1 \pm 12,7$ cm; topikal tedavi grubunda ise kadınlarda $85,8 \pm 15,8$ cm, erkeklerde $87,0 \pm 9,7$ cm olarak saptanmıştır. BKİ ise sistemik tedavi grubunda $29,4 \pm 5,7$ cm, topikal tedavi grubunda $27,3 \pm 6,7$ cm olarak hesaplanmıştır. Tedavi

grupları arasında DM öyküsü, HT öyküsü, bel çevresi ölçümü ve BKİ ortalamaları, sigara öyküsü ve sigara paket yıl ortanca değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Ayrıca, gruplar arasında lipid profili oranları yönünden de anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 3).

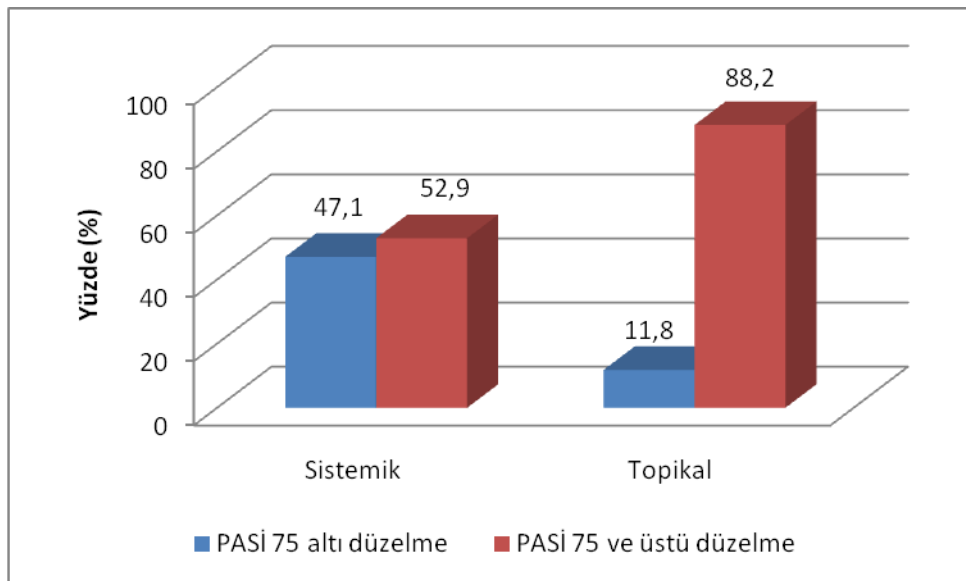
Çalışmaya dahil olan hastalarda sistemik tedavi alan grupta PASI ortalaması 8,6 olup PASI değerleri 5,2–16,2 arasında değişirken, topikal tedavi alan grupta ise PASI ortalaması 2,0 olup PASI değerleri 1,0–4,2 arasında değişmiştir. PASI değeri açısından bakıldığında sistemik tedavi alan gruba göre topikal tedavi grubunun tedavi öncesi PASI şiddeti anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Tedavi gruplarına göre olguların demografik özellikleri

Değişkenler	Sistemik (n=17)	Topikal (n=17)	p-değeri
Yaş	37,7±13,4	36,6±11,0	0,803
Cinsiyet			0,730
<i>Erkek</i>	8 (%47,1)	7 (%41,2)	
<i>Kadın</i>	9 (%52,9)	10 (%58,8)	
PASI	8,6 (5,2-16,2)	2,0 (1,0-4,2)	<0,001
DM Öyküsü	2 (%11,8)	1 (%5,9)	1,000
HT Öyküsü	3 (%17,6)	-	0,227
Bel Çevresi(cm)	K: 95,9±17,6 E: 90,1±12,7	K: 85,8±15,8 E: 87,0±9,7	0,171
BKİ (kg/m ²)	29,4±5,7	27,3±6,7	0,320
Sigara Öyküsü	6 (%35,3)	8 (%47,1)	0,468
Sigara Paket Yıl	0 (0-40)	0 (0-30)	0,540
Lipid Profili			0,724
<i>Normal</i>	10 (%58,8)	11 (%64,7)	
<i>Hiperlipidemi</i>	7 (%41,2)	6 (%35,3)	

Her iki tedavi yöntemi de hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Sistemik olarak metotreksat kullanımına bağlı olarak 13 (%76,5) hastada gastrointestinal sisteme ait yan etkiler, bulantı gözlenmiştir. Ancak bu yan etki tedavinin kesilmesini gerektirecek ölçüde değerlendirilmemiştir. Metotreksat tedavisi alan grupta her ay hastaların tam kan ve biyokimya değerleri kontrol edilmiştir. Sistemik ve topikal tedavi alan hastaların hiçbirinde tedavi kesilmini gerektirecek yan etki gözlenmemiştir.

Çalışma sonunda sistemik tedavi alan hasta grubunda hastaların 9 (%52,9)'unda, topikal tedavi alan hastaların ise 15 (%88,2)'inde PASI 75 ve üstü düzelme görülmüştür. Her iki grup değerlendirildiğinde ise hastaların 24 (%70,6)'ünde PASI 75 ve üstü düzelme görülürken, hastaların 10 (%29,4)'unda ise PASI 75'in altında düzelme görülmüştür (Şekil 5) (Tablo ve şekillerde PASI 75 altı düzelme görülen grup Grup I, PASI 75 ve üstü düzelme görülen Grup II olarak tanımlanmıştır).



Şekil 5. Hasta gruplarına göre PASI düzeyindeki değişim

Hastalar eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildiklerinde Grup I'de Grup II'ye göre diyabetik hastalar daha fazlaydı ($p=0,020$), hipertansiyon oranları ise benzerdi ($p=1,000$). Grup II'de sigara kullanan hastalar daha fazla ve sigara paket yıl ortanca değeri de Grup II'de daha yüksekti ($p=0,024$), ($p=0,042$). Grup I ve grup II arasında beden kitle indeksi ortalamaları benzerdi ($p>0,05$), (Tablo 4).

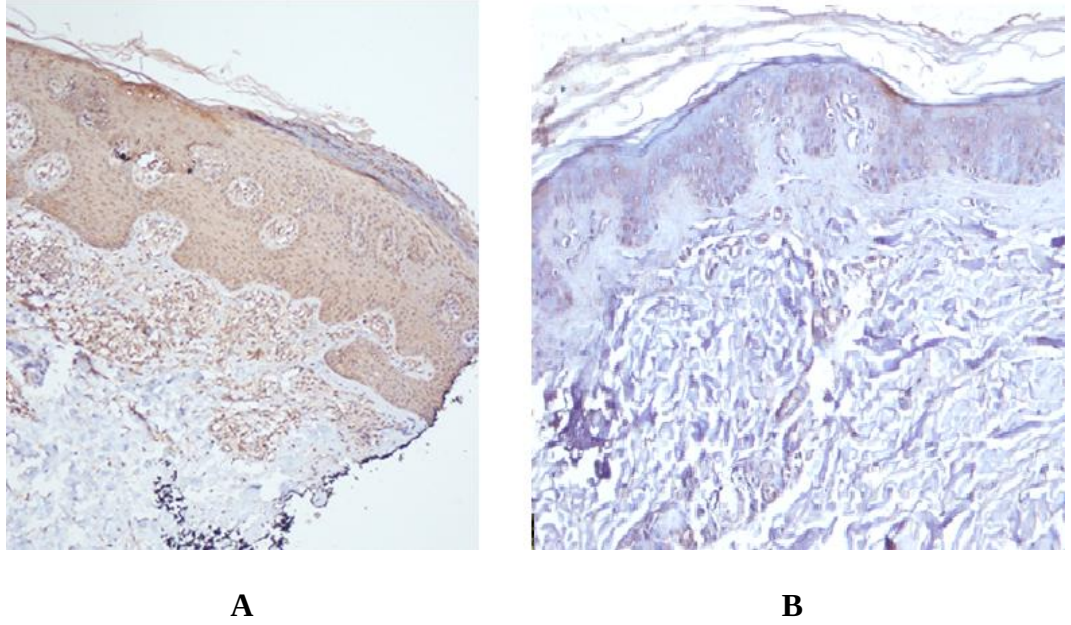
Tablo 4. PASI düzelme oranlarına göre DM, HT, sigara öyküsü ve BKİ yönünden hastaların dağılımı

Değişkenler	Grup I (n=10)	Grup II (n=24)	p-değeri
DM Öyküsü	3 (%30,0)	-	0,020
HT Öyküsü	1 (%10,0)	2 (%8,3)	1,000
Sigara Öyküsü	1 (%10,0)	13 (%54,2)	0,024
Sigara Paket Yıl	0 (0-8)	2 (0-40)	0,042
BKİ (kg/m²)	30,7±6,3	27,4±6,1	0,162

Tedavi öncesi ve sonrasında alınan deri örneklerinde sitokin düzeyleri ve OPN düzeyi lezyondaki infiltrasyonun derecesine göre değerlendirilmiştir.

IFN- γ ile psoriasis deri örneklerinde dermal lenfositlerde sitoplazmada boyanma saptanmıştır. Deri örneklerinde IFN- γ infiltrasyonunun medyan değeri tedavi öncesinde sistemik tedavi grubunda ve topikal tedavi grubunda 1 (0-2) olarak benzer oranda gözlenmiştir, (Resim 1, A). Tedavi sonrası deri örneklerinde IFN- γ infiltrasyonu medyan değeri sistemik ve topikal tedavi grubunda 0 (0-1) olarak tespit edilmiştir (Tablo 5), (Resim 1, B). Gruplar arasında tedavi öncesinde IFN- γ infiltrasyonu derecesi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır, ($p>0,025$), (Tablo 5).

Sistemik ve topikal tedavi alan hasta gruplarında tedavi öncesine göre tedavi sonrası lezyonda IFN- γ infiltrasyon derecesinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür ($p<0,001$). Tedavi grupları arasında lezyonda IFN- γ infiltrasyon düzeyindeki azalma istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (Tablo 5).



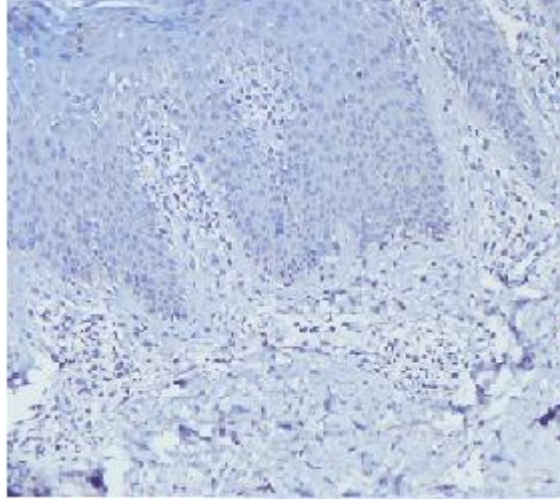
Resim 1. Deri örneklerinin immünohistokimyasal olarak IFN- γ ile boyanması

A: İmmünohistokimyasal olarak IFN- γ ile dermal lenfositlerde 2+ boyanma, (H-E, X100) (Tedavi öncesi)
B: İmmünohistokimyasal olarak IFN- γ ile dermal lenfositlerde negatiflik, (H-E, X40) (Tedavi sonrası)

Tedavi öncesinde lezyonda dermal lenfositlerde TNF- α infiltrasyonu medyan değeri sistemik ve topikal tedavi alan her iki grupta benzer olarak 0 (0-1) değerinde bulunurken, tedavi sonrasında sistemik tedavi grubunda medyan değer 0 (0-1), topikal tedavi grubunda medyan değer 0 (0-0) olarak saptanmıştır (Tablo 5). Gruplar arasında tedavi öncesinde TNF- α infiltrasyonu düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,025$), (Tablo 5).

Sistemik tedavi alan grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrası lezyonda TNF- α düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p>0,025$).

Topikal tedavi alan grupta da tedavi öncesine göre tedavi sonrası lezyonda TNF- α infiltrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır ($p>0,025$). Tedavi grupları arasında lezyonda TNF- α infiltrasyonudaki değişim düzeyleri istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p>0,05$), (Tablo 5).

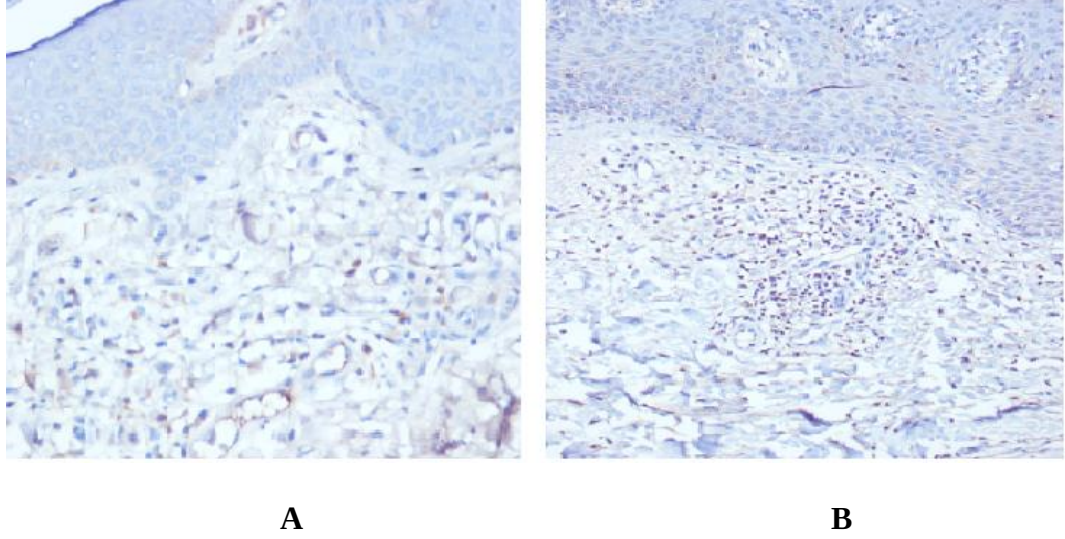


Resim 2. Deri örneklerinin immünohistokimyasal olarak TNF- α ile boyanması
İmmünohistokimyasal olarak TNF- α ile dermal lenfositlerde 1+ boyanma, (H-E, X200).

Sistemik ve topikal tedavi alan her iki grupta da IL-23 infiltrasyonun medyan değeri tedavi öncesinde lezyonlu deriden alınan deri örneklerinde 0 (0-1) ve tedavi sonrası değerlendirilen deri örneklerinde 0 (0-1) olmak üzere benzer bulunmuştur. (Tablo 5), (Resim 3, A-B). Her iki grupta da IL-23 infiltrasyonu düzeyi de istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p>0,025$), (Tablo 5).

Sistemik ve topikal tedavi alan her iki grupta da benzer olarak tedavi sonrası deri örneklerinde IL-23 infiltrasyonu medyan düzeyi 0 (0-0) olarak benzer bulunmuştur. Tedavi ile her iki grupta da lezyonda IL-23 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p=0,025$), (Tablo 5). Tedavi

grupları arasında lezyonda IL-23 düzeyindeki değişim de istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=1,000$), (Tablo 5).



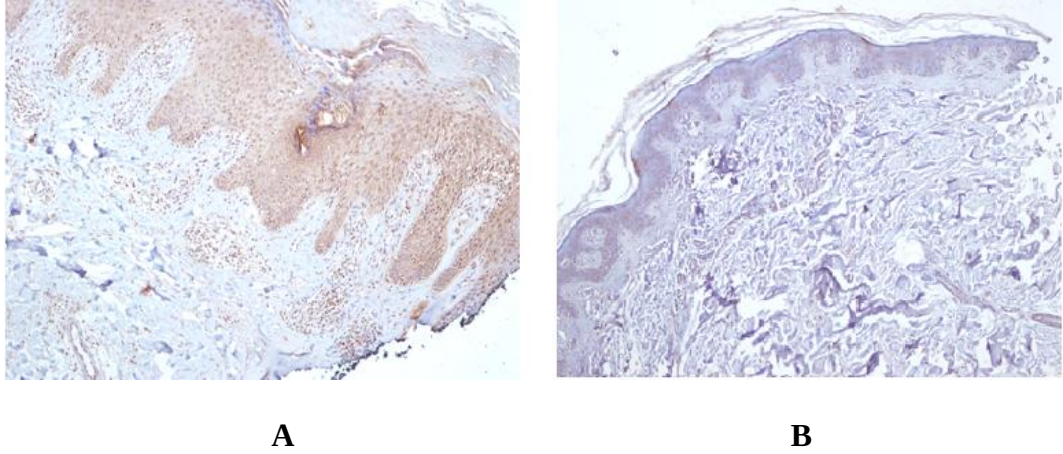
Resim 3. Deri örneklerinin immünohistokimyasal olarak IL-23 ile boyanması

A: İmmünohistokimyasal olarak IL-23 ile dermal lenfositlerde 1+ boyanma, (H-E, X200). (Tedavi öncesi)
B: İmmünohistokimyasal olarak IL-23 ile dermal lenfositlerde 1+ boyanma, (H-E, X400). (Tedavi sonrası)

Tedavi öncesinde lezyonlu deriden alınan deri örneklerinde IL-17 infiltrasyonu medyan değeri sistemik ve topikal tedavi grubunda 2 (0-3) olarak benzer oranda gözlenmiştir (Resim 4, A). Tedavi sonrasında deri örneklerinde ise IL-17 medyan değeri sistemik tedavi grubunda 1 (0-3), topikal tedavi grubunda ise 0 (0-3) olarak tespit edilmiştir (Tablo 5), (Resim 4, B). İstatistiksel olarak tedavi öncesinde lezyondaki IL-17 infiltrasyon düzeyi sistemik ve topikal tedavi gruplarında benzer olarak bulunmuş ve anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,025$), (Tablo 5).

Sistemik tedavi alan grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrası lezyonda IL-17 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür ($p=0,023$). Topikal tedavi alan grupta da tedavi öncesine göre tedavi sonrası lezyonda IL-17

düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p=0,003$). Tedavi grupları arasında lezyonda IL-17 düzeyindeki azalma ise istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0,276$), (Tablo 5).



Resim 4. Deri örneklerinin immünohistokimyasal olarak IL-17 ile boyanması

A: İmmünohistokimyasal olarak IL-17 ile dermal lenfositlerde 3+ boyanma, (H-E, X100). (Tedavi öncesi)
B: İmmünohistokimyasal olarak IL-17 ile dermal lenfositlerde negatiflik, (H-E, X100). (Tedavi sonrası)

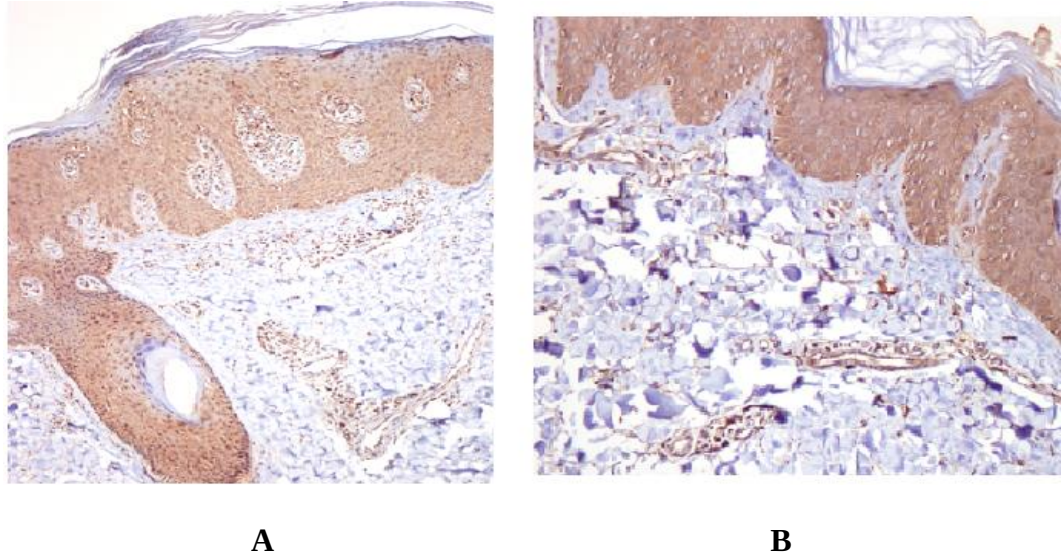
Osteopontin deride dermal lenfositlerde (OPN-D) ve keratinositlerde (OPN-K) olmak üzere ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Sistemik tedavi alan grupta keratinositlerde OPN infiltrasyonu medyan değeri tedavi öncesinde 1 (0-2) iken, tedavi sonrasında 2 (0-2) olarak değerlendirilmiştir. Topikal tedavi alan grupta tedavi öncesinde bu değer 2 (1-3) iken, tedavi sonrası ise 2 (0-2) olarak bulunmuştur (Tablo 5), (Resim 5, A, B). Gruplar arasında tedavi öncesinde OPN-K düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,025$), (Tablo 5).

Sistemik ve topikal tedavi alan her iki grupta da tedavi öncesine göre tedavi sonrası lezyonda OPN-K şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p=0,564$, $p=0,030$), (Tablo 5). Ancak, sistemik grupta tedaviyle beraber OPN-K düzeyinde bir miktar artış, topikal tedavi grubunda ise tedaviyle

beraber OPN-K düzeyinde bir miktar düşüş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,031$), (Tablo 5).

OPN-D infiltrasyonu medyan değeri sistemik tedavi alan grupta tedavi öncesinde 1 (1-2) iken tedavi sonrasında 1 (0-2) olarak gözlenmiştir. Topikal tedavi alan grupta ise tedavi öncesi 2 (1-3), tedavi sonrası ise 1 (0-2) olarak medyan değeri tespit edilmiştir (Tablo 5), (Resim 5, A, B). Her iki tedavi grubunda da tedavi öncesinde OPN-D düzeyi istatistiksel olarak da benzer bulunmuştur ($p>0,025$), (Tablo 5).

Sistemik tedavi alan grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrası lezyonda OPN-D şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p=0,366$). Topikal tedavi alan grupta ise tedavi öncesine göre tedavi sonrası lezyonda OPN-D düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür ($p=0,002$). Sistemik grupta tedaviyle beraber OPN-D düzeyinde kayda değer değişim olmamış, topikal tedavi grubunda ise tedaviyle beraber OPN-D düzeyinde bir miktar azalma olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,017$), (Tablo 5).



Resim 5. Deri örneklerinin osteopontin ile immünohistokimyasal boyanması

A: İmmünohistokimyasal olarak OPN ile keratinositlerde 1+, dermal lenfositlerde 1+ boyanma, (H-E, X200).

B: İmmünohistokimyasal olarak OPN ile keratinositlerde 1+, dermal lenfositlerde 1+ boyanma, (H-E, X200).

Tablo 5. Gruplara göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası lezyondaki sitokin ve OPN infiltrasyon düzeylerinin değişimi

Değişkenler	Tedavi Öncesi medyan (min-max)	Tedavi Sonrası medyan (min-max)	p ^a	Değişim
IFN-γ				
<i>Sistemik</i>	1 (0-2)	0 (0-1)	<0,001	-1 (-2 – 0)
<i>Topikal</i>	1 (0-2)	0 (0-1)	<0,001	-1 (-2 – 1)
<i>p^b</i>	0,812	0,786	-	0,518
TNF-α				
<i>Sistemik</i>	0 (0-1)	0 (0-1)	0,034	0 (-1 – 1)
<i>Topikal</i>	0 (0-1)	0 (0-0)	0,046	0 (-1 – 0)
<i>p^b</i>	0,394	0,786	-	0,986
IL-23				
<i>Sistemik</i>	0 (0-1)	0 (0-0)	0,025	0 (-1 – 0)
<i>Topikal</i>	0 (0-1)	0 (0-0)	0,025	0 (-1 – 0)
<i>p^b</i>	1,000	1,000	-	1,000
IL-17				
<i>Sistemik</i>	2 (0-3)	1 (0-3)	0,023	-1 (-3 – 2)
<i>Topikal</i>	2 (0-3)	0 (0-3)	0,003	-2 (-3 – 3)
<i>p^b</i>	0,326	0,423	-	0,276
OPN- K				
<i>Sistemik</i>	1 (0-2)	2 (0-2)	0,564	0 (-2 – 2)
<i>Topikal</i>	2 (1-3)	2 (0-2)	0,030	0 (-2 – 1)
<i>p^b</i>	0,045	0,533	-	0,031
OPN- D				
<i>Sistemik</i>	1 (1-2)	1 (0-2)	0,366	0 (-2 – 1)
<i>Topikal</i>	2 (1-3)	1 (0-2)	0,002	-1 (-2 – 0)
<i>p^b</i>	0,045	0,245	-	0,017

a. Grup içi karşılaştırmalar, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

b. Gruplar arası karşılaştırmalar, tedavi öncesi ve tedavi sonrası skorlar yönünden yapılan karşılaştırmalarda Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için gruplar arasında değişim yönünden yapılan karşılaştırmalarda $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sistemik ve topikal tedavi alan her iki grupta da tedavi öncesine göre tedavi sonrası serumda IFN- γ , TNF- α , IL-12, IL-17 şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir (p değerleri her sitokin için ayrı ayrı tablo 6’da belirtilmiştir). Serum IL-23 pozitifliği ise hiçbir hastada saptanmamıştır. Tedavi grupları arasında serumda IFN- γ , TNF- α , IL-12, IL-17 şiddetindeki değişim düzeyleri istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (p değerleri her sitokin için ayrı ayrı tablo 6’da belirtilmiştir).

OPN serum medyan değeri, sistemik tedavi grubunda tedavi öncesinde 3544,0 pg/ml, tedavi sonrasında ise 3046,9 pg/ml; topikal tedavi grubunda ise tedavi öncesinde 3129,8 pg/ml tedavi sonrasında ise 3668,2 pg/ml olarak tespit edilmiştir (Tablo 6).

Sistemik tedavi alan grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrası serumda osteopontin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir (p=0,044). Topikal tedavi alan grupta da tedavi öncesine göre tedavi sonrası serumda osteopontin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır (p=0,221). Ancak, sistemik grupta tedaviyle beraber osteopontin düzeyinde bir miktar düşüş, topikal tedavi grubunda ise tedaviyle beraber osteopontin düzeyinde bir miktar artış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür (p=0,025), (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplara göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum sitokin ve OPN düzeylerinin değişimi

Değişkenler	Tedavi Öncesi (pg/ml) medyan (min-max)	Tedavi Sonrası (pg/ml) medyan (min-max)	p ^a	Değişim (pg/ml)
IFN-γ				
<i>Sistemik</i>	0 (0-20,3)	0 (0-0)	0,317	0 (-20,3 – 0)
<i>Topikal</i>	0 (0-0)	0 (0-10,5)	0,317	0 (0 – 10,5)
<i>p^b</i>	0,790	0,763	-	0,581
TNF-α				
<i>Sistemik</i>	0 (0-166,8)	0 (0-0)	0,180	0 (-166,8 – 0)
<i>Topikal</i>	0 (0-221,4)	0 (0-0)	0,180	0 (-221,4 – 0)
<i>p^b</i>	0,986	1,000	-	0,986
IL-17				
<i>Sistemik</i>	0 (0-0)	0 (0-10,3)	0,317	0 (0 – 10,3)
<i>Topikal</i>	-	-	-	-
<i>p^b</i>	-	-	-	-
Osteopontin				
<i>Sistemik</i>	3544,0 (1970,0-20940,4)	3046,9 (1555,8-10254,0)	0,044	-1822,5 (-14662,3 – 6958,6)
<i>Topikal</i>	3129,8 (1638,7-18620,9)	3668,2 (1887,2-13650,5)	0,221	538,5 (-15656,8 – 8863,9)
<i>p^b</i>	0,276	0,326	-	0,025
IL-12				
<i>Sistemik</i>	0 (0-25,7)	0 (0-16,0)	0,715	0 (-25,7 – 16,0)
<i>Topikal</i>	0 (0-14,6)	0 (0-14,4)	0,655	0 (-14,6 – 14,4)
<i>p^b</i>	0,763	0,790	-	0,986

a. Grup içi karşılaştırmalar, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

b. Gruplar arası karşılaştırmalar, tedavi öncesi ve tedavi sonrası skorlar yönünden yapılan karşılaştırmalarda Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için gruplar arasında değişim yönünden yapılan karşılaştırmalarda $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tedavi yanıtına göre PASI 75 altı düzelme olan grup (Grup I) ile PASI 75 ve üstü düzelme olan grup (Grup II) değerlendirildiğinde gruplar arasında serum ve deri örneklerindeki sitokin ve OPN düzeyleri değişimi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$), (Tablo 7).

Tablo 7. Sitokin ve OPN düzeylerinin tedavi yanıtına göre lezyon ve serum düzeylerindeki değişim

Değişkenler	Grup I (n=10) medyan (min-max)	Grup II (n=24) medyan (min-max)	p-değeri
Lezyon			
<i>IFN-γ</i>	-1 (-2 – 0)	-1 (-2 – 1)	0,809
<i>TNF-α</i>	0 (-1 – 1)	0 (-1 – 0)	0,669
<i>IL-17</i>	-1 (-2 – 2)	-2 (-3 – 3)	0,154
<i>IL-23</i>	0 (-1 – 0)	0 (-1 – 0)	0,985
<i>Osteopontin - K</i>	0 (-2 – 1)	0 (-2 – 2)	0,550
<i>Osteopontin – D</i>	0 (-2 – 1)	-1 (-2 – 0)	0,155
Serum (pg/ml)			
<i>IFN-γ</i>	0 (0-0)	0 (-20,3 – 10,5)	1,000
<i>TNF-α</i>	0 (-166,8 – 0)	0 (-221,4 – 0)	0,923
<i>IL-17</i>	0 (0-0)	0 (0 – 10,3)	0,743
<i>Osteopontin</i>	-331,4 (-7869,8 – 6958,6)	0 (-15656,8 – 8863,9)	0,893
<i>IL-12</i>	0 (-15,6 – 14,4)	0 (-25,7 – 16,0)	0,985

Sistemik tedavi alan grupta tedavi öncesinde lezyondaki IFN- γ , IL-17 düzeyi seruma göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). Buna karşın, lezyondaki OPN düzeyi seruma göre ise anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir ($p<0,001$). Serum ve lezyondaki TNF- α şiddeti ise istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0,660$), (Tablo 8).

Topikal tedavi alan grupta tedavi öncesinde lezyon IFN- γ düzeyi serum IFN- γ düzeyine göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Lezyondaki OPN düzeyi seruma göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p<0,001$). Serum ve lezyondaki TNF- α düzeyi ise istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0,914$), (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplara göre tedavi öncesi lezyon ve serumdaki sitokin ve OPN düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Lezyon medyan (min-max)	Serum(pg/ml) medyan (min-max)	p ^a
IFN-γ			
<i>Sistemik</i>	1 (0-2)	0 (0-20,3)	0,006
<i>Topikal</i>	1 (0-2)	0 (0-0)	<0,001
TNF-α			
<i>Sistemik</i>	0 (0-1)	0 (0-166,8)	0,660
<i>Topikal</i>	0 (0-1)	0 (0-221,4)	0,914
IL-17			
<i>Sistemik</i>	2 (0-3)	0 (0-0)	<0,001
<i>Topikal</i>	2 (0-3)	-	-
OPN -K			
<i>Sistemik</i>	1 (0-2)	3544,0 (1970,0-20940,4)	<0,001
<i>Topikal</i>	2 (1-3)	3129,8 (1638,7-18620,9)	<0,001
OPN -D			
<i>Sistemik</i>	1 (1-2)	3544,0 (1970,0-20940,4)	<0,001
<i>Topikal</i>	2 (1-3)	3129,8 (1638,7-18620,9)	<0,001

a Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sistemik tedavi alan grupta seruma göre lezyondaki IFN- γ ve IL-17 düzeyinde tedavi ile azalma istatistiksel anlamlı olarak tespit edilmiştir ($p=0,017$ ve $p=0,023$), (Tablo 9). Tedavi sonrasında OPN ve TNF- α düzeyindeki değişim ise lezyon ve serum düzeyleri açısından istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p>0,025$), (Tablo 9).

Topikal tedavi alan grupta seruma göre lezyondaki IFN- γ düzeyinin tedaviye bağlı azalmasının daha belirgin olduğu gözlenmiştir ($p=0,002$). Bu bulgu

istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. OPN ve TNF- α düzeyinde tedaviye yanıt olarak değişim düzeyleri lezyon ve serum arasında istatistiksel olarak benzer tespit edilmiştir ($p>0,025$), (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası lezyon ve serumdaki sitokin ve OPN düzeylerinin değişimi

Değişkenler	Lezyon medyan (min-max)	Serum (pg/ml) medyan (min-max)	p
IFN-γ			
<i>Sistemik</i>	-1 (-2 – 0)	0 (-20,3 – 0)	0,023
<i>Topikal</i>	-1 (-2 – 1)	0 (0 – 10,5)	0,002
TNF-α			
<i>Sistemik</i>	0 (-1 – 1)	0 (-166,8 – 0)	0,660
<i>Topikal</i>	0 (-1 – 0)	0 (-221,4 – 0)	0,680
IL-17			
<i>Sistemik</i>	-1 (-3 – 2)	0 (0 – 10,3)	0,017
<i>Topikal</i>	-2 (-3 – 3)	-	-
OPN – K			
<i>Sistemik</i>	0 (-2 – 2)	-1822,5 (-14662,3 – 6958,6)	0,044
<i>Topikal</i>	0 (-2 – 1)	538,5 (-15656,8 – 8863,9)	0,116
OPN - D			
<i>Sistemik</i>	0 (-2 – 1)	-1822,5 (-14662,3 – 6958,6)	0,044
<i>Topikal</i>	-1 (-2 – 0)	538,5 (-15656,8 – 8863,9)	0,109

Tedavi öncesinde lezyondaki OPN-K düzeyi ile sadece IL-23 arasında anlamlı korelasyon olup OPN-K düzeyi arttıkça IL-23 düzeyi de artmıştır ($r=0,399$ ve $p=0,019$). Tedavi sonrasında lezyondaki OPN-K düzeyi ile diğer sitokinlerin düzeyleri aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p>0,025$), (Tablo 10).

Tedavi öncesinde lezyondaki OPN-D düzeyi ile sitokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,025$). Tedavi

sonrasında lezyondaki OPN-D düzeyi sadece IFN- γ arasında anlamlı korelasyon olup OPN-D düzeyi arttıkça IFN- γ düzeyi de artış göstermiştir ($r=0,554$ ve $p<0,001$), (Tablo 10).

Tablo 10. Lezyondaki osteopontin düzeyinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası lezyondaki sitokin düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Değişkenler	Osteopontin - K		Osteopontin – D	
	r	p	R	p
Tedavi Öncesi				
<i>IL-17</i>	0,009	0,960	0,206	0,249
<i>IL-23</i>	0,399	0,019	0,292	0,094
<i>TNF-α</i>	0,188	0,288	0,161	0,364
<i>IFN-γ</i>	0,114	0,521	0,063	0,723
Tedavi Sonrası				
<i>IL-17</i>	-0,304	0,086	0,176	0,328
<i>IL-23</i>	-	-	-	-
<i>TNF-α</i>	-0,316	0,073	0,287	0,105
<i>IFN-γ</i>	0,099	0,584	0,554	<0,001

5. TARTIŞMA

Psoriasis dünya nüfusunun %2-3'ünü etkileyen kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalık kadın ve erkek cinsiyette eşit sıklıkta görülür, 15-20 ile 55-60 yaşlarında görülme sıklığı artış gösterir (17). Çalışmamıza kliniğimizde klinik ve histopatolojik olarak psoriasis vulgaris tanısı alan toplam 34 hasta katılmıştır. Sistemik tedavi alan 17 hastanın 7'si (%41,2) erkek, 10'u (%58,8) kadın, topikal tedavi alan 17 hastanın ise 8'i (%47,1) erkek, 9'u (%52,9) kadındır. Hastaların yaş aralığı sistemik tedavisi için $37,7 \pm 13,4$; topikal tedavi için $36,6 \pm 11,0$ olarak değişmektedir. Buna göre; sistemik ve topikal tedavi grupları arasında yaş ortalamaları ve kadın-erkek dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu durum her iki grubun yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden homojen olduğunu göstermektedir.

Çalışmaya dahil olan hastalarda sistemik tedavi alan grupta PASI ortalaması 8,6 (5,2–16,2) , topikal tedavi alan grupta ise PASI ortalaması 2,0 (1,0–4,2) olarak saptanmıştır. Topikal tedavi grubunda tedavi öncesi PASI değeri sistemik tedavi grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Tedavi grupları arasında psoriasis klinik şiddetinin istatistiksel olarak farklı olması çalışmamızda belirtilen parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılmasına olanak sağlamıştır.

Psoriasis immünpatogenezinin anlaşılması ile hastalığın sadece deriyi etkileyen bir hastalık olmadığı sistemik inflamatuvar bir hastalığın parçası olduğu

görüŖü benimsenmeye başlanmıştır (110). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar ile DM, HT, koroner arteriyal hastalıklar ve obezitenin sıklıkla psoriasise eşlik eden hastalıklar olduğu gözlenmiştir (110, 111, 112, 113). İnflamatuar belirteçler, özellikle Th1 ilişkili sitokinler, ICAM-1, E-selektin, VEGF; anjiogenez, insülin salgılanmasının uyarılması, adipogenez, lipid metabolizması üzerinde ve epidermal hiperproliferasyonun indüklenmesinde etkilidirler (114, 115).

Psoriasis benzer immünpatogenez basamakları ile diyabet, ateroskleroz ve koroner arter hastalıklarını indükleyebilirken bu hastalıklarda artan inflamatuvar sitokinler de psoriasis sürecini tetikleyebilmekte ya da şiddetini arttırabilmektedir (110, 115). Henseler ve Christophers retrospektif olarak değerlendirdikleri psoriasis hastalarına en sık eşlik eden hastalıkların obezite, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar olduğunu gözlemlemişlerdir (116). AL-Mutairi ve ark.'ları da DM, HT, hiperlipidemi, metabolik sendrom ve koroner arter hastalıklarının kontrol grubuna oranla psoriasis hastalarında daha yüksek oranda görüldüğünü belirtmişlerdir. Yine bu hastalıkların hastalık aktivitesi ile orantılı olarak artış gösterdiğine dikkat çekmişlerdir (101). Literatürde psoriasis, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran diğer çalışmalar da bu bulguları destekler yöndendir (110, 117, 118, 119).

Literatürde psoriasis ve obezite arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalar psoriasis hastalarında BKİ'nin popülasyona oranla artmış olduğunu göstermektedir. TNF- α , IL-6, leptin ve plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1) artışının psoriasis hastalarında obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle TNF- α insülin rezistansında artışa neden olurken, IL-6 ise başlıca

aterosklerozla ilişkilidir. TNF- α ve IL-6'nın beraber artışı ise glukoz intoleransı, dislipidemi, endotel disfonksiyonu, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıkları tetiklemektedir (110, 120). Herron ve ark.'ları da değerlendirdikleri psoriasis hastalarının %38'inin obez olduğunu raporlamışlardır (121). Neimann ve ark.'ları ise retrospektif olarak değerlendirdikleri psoriasis hastalarında obeziteyi şiddetli olgularda %20,7, hastalık şiddeti düşük olan olgularda ise %13,2 olarak saptamışlardır (118). Sterry ve ark.'ları da biyolojik tedavi alan hastaların %40'ından fazlasının BKİ'nin 30 ve üstü olduğunu göstermişlerdir (120).

Çalışmamızda istatistiksel olarak her iki grup arasında BKİ ve bel çevresi ölçümleri açısından fark saptanmamış olsa da PASI değeri yüksek olanlarda BKİ ve bel çevresi değerlerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu da obezite ve psoriasis şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaları desteklemektedir.

Literatürde psoriasis hastalarında sigara içiciliği insidansının değerlendirildiği çok sayıda yayın bulunmaktadır (110). Psoriasis hastalarında popülasyona oranla sigara içiciliğinin 3 kata kadar artış gösterdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (121). Sigara içiciliği ile psoriazin şiddetinde artış görülebilirken, aynı zamanda sigara içiciliği psoriasis hastalarında kardiyovasküler riskin artışına da neden olmaktadır (110, 118). Çalışmamızda ise sigara kullanımı ile hastalık şiddeti arasında doğru orantılı ilişki gözlenmemiştir.

Kardiyovasküler hastalıklar orta ve ciddi psoriasis hastalarında popülasyona göre artmış insidansta görülmektedir. Diğer taraftan günümüzde psoriasis de koroner arteriyal hastalıklar için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (110). Bu ilişkinin her iki hastalıkta da yer alan benzer immünpatogenez

basamaklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ateroskleroz ve psoriasis immünpatogenezinde T hücre aktivasyonu, Th1 ilişkili sitokinler ve adezyon moleküllerinin yer alması, benzer immünolojik basamaklara sahip olduklarını göstermektedir. TNF- α , IFN- γ , IL-2 her iki hastalıkta da rol oynayan başlıca sitokinlerdir (109). Ayrıca IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18'in de aterosklerotik plak oluşumundan sorumlu sitokinler olduğu gösterilmiştir (122).

Çalışmamızda ise hastalar eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildiklerinde; sistemik tedavi grubunda 2 (%11,8) hastada DM, 3 (%17,6) hasta ise HT, topikal tedavi grubunda 1 (%5,9) hastada DM gözlenmiştir. Sistemik tedavi grubunda 7 (%58,8), topikal tedavi grubunda ise 6 (%64,7) hastada hiperlipidemi saptanmıştır. Her iki grupta da hiperlipidemi belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrası diyabetes mellitusu olan hastaların tamamının PASI 75 altı cevap alınan grupta olması da dikkat çekmiştir. Çalışmamızda kardiyovasküler hastalık riski oluşturan DM, HT, hiperlipidemi, BKİ artışı ile hastalık aktivitesi ve lezyon, serum sitokin düzeyleri arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Ancak DM, HT, hiperlipidemi olgularının sistemik grupta sayıca daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu psoriasis şiddeti ile DM, HT, hiperlipidemi görülme sıklığının artışı destekler yöndedir. Diğer taraftan komorbidite çalışmalarının geniş serilerde yapılması gereken epidemiyolojik çalışmalar olduğu unutulmamalıdır.

1990'lara kadar psoriasisin keratinosit proliferasyonu ve diferansiyasyonu ile karakterize bir hastalık olduğu düşünülmüştür (49). Bu düşünceyle metotreksat gibi antimetabolitler epidermal hiperproliferasyonu kontrol altına almak için

kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan in-vivo ve in-vitro çalışmalarla hastalığın T hücre aracılı inflamatuvar bir hastalık olduğu görüşü benimsenmiştir (123). Siklosporin ve takrolimus gibi T hücrelerini hedef alan ajanların kullanımı ile psoriasis lezyonlarında düzelme görülmesi de hastalık patogenezinde T hücrelerinin yer aldığının kanıtı olarak gösterilmiştir (49).

Psoriatik derideki T hücreleri T helper 1 (Th1; CD4+) ve T sitotoksik (Tc; CD8+) olmak üzere başlıca iki gruptan oluşur. İnflamasyonun başlamasında keratinosit, dendritik hücreler, nötrofiller, NK yanında CD4+ ve CD8+ T lenfositlerinin immün cevabı da önem taşır. Th1 ve ilişkili sitokinler (IFN- γ , TNF- α , IL-12) hastalık aktivasyonunda önemli rol alırken, Th2 ve ilişkili sitokinler (IL-4, IL-5, IL-10) ise hastalık immünpatogenezinde koruyucu rol oynamaktadır (123, 124).

Osteopontin (OPN), diğer adıyla *early T lymphocyte activation (Eta-1)*, *Spp-1* geni tarafından kodlanan fosforile asidik glikoproteindir. İnsan genomunda Opn geni 4q13'de lokalizedir (12). Aktive Th1 hücrelerinden üretilen proinflamatuvar sitokindir (141). OPN makrofaj, DH, NK hücreleri, T ve B hücreleri tarafından salgılanır. Yapılan çalışmalar OPN'nin immün cevaptan sorumlu formunun *salgılanan isoformu (sOPN)* olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan yakın zamanda yapılan çalışmalar antijen sunan hücreler tarafından üretilen *intraselüler isoformunun (iOPN)* hücre motilitesi, bölünmesi ve sitokin üretiminde etkili olduğunu göstermektedir (126). Psoriasis patogenezindeki rolü ise inflamatuvar sitokinlerde artış, apoptozis ve angiogenesis üzerine etki, endotelial hücre ve keratinosit proliferasyonunu indüklemesiyledir (12).

Psoriasisin Th1/Th17 ilişkili inflamatuvar bir hastalık olması, OPN'nin de Th1 ve Th17 üzerinden otoimmün hastalıklarda önemli rol oynaması, OPN'nin psoriasis patogenezinde rolü olduğunu düşündürmüştür (12, 126). Literatürde bu ilişkiyi değerlendiren az sayıda yayın bulunmaktadır (12, 127, 128).

Buback ve ark.'ları psoriasis lezyonlarını immünohistokimyasal olarak değerlendirmişler ve OPN'nin psoriatic lezyonlarda yüksek düzeyde olduğunu saptamışlardır (12). OPN'in psoriatic plakta CD1a+ DC, efektör T hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerde, mikrovasküler endotelial hücrelerde ve lezyonel keratinositlerde artmış üretimini gözlemlemişler, psoriasisde yüksek OPN düzeyinin Th1/Th17 yolağı ile ilişkisini gösteren bir hipotez kurmuşlardır (12). Bu hipoteze göre genetik yatkınlık zemininde bakteriyel antijen ya da travma indüksiyonu ile LH ve DH'de aktivasyon sonrasında lenf nodlarından deriye migrasyon gözlenir. LH/mDH'ler T hücrelerinden Th17 salınımını uyarırken, T hücreleri üzerinde anti-apoptotik etkileri bulunan sOPN direkt olarak T hücrelerinden IL-17 üretimini de arttırır. Antijenler tarafından stimüle edilen pDH tarafından üretilen iOPN ile Th1 cevabı IFN- γ salgılamak üzere şekillenir. Diğer taraftan mDH tarafından üretilen sOPN ise IL-12 salgılanmasını arttırarak T hücrelerini IFN- γ salgılayan Th1 fenotipine dönüştürür. T hücre kaynaklı IFN- γ tarafından uyarılarak salgılanması artan OPN de DH, monosit, granulosit gibi diğer inflamatuvar hücreleri etkiler. Aktive olan mDH tarafından salgılanan IL-23 ile de Th17 de artış görülür. sOPN keratinosit apoptozisinin inhibe ederken bunun yanında ise epidermal proliferasyonu indükleyici etki gösterir. Ayrıca inflamatuvar

hücre üretimini arttırarak mikrovasküler endotelial hücreler üzerinde pro-
anjiogenetik etkisi de vardır (12).

Buommino ve ark'ları ise psoriasis hastalarında periferik mononükleer hücrelerde ve deri örneklerinde OPN ekspresyonunu göstermişlerdir. Th1 hücre aktivasyonunu göstermek için OPN ile beraber IL-1 β , IFN- γ , TNF- α , IL-8 ve ICAM-1 düzeylerini serum ve doku örneklerinde değerlendirmişlerdir. Psoriasis hastalarında sitoplazmik OPN boyanmasının epidermiste keratinositlerde ve dermiste de lenfositlerde belirgin olduğunu göstermişlerdir. Kontrol grubunda deri örneklerinde PCR ve immünohistokimyasal değerlendirmede OPN ile infiltrasyon gözlemediklerini belirtmişlerdir. Diğer taraftan psoriasis hastalarında lezyonlu ve lezyonsuz deride OPN üretiminde artış saptamışlardır. Psoriasis hastalarında gözlenen Koebner fenomeninin OPN'nin lezyonsuz deride de olması ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir. OPN düzeyinin cinsiyet ve hastalık aktivitesi ile değişmediğini gözlemişlerdir. IL-1 β , IFN- γ , TNF- α , IL-8 düzeylerinin de deri örneklerinde artışı OPN'nin Th1 üzerinden etkili olduğunu göstermiştir. Kontrol grubu olarak değerlendirilen atopik dermatit hastalarında ise Th2 ilişkili sitokin düzeylerinin yüksek olduğu ve OPN'nin bu hasta grubunda üretiminin olmadığı belirtilmiştir (127).

Buommino ve ark'larının yaptıkları çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda da OPN'nin psoriasis hastalarının deri örneklerinde başlıca epidermiste keratinositleri ve dermiste lenfositleri boyadığı gözlenmiştir. Çalışmamızda psoriatik lezyonda lenfositlerde ve keratinositlerde OPN

infiltrasyonunun yüksek düzeyde saptanması OPN'nin hastalık immünpatogenezinde rolü olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda sistemik ve topikal tedavi alan her iki grupta da deri örneklerinde tedavi öncesi OPN-K ve OPN-D düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır. OPN düzeyi ile hastalık aktivasyonu arasında ilişki gözlenmemiştir. Bu sonuç da Buommino ve ark'larının çalışma sonuçları ile benzerdir. Tedavi sonrasında lezyonda OPN-K ve OPN-D değerinin her ikisi de topikal tedavi grubunda düşüş göstermiştir. Sistemik tedavi grubu ile karşılaştırıldığında topikal tedavi grubunda tedavi sonrasında keratinosit ve lenfositlerdeki OPN infiltrasyonundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Topikal tedavide gözlenen bu sonuç ise lezyondaki OPN değerinin lokal tedaviden daha belirgin etkilendiğini düşündürmüştür.

Serum örneklerinde OPN düzeyini değerlendirdiğimizde de tedavi öncesinde serumda osteopontin düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Psoriasis hastalarında serumda gözlenen OPN yüksekliğinin tedaviden ve hastalık şiddetinden etkilenmediği düşünülmüştür. Ancak, sistemik grupta tedaviyle beraber OPN düzeyinde düşüş, topikal tedavi grubunda ise tedaviyle beraber OPN düzeyinde artış olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür. Bu sonuç ise beklenildiği gibi sistemik tedavinin serum OPN düzeyi üstünde daha belirgin etkisi olduğunu göstermiştir. Her iki tedavi grubunda da OPN değerleri lezyonda seruma göre daha düşük olarak tespit edilmiştir. Bu bulgu OPN'nin psoriasis hastalarında

dolaşımında daha belirgin artış gösterdiğini ve bu yolla da sistemik komorbiditeler ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda OPN'nin psoriasis hastalarında Th1/Th17 yolağı üzerindeki etkisini değerlendirmek için IFN- γ , TNF- α , IL-23, IL-12, IL-17 düzeyleri ile OPN düzeyleri karşılaştırılmıştır. Lezyondaki sitokin düzeyleri ile OPN arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; tedavi öncesinde lezyondaki OPN-K düzeyi ile sadece IL-23 arasında, tedavi sonrasında ise lezyondaki OPN-D düzeyi sadece IFN- γ arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgu Buback ve ark.'larının OPN'nin psoriasisdeki yerini destekler yöndedir.

Psoriasisin patogenezinde yakın zamanda tanımlanan Th1/Th17 yolağının kardiyovasküler hastalıkların patogenezi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (109). OPN hücre aracılı immünite ve Th1/Th17 ilişkili inflamasyon oluşturması ile kardiyovasküler hastalıklarda da tanımlanmış bir belirteçtir. Yüksek OPN düzeyinin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi yakın zamanda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (129, 130).

Literatürde psoriasisde OPN ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma mevcuttur. Chen ve ark.'ları 40 psoriasis hastası ve 37 sağlıklı kontrolden oluşan çalışmalarında serum osteopontin düzeyi ile psoriasis hastalarındaki kardiyovasküler hastalık riskini araştırmışlardır. Plazma OPN düzeyi yüksekliğinin yaşla, hastalığın sık tekrarlaması ve hipertansiyonla ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. İstatistiksel olarak sağlıklı kontroller ile anlamlı farklılık görmeseler de psoriasis hastalarında osteopontin düzeyini DM ve metabolik sendromu olan olgularda daha yüksek gözlediklerine değinmişlerdir.

Çalışmalarının sonunda OPN'in psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilebileceğini belirtmişlerdir (128).

Çalışmamızda OPN düzeyi ile psoriasis hastalarına eşlik eden hastalıklar değerlendirildiğinde; DM, HT, hiperlipidemi varlığı ile bu hastalarda gözlenen lezyon ve serum OPN düzeyi arasında farklılık tespit edilmemiştir. Chen ve ark.'larının sonuçlarından farklı olarak artmış OPN düzeyi ile psoriasis hastalarında komorbiditeler ile direkt ilişki kurulamamıştır. Bu sonucun çalışmaya katılan hasta sayısının azlığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Psoriasis immünpatogenezinde Th1 ve Th17 ilişkili sitokinlerden IL-12, IL-23, TNF- α ve IFN- γ 'nın patogenezdaki rolünü bilmek OPN ile bu sitokinlerin ilişkisini anlamak açısından önem taşımaktadır.

IFN- γ travma, enfeksiyon, kanser ve otoimmüniteye bağlı olarak yüksek oranda üretilen, psoriasisde Th1 ilişkili olarak üretiminde artış görülen önemli bir immünoregülatördür (49, 62). T hücrelerinin yanında B hücreleri, makrofaj, NK, endotelyal hücreler ve fibroblastlar gibi diğer hücre tiplerinde de aktivasyon, büyüme, diferansiasyonu indükleyerek immün ve inflamatuvar yanıtta rol oynar (62). İnflamatuvar sitokinlerden IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, TNF- α , interferon inducible protein (IP-10), inducible nitric oxide synthase (iNOS), caspase-1'in salgısını artırır (62, 96).

Psoriasis hastalarında hem lezyonlu hem de lezyonsuz deride IFN- γ infiltrasyonunda artış olduğu Takematsu ve ark'ları ile Uyemura ve ark.'ları tarafından gösterilmiştir (62). Li ve ark.'ları ise psoriasis hastalarında lezyonda kontrol grubuna oranla IFN- γ ile beraber IL-17 düzeyinde de artış gözlediklerini

belirtmişlerdir (131). Yapılan çalışmaların bir kısmında ise hastalık aktivitesi ile korale olduğu ve tedavi sonrasında düzeyinde düşüş olduğu gösterilmiştir (96, 132, 133).

Çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer olarak tedavi öncesi dönemde deri örneklerinde her iki tedavi grubunda da IFN- γ 'nın artmış infiltrasyonu görülmüştür. Ancak her iki grupta da infiltrasyon düzeyinin aynı olması psoriasis lezyonlarında IFN- γ 'nın hastalık şiddetinden etkilenmeyerek benzer düzeyde bulunabildiğini düşündürmüştür. Sistemik ve topikal tedavi gruplarının her ikisinde de tedavi sonrasında lezyonda IFN- γ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Bu sonuç lezyondaki IFN- γ düzeyinin tedaviye cevap olarak azaldığını göstermektedir. Pişkin ve ark.'ları da yaptıkları çalışmada çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak tedavi ile lezyonda IFN- γ düzeyinde azalma gözlediklerini belirtmişlerdir (132, 133). Diğer taraftan tedavi sonrası gruplardaki infiltrasyon düzeyi değişiminin aynı oluşu topikal kortikosteroid/kalsipotriol ve metotreksat tedavilerinin psoriasis patogenezinde IFN- γ üstüne etkilerinin benzer olduğunu düşündürmüştür.

Literatürde IFN- γ 'nın psoriasis hastalarında serum düzeyi ile ilgili olarak çelişkili yayınlar bulunmaktadır. Bazı yazarlar sağlıklı kontrollere oranla IFN- γ 'nın psoriasis hasta serumlarında yüksek düzeyde görüldüğünü belirtirken, bir kısmı ise kontrol gruplarına oranla anlamlı fark olmadığını belirtmektedirler (62). Kagami ve ark.'ları IFN- γ 'nın psoriasis hastalarında plazmada artış göstermediğini ve hastalık aktivitesi ile de ilişkili olmadığını gözlemlemişlerdir (134). Roussaki-Schulze ve ark.'ları, psoriasis hastalarında sağlıklı kontrollere

göre serumda IFN- γ 'yı düşük tespit ederlerken, TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8 düzeyini ise yüksek olarak tespit ettiklerini belirtmişlerdir (135). Diğer taraftan Takahashi ve ark.'ları ile Jacop ve ark.'ları ise psoriasis hastalarında serum IFN- γ düzeyinin kontrol grubuna oranla yüksek olduğunu ve hastalık aktivitesi ile de ilişkili olduğunu saptamışlardır (136, 137).

Çalışmamızda ise sistemik ve topikal tedavi alan her iki grupta da tedavi öncesi serum IFN- γ düzeyleri benzer olarak bulunmuştur. Serum IFN- γ düzeyi ile hastalık aktivasyonu arasında da anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Her iki tedavi grubunda da tedavi öncesine göre tedavi sonrası serumda IFN- γ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir. Sistemik ve topikal tedavi alan her iki grupta da lezyondaki IFN- γ düzeyi seruma göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu sonuç lezyondaki artmış IFN- γ 'nın sistemik etki gösterecek şekilde dolaşımda artış göstermediğini düşündürmüştür.

IFN- γ psoriasis komorbiditelerinden biri olan kardiyovasküler hastalıkların da patogenezinde yer almaktadır. IFN- γ ile beraber TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 artışı aterosklerotik plaklarda da gösterilmiştir (110). Bu nedenle psoriasisde inflamasyon patogenezinin anlaşılması kardiyovasküler hastalıklar ve psoriasis ilişkisinin ortaya konması açısından da önem taşımaktadır. Çalışmamızda ise kardiyovasküler hastalık riski oluşturan DM, HT, hiperlipidemi, sigara kullanım öyküsü ve obezitesi olan hastalarda diğer hastalara oranla IFN- γ 'nın lezyonda belirgin infiltrasyonu görülmemiştir.

TNF- α psoriasisde hücrelerde diferansiyasyon, aktivasyon, proliferasyon etkileri ile beraber apoptozis üzerine etkisi ile immünpatogeneizde görev

almaktadır (62). IL-1, IL-6, GM-CSF, TGF, LTB₄, PGE₂ ve bazı adezyon moleküllerinin üretimini artırarak inflamasyonu başlatmaktadır. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde de insülin rezistansı ve aterogenezi tetikleyerek etki göstermektedir (115).

Psoriasis hastalarında deride epidermiste ve üst dermal kan damarları çevresinde TNF- α 'nın artmış üretimi gözlenir. Asıl kaynağını ise papiller dermiste keratinosit, epidermal Langerhans hücreleri ve makrofajlar oluşturur (62). TNF- α 'nın psoriasis patogeneğinde yerini gösteren çalışmaların yanında TNF- α inhibitörleri olan etanercept, infliximab, adalimumabın psoriasis tedavisinde etkili olması, hastalıkta bu sitokinin oldukça önemli bir yere sahip olduğunun kanıtıdır (49). Günümüzde TNF- α 'nın psoriasis lezyonlarında artışı ise bilinen bir gerçektir (138, 139). Diğer taraftan TNF- α inhibitörlerinin paradoksal olarak psoriasis lezyonlarında artışa neden olması immünpatogeneşte TNF- α 'nın yerinin sorgulanmasına neden olmuştur (140, 141, 142, 143).

Çalışmamızda tedavi öncesinde lezyonda sistemik ve topikal tedavi grubunun her ikisinde de benzer olarak TNF- α ile zayıf boyanma görülmüştür. Tedavi sonrasında da gruplar arasında TNF- α düzeyi benzer olarak düşük bulunmuştur. Tedavi ile her iki grupta da lezyonda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek ölçüde değişim görülmemiştir. Bu bulgu literatürdeki diğer çalışmaların aksine lezyondaki TNF- α düzeyinin PASI'den etkilenmediğini ve hastalık aktivitesi ile korele olmadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda elde edilen bu sonuç bilinenin aksine TNF- α 'nın psoriasis patogeneğinde her zaman primer rol oynamamasından, dinamik bir süreç olan psoriasisin farklı

aşamalarında görev almasından veya patogeneizde yer alan başka yolakların varlığından kaynaklanmış olabilir.

Yapılan alışmalar psoriatik hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla TNF- α 'nın serumda artmış oranda gözleendiğini göstermektedir (62, 144). Psoriasis hastalarından elde edilen periferel mononükleer hücreler sağlıklı kontrol gruplarına oranla in vitro olarak daha fazla TNF- α sekresyonu yapmaktadır. Kronik psoriasisde bu oran aktif faza oranla daha düşük gözlenirse de, sağlıklı kontrol gruplarına oranla daima fazladır (62). Serum TNF- α düzeyi ile PASI şiddeti arasında anlamlı ilişki saptandığı da çalışmalarda gösterilmiştir (62, 136, 136, 144, 145). Coimbra ve ark.'ları ise literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak serum TNF- α düzeyinin psoriasis hastalarında kontrol grubuna kıyasla yüksek olarak saptanmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca TNF- α 'nın lokal olarak psoriasis lezyonlarında yüksek olabildiğini, ancak sistemik inflamatuvar cevap oluşturacak ölçüde dolaşımda yüksek saptanmadığına değinmişlerdir (146). Benzer olarak Gomi ve ark.'ları da psoriasis hastalarında serum TNF- α düzeyinde artış saptamamışlardır (147).

Çalışmamızda serum TNF- α düzeyi tedavi grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası benzer bulunmuş, hastalık şiddetiyle anlamlı değışim gözlenmemiştir. Çalışmamızda elde edilen bu sonuç Coimbra ve ark.'ları ile Gomi ve ark.'larının yaptıkları çalışmaları destekler yöndedir. Lezyon ve serum TNF- α düzeylerinin hasta gruplarında bekleninin aksine yüksek saptanmaması psoriasis immünpatogeneizindeki basamaklarda primer görevi olan başka sitokinlerin varlığını düşündürmektedir.

Psoriasis Th1 ve TNF- α ilişkili immünpatogeneze sahip olarak bilinen inflamatuvar bir hastalık iken, son yıllarda yapılan çalışmalarla tanımlanan *IL-23/Th17* aksı psoriasis immünpatogeneze ışık tutmuştur (47).

IL-23, *IL-23p19* ve *IL-12/23p40* subünitelerinden oluşan heterodimerik sitokindir. *IL-23*'ün psoriatik deride ekspresyonu yüksek düzeydedir, başlıca dendritik hücrelerden eksprese edilirken keratinositler de ekspresyona katkıda bulunurlar (47). Bu sitokinin psoriasisde başlıca epidermal hiperplazi, akantozis, hiperparakeratoz ve ortohiperkeratozu indüklediği gösterilmiştir (49). Chan ve ark.'ları *IL-23*'ü farelere enjekte ettiklerinde histopatolojik olarak epidermal hiperplazi, akantozis, hiperkeratoz ile karakterize psoriasis histopatolojisine benzer görünüm tespit etmişler ve hastalığın histopatogenezinde bu sitokinin yerini göstermişlerdir (148).

IL23/Th17 yolağında *IL-12* ve *IL-23*'ün *p40* subünitesini hedef alan *CNTO-125/ustekinumab* ve *ABT-874* psoriasis tedavisinde yakın zamanda kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan faz 1 ve faz 2 çalışmalarla *IgG1* yapısındaki bu iki monoklonal antikorun psoriasis tedavisinde etkili olduğunun gösterilmesi ve tedavi sonrasında *IL-23* düzeyinin azalması, bu sitokinin hastalık patogenezindeki yerini kanıtlamaktadır (149, 150).

IL-12 ve *IL-23*, *p40 subünitesini* ortak olarak kullanırlar. *IL-12* başlıca aktive olmuş dendritik hücrelerden salgılanır. *IL-12* üretimi ile Th1 ilişkili sitokinlerden IFN- γ , TNF- α ve *IL-2* sekresyonu artar. *IL-23* ise Th17 ilişkili sitokinler olan *IL-17*, *IL-22* ve TNF- α üretiminde artışa yol açar (151).

Lee ve ark.'ları 22 psoriasis hastasında, lezyonlu ve lezyonsuz deri örneklerinde IL-23, IL12 ve subünitelerini polimeraz zincir reaksiyonu ile değerlendirmişlerdir. Lezyonlu deride IL-23'ü yüksek olarak tespit ederlerken önceki çalışmalardan farklı olarak IL-12'yi yüksek olarak saptamadıklarını belirtmişlerdir (152).

Piskin G. ve ark.'ları 16 psoriasis hastası ve 13 sağlıklı bireyden oluşan çalışmalarında IL-23 p19 subünitesini ve IL-12 ile IL-23'ün ortak paylaştığı p40'ın kültüre keratinositler tarafından ekspresyonunu değerlendirmişlerdir. Ayrıca immünohistokimyasal olarak da IL-23'ü değerlendirmişler, psoriatik deride ekspresyonunun lezyonsuz ve normal deriye oranla daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir (96). Pişkin ve ark.'ları psoriasis hastalarında yaptıkları bir başka çalışmada da db UVB tedavisi ile lezyonlu deride klinik düzelme sonrasında IL-23 düzeyinin azaldığını saptamışlardır (132).

Çalışmamızda ise her iki tedavi grubunda da tedavi öncesinde deri örneklerinin immünohistokimyasal olarak IL-23 ile benzer düzeyde infiltre olduğu dikkati çekmiştir. Her iki tedavi grubunda da IL-23 ile zayıf boyanma görülmüştür. Gruplar arasında infiltrasyon düzeyinin farklı olmaması IL-23'ün hastalık şiddetinden etkilenmediği düşündürmektedir. Sistemik ve topikal tedavi alan her iki grupta da tedavi öncesine göre tedavi sonrası lezyonda IL-23 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır. Bu bulgu da literatürdeki çalışmalardan farklı olarak psoriasis hastalarında IL-23'ün lezyonlu ve lezyonsuz deride benzer oranda eksprese edildiğini göstermektedir. Diğer taraftan tedavi öncesinde IL-23 ile +1 boyanma gösteren olguların tamamının

tedavi sonrası (-) boyanma göstermesi istatistiksel fark olmasa sa tedavi ile IL-23 düzeyinin azaldığını desteklemektedir.

Literatürde serum IL-23'ün psoriasis hastalarında değerlendirildiği az sayıda yayın bulunmaktadır. Coimbra ve ark.'ları psoriasis hastalarında tedavi öncesinde serum örneklerinde IL-23 düzeyini kontrol grubuna oranla daha yüksek tespit ederlerken, db UVB ve PUVA (psoralen-UVA) tedavilerinin sonunda ise sitokin düzeyinde düşüş saptadıklarını belirtmişlerdir (146). Çalışmamızda ise serum IL-23 pozitifliği hiçbir hastada saptanmamıştır. IL-23 ile deri örneklerinde zayıf boyanma görülmesi ve serum pozitif değerlerinin saptanmaması, diğer taraftan da lezyonda IL-17 infiltrasyonunun belirgin oluşu, psoriasis immünpatogenezinde Th17 aktivasyonunda rol alan olası farklı basamakların varlığını düşündürmektedir.

Th17 psoriatik deride oldukça yüksek oranda pozitif olarak bulunmaktadır (47). Th1 ve Th2 hücrelerinden farklı fonksiyonlara sahip olarak CD4+ efektör T hücrelerinden gelişir. Th17'nin fonksiyonu netlik kazanmamış olsa da otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda önemli yeri olduğu gösterilmiştir (153).

Kagami ve ark.'ları psoriasis hastalarında serumda flow sitometri ile Th17, Th22 ve Th1 hücrelerini, IL17A, IL-22, TNF- α , IFN- γ düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında Th17, Th22 ve Th1 hücrelerinin psoriatik hastalarda kontrol grubuna göre artmış düzeyde olduğunu tespit etmişlerdir (134). Zhang ve ark.'ları ise 54 psoriasis hastası ve sağlıklı kontrol grubunda dolaşımdaki Th17 hücrelerini flow sitometri ile değerlendirmişler, Th17

hücrelerini psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre yüksek olarak tespit etmişlerdir (154).

IL-23/Th17 aksı modelinde dermal hücrelerden salınan IL-23, Th17'yi aktive etmekte ve proinflamatuvar Th17 sitokinleri de keratinositler tarafından IL-23 ve proinflamatuvar sitokin IL-17, kemokin, S100 ve antimikrobiyal peptitler salgılanmasını tetikleyerek inflamasyonu başlatmaktadır (47).

Th17 psoriatik deride başlıca IL-17 salgılanmasında görev almaktadır. IL-17 ekspresyonu normal deride gözlenmezken allerjik kontakt dermatit ve psoriasis vulgariste lezyonlu deride gözlenmektedir (62). IL-17'ye cevap olarak lezyonel deride keratinositler; T hücreleri, nötrofil, mononükleer hücrelere etkiyerek proinflamatuvar sitokinlerde artışa yol açarlarken, kemokinlerde de özellikle CCL20 üzerinden inflamasyona katkıda bulunurlar. Ayrıca IL-17 uyarılması ile fibroblastlardan üretimi artan IL-6 da inflamasyonda artışa neden olmaktadır (153).

Lowes ve ark.'ları IL-17 üreten T hücrelerini değerlendirmek amacıyla siklosporin tedavisi alan 11 psoriasis hastası, tedavi almayan 4 psoriasis hastası, 4 sağlıklı kontrolü çalışmalarına dahil etmişlerdir. Değerlendirmeyi real time PCR ile yapmışlardır. Psoriasis hastalarında IL-17 düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak yükseldiğini ve siklosporin tedavisi ile de düştüğünü gözlemlemişlerdir. IL-17 düzeyini periferal kanda ve lezyonlu deride değerlendirdiklerinde normale göre yüksek olduğunu saptamışlardır (155).

Wilson ve ark.'ları da psoriasis hastalarında lezyonlu ve lezyonsuz deride, sağlıklı kontrol grubunda IL17A, IL17F, IL-22, IL-26, IFN- γ düzeyini

değerlendirmişler, psoriasis hastalarında lezyonda sitokin düzeylerini kontrol gruplarına oranla anlamlı düzeyde artmış olarak tespit ettiklerini belirtmişlerdir (156).

Çalışmamızda IL-17 düzeyi deri örneklerinde değerlendirildiğinde tedavi öncesinde sistemik ve topikal tedavi gruplarında benzer infiltrasyon derecesi gözlenmiştir. Bu sonuç doku IL-17 düzeyinin hastalık aktivitesinden etkilenmediğini, her iki tedavi grubunda da lezyonda artmış infiltrasyonun görülmesi ise psoriasis patogenezinde önemli yeri olduğunu düşündürmektedir. Tedavi sonrasında sistemik ve topikal tedavi alan her iki grupta da lezyonda IL-17 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. Bu bulgu IL-17'nin psoriasis patogenezinde rol aldığını, topikal kortikosteroid/ kalsipotriol tedavisi ve metotreksat tedavileri ile benzer oranda azaldığını göstermektedir.

Literatürde psoriasis hastalarında serum IL-17 düzeyi ile ilgili olarak çelişkili yayınlar bulunmaktadır. Kagami ve ark.'ları plazma IL17A ve IFN- γ 'nın psoriasis hastalarında artış göstermediğini, hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığını gözlemlemişlerdir (134). Zhang ve ark.'ları ise Th17 hücreleri ile orantılı olarak IL-17 düzeyinin psoriasisde arttığını, IL-17'nin hastalık aktivitesi ile de ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (154). Arıcan ve ark.'lar ile Coimbra ve ark.'ları da benzer olarak yaptıkları çalışmalarla serum IL-17 düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (144, 146).

Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrasında sistemik ve topikal tedavi alan her iki grupta da serumda IL-17 düzeyi benzer olarak bulunmuştur. Tedavi sonrasında düzeyindeki değişim de gruplar arasında benzer olarak saptanmıştır.

Bu sonuç serum IL-17 düzeyinin hastalık aktivitesi ile ve tedavi yöntemleri ile değişmediğini düşündürmektedir. Diğer taraftan lezyonda belirgin artış gösteren IL-17'nin dolaşımında saptanmaması sistemik inflamatuvar yanıt oluşturacak ölçüde lezyonda artış göstermediğine işaret etmektedir.

Th17 ve IL-17'nin koroner arter hastalıkları immünpatogenezinde de önemli yere sahip olduğu gösterilmiştir (115). Çalışmamızda lezyonda ve serumda IL-17 yüksekliği saptanan hastalar ile kardiyovasküler hastalık risk faktörleri arasında ise ilişki tespit edilememiştir.

Serumda sitokin düzeyinin değerlendirildiği çalışmalarda serum örneğine, ELISA yöntemine, uygulanan tekniğe bağlı olarak psoriasis hastalarında farklı sonuçlar raporlanmaktadır (136). Çalışmalarda gözlenen bu farkın, uygulama tekniğindeki farklılıklardan, hasta profili ve sayısından kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Bazı araştırmacılar ise serum sitokin düzeyindeki farklılıkların psoriasis lezyonlarının sistemik inflamatuvar cevap oluşturacak ölçüde sitokin oluşturmamasından kaynaklanabileceğini vurgulamışlardır (136, 146). Diğer taraftan serum ve plazma sitokin düzeyi yüksek olan hastalarda psoriasis eşlik eden sistemik hastalıklar ve komorbiditelerin daha fazla görülebileceğine değinilmiştir (134). Çalışmamızda serum IFN- γ , TNF- α , IL-23, IL-17, IL-12 düzeyi hastaların bazılarında yüksek olarak saptanmıştır. İstatistiksel değerlendirmede ise serum sitokin düzeylerinin hastalık aktivitesi ile anlamlı ilişkisi olmadığı gözlenmiştir. Bu bulgunun ise literatürde de belirtildiği gibi yöntemle bağlı teknik hatalara ya da sitokinlerin sistemik inflamatuvar yanıt

oluşturacak ölçüde dolaşımda artış göstermemesine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Psoriasis eşlik eden sistemik hastalıklar, psoriatik artrit ve psikososyal etkileri ile beraber önemli bir morbidite nedenidir. Psoriasis patogenezi aydınlatmaya yönelik olarak her geçen gün yeni çalışmalar yapılmaktadır. Anti TNF- α tedavilerinin etkinliğinin gösterilmesi psoriasis immünpatogenezi alan sitokin ve molekülleri hedefleyen tedavi ajanlarının keşfedilmesine yönelik çalışmalara yoğunluk kazandırmıştır. Ancak tedavide etkisi kanıtlanan ajanların bile her hastada etkili olmaması psoriasis immünpatogenezi halen bilinmezliklerin olduğunu kanıttır.

Çalışmamızda psoriasis hastalarında lezyonda ve serumda OPN, IFN- γ TNF- α , IL-23, IL-12, IL-17'nin gösterilmesi bu sitokinlerin psoriasis immünpatogenezi yeri olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan Th1/Th17 yolağında yer alan sitokinlerden sadece IFN- γ , IL-17'nin lezyondaki düzeylerinde belirgin artış gözlenmiş, OPN ile ise IL-23 ve IFN- γ arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Sistemik ve topikal tedavi ile lezyonda IFN- γ , IL-17'nin düzeyinde anlamlı azalma görülmüştür. Psoriasis hastalarında dolaşımda ve lezyonda artış gösteren OPN'nin sistemik tedavi ile dolaşımda, topikal tedavi ile ise lezyonda düzeyinde düşüş gözlenmiştir. Bu bulgu psoriasis hastalarında OPN'nin bilinen sistemik inflamatuvar yanıtının baskılanması için sistemik tedavinin daha etkili olduğunu ve komorbiditeler üzerinde de koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Ancak çalışmamızda psoriasis komorbiditeleriyle OPN ve sitokin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Komorbidite çalışmalarının geniş

serilerde yapılması gereken epidemiyolojik çalıřmalar olmasına dayanılarak, bu sonuca hasta sayısının azlıęının neden olduęu dūřunūlmūřtır. Tūm bu sonuçlar OPN, IFN-γ, TNF-α, IL-17, IL-12, IL-23'ūn psoriasis immūnpatogenezindeki yerini, hastalıkla ve komorbiditeler ile iliřkilerini deęerlendirmek amacı ile daha ileri çalıřmalara gereksinim olduęunu gūstermektedir.

6. SONUÇLAR

1. OPN, IFN- γ , TNF- α , IL-23, IL-12, IL-17'nin serum ve lezyondaki düzeylerinin psoriasis ile beraber DM, HT, hiperlipidemisi olan hastalarda artış göstermemesi psoriasisdeki komorbiditeler ile OPN ve IFN- γ , TNF- α , IL-23, IL-12, IL-17 düzeylerinin direkt ilişkili olmadığını düşündürmüştür. Diğer taraftan sistemik tedavi grubunda DM, HT, hiperlipidemi olgularının sayıca fazla olması psoriasis şiddeti ile eşlik eden komorbiditelerin ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.
2. Çalışmamızda sistemik ve topikal tedavi alan her iki grupta da lezyonda lenfosit ve keratinositlerde OPN infiltrasyonunun yüksek düzeyde saptanması OPN'nin psoriasis immünpatogenezinde yeri olduğunu göstermektedir.
3. Lezyonda sistemik ve topikal tedavi alan her iki grupta da tedavi öncesi OPN-K ve OPN-D infiltrasyon düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmaması OPN infiltrasyon düzeyi ile hastalık şiddeti arasında ilişki olmadığını düşündürmektedir.
4. Tedavi sonrasında topikal tedavi grubunda sistemik tedavi grubuna göre deri örneklerinde OPN-K ve OPN-D infiltrasyonunun düşüş göstermesi lezyon OPN değerinin lokal tedaviden daha belirgin etkilendiğini düşündürmektedir.
5. Serum örneklerinde OPN düzeyini değerlendirdiğimizde tedavi öncesine göre tedavi sonrası serumda osteopontin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmaması sistemik olarak psoriasis hastalarında gözlenen OPN

yüksekliğinin tedaviden ve hastalık şiddetinden etkilenmediğini düşündürmektedir.

6. Tedavi sonrası serum OPN düzeyi değerlendirildiğinde; sistemik tedavi grubunda topikal tedavi grubuna göre anlamlı azalma görülmesi sistemik tedavinin serum OPN düzeyi üzerine daha belirgin etkisi olduğunu düşündürmektedir.
7. Lezyondaki sitokin düzeyleri ile OPN arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; tedavi öncesinde lezyondaki OPN-K düzeyi ile IL-23 arasında, tedavi sonrasında ise lezyondaki OPN-D düzeyi sadece IFN- γ arasında pozitif korelasyon bulunması OPN'nin psoriasisdeki yerini destekler yöndedir.
8. Psoriasis vulgarisli hastalarda sistemik ve topikal tedavi grubunda deri örneklerinde IFN- γ 'nın artmış olması, IFN- γ 'nın psoriasis immünpatogenezinde yeri olduğunu göstermektedir. Ancak her iki grupta da infiltrasyon düzeyinin istatistiksel olarak benzer olması, lezyonda IFN- γ düzeyinin hastalık şiddetinden etkilenmediğini düşündürmektedir.
9. Lezyonda IFN- γ infiltrasyonunda sistemik ve topikal tedavi gruplarının her ikisinde de tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmesi, topikal kortikosteroid/kalsipotriol ve metotreksat tedavilerinin IFN- γ düzeyine etkilerinin benzer olduğunu düşündürmektedir.
10. Serum IFN- γ düzeylerinin sistemik ve topikal tedavi alan her iki grupta da tedavi öncesi ve tedavi sonrası benzer olması serum IFN- γ düzeyinin hastalık şiddetinden etkilenmediğini ve tedavi ile düzeyinin değişmediğini düşündürmektedir.

11. Sistemik ve topikal tedavi alan her iki grupta da lezyondaki IFN- γ düzeyinin seruma göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanması lezyondaki IFN- γ 'nın sistemik etki gösterecek şekilde dolaşımında artış göstermediğini düşündürmektedir.
12. Lezyonda tedavi grupları arasında TNF- α düzeyinin benzer oluşu, lezyon TNF- α infiltrasyonunun hastalık şiddetinden etkilenmediğini düşündürmektedir.
13. Serum TNF- α düzeyi tedavi grupları arasında, tedavi öncesi ve sonrası benzer bulunmuş, hastalık şiddeti ile anlamlı değişim göstermemiştir. Lezyon ve serum TNF- α düzeylerinin hasta gruplarında bekleninin aksine yüksek bulunmaması dinamik bir süreç olan psoriasis immünpatogenezindeki basamaklarda her zaman saptanamayabileceğini düşündürmüştür. Diğer taraftan çalışmada olabilecek teknik hataların da bu sonuca yol açabileceğinin unutulmaması gerekmektedir.
14. IL-23 ile her iki tedavi grubunda da benzer boyanma paterninin görülmesi, tedavi öncesine göre tedavi sonrası lezyonda IL-23 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmaması, IL-23'ün hastalık şiddetinden etkilenmediği düşündürmektedir.
15. IL-23 ile deri örneklerinde zayıf boyanma görülmesi ve serum pozitif değerlerinin saptanmaması, psoriasis immünpatogenezinde Th17 aktivasyonunda rol alan olası farklı basamakların varlığını düşündürmektedir.
16. Lezyondaki IL-17 infiltrasyonun tedavi öncesinde sistemik ve topikal tedavi gruplarında benzer olması, IL-17 düzeyinin hastalık şiddetinden

etkilenmediğini düşündürmektedir. Diğer taraftan her iki tedavi grubunda da tedavi öncesi lezyonda artmış infiltrasyonun görülmesi psoriasis patogenezinde önemli yeri olduğunu göstermektedir.

17. Lezyon IL-17 infiltrasyonunda tedavi sonrasında her iki tedavi grubunda da istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmesi, topikal kortikosteroid/kalsipotriol ve metotreksat tedavilerine yanıt olarak lezyonda IL-17 düzeyinin azaldığını göstermektedir.
18. Lezyonda gözlenen IFN- γ ve IL-17 artışının tedavi ile azalması, Th17 yolağının psoriasis immünpatogenezindeki yerini desteklemektedir.
19. Lezyondaki IFN- γ , IL-17 infiltrasyon düzeyinin tedavi ile sistemik ve topikal tedavi grubunun her ikisinde de düşmesi, topikal kortikosteroid/kalsipotriol ve metotreksat tedavilerinin immünpatogenez yolağında IFN- γ , IL-17 üzerine benzer etkileri olduğunu düşündürmektedir.
20. Sistemik ve topikal tedavi alan her iki grupta da tedavi öncesine göre tedavi sonrası serum IFN- γ , TNF- α , IL-17, IL-12, IL-23 düzeylerinin benzer oluşu serum sitokin düzeylerinin hastalık aktivitesinden etkilenmediğini düşündürmektedir. Diğer taraftan psoriasisde lezyonda artış gösteren sitokinlerin sistemik inflamatuvar cevap oluşturacak ölçüde her hastada dolaşımda artmadığını göstermektedir.
21. Tedavi öncesinde lezyondaki IL-23 düzeyi artışı ile OPN-K artışı ve tedavi sonrasında IFN- γ artışı ile beraber OPN-D artışının istatistiksel olarak anlamlı olması, OPN'nin psoriasis immünpatogenezindeki yerini desteklemektedir.

22. Lezyonda IL-23 ve OPN düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası benzer olması IL-23 ve OPN'nin Koebner fenomeninde rol oynayabileceğini düşünündürmektedir.
23. Tüm bu sonuçlar lezyonda ve serumda OPN, IFN- γ , TNF- α , IL-23, IL-12, IL-17'nin immünpatogenezindeki yerleri, hastalıkla ve komorbiditeler ile ilişkilerini değerlendirmek amacı ile daha ileri çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1) Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. Clin Dermatol. 2007; 25: 535-546.
- 2) 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.
- 3) Yazıcı AC, Karabulut AA. Psoriasisın genetik özellikleri ve patogenezi. Dermatose. 2003; 2: 95-102.
- 4) Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JG. The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-, interleukin-2, and tumor necrosis factor-, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: A type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. J Invest Dermatol. 1999; 113: 752-759.
- 5) Ghoreschi K, Weigert C, Rocken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. Clin Dermatol. 2007; 25: 574-580.
- 6) Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet. 2007; 21: 263-271.
- 7) Chiocchetti A, Indelicato M, Bensi T, Mesturini R, Giordano M, Sametti S, et al. High levels of osteopontin associated with polymorphisms in its gene are a risk factor for development of autoimmunity/lymphoproliferation. Blood. 2004; 103: 1376-1382.

- 8) Denhardt DT, Noda M, O'Regan AW, Pavlin D, Berman JS. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. *J Clin Invest.* 2001; 107: 1055-1061.
- 9) Buback F, Renkl AC, Schulz G, Weiss JM. Osteopontin and the skin: multiple emerging roles in cutaneous biology and pathology. *Exp Dermatol.* 2009; 18: 750-759.
- 10) Kato R, Momiyama Y, Ohmori R, Tanaka N, Taniguchi H, Arakawa K, et al. Prognostic significance of plasma osteopontin levels in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ J.* 2009; 73: 152-157.
- 11) Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Ramírez B, Rodríguez A, Colina I, Silva C, et al. Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 3719-3727.
- 12) Boniface K, Blom B, Liu YJ, de Waal Malefyt R. From interleukin-23 to T-helper 17 cells: human T-helper cell differentiation revisited. 2008; 226: 132-146.
- 13) Gülekon A: Psoriasis ve Benzeri Dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. *Dermatoloji.* 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008; 745-756.
- 14) Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2003; 407-427.
- 15) Güneş AT, Altın D. Psoriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci.* 2005; 1(13): 1-4. Psoriasis Özel Sayısı
- 16) Raychaudhuri SP, Farber EM: The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001; 15: 20-23.

- 17) 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. New York: McGraw-Hill, 2008; 169-194.
- 18) Kundakçı N, Oskay T, Ölmez Ü, Gürgey 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.
- 19) Henseler T, Christophers E: Psoriasis of early and late onset: Characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985; 13: 450-456
- 20) Nikoloff BJ. The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol*. 1999; 135: 1104-1110.
- 21) Henseler T. Genetics of psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 1998; 290: 463-476.
- 22) Van Steensel MAM, Steijlen PM. Genetics of psoriasis. *Clin Dermatol*. 1997; 15: 669-675.
- 23) Ozden MG, Tekin NS. Psoriasis Patogenezinde Yenilikler. *T Klin J Dermatol*. 2007; 17: 112-119.
- 24) Sagoo GS, Cork MJ, Patel R, Tazi-Ahnini R. Genome-wide studies of psoriasis susceptibility loci: A review. *J Dermatol Sci*. 2004; 35: 171-179
- 25) Bhalerao J, Bowcock AM: The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Hum Mol Genet*. 1998; 7: 1537-1545.
- 26) Enlund F, Samuelsson L, Enerbäck C, Inerot A, Wahlström J, Yhr M, et al. Psoriasis susceptibility locus in chromosome region 3q21 identified in patients from southwest Sweden. *Eur J Hum Genet*. 1999; 7: 783-790.

- 27) Hüffmeier U, Lascorz J, Traupe H, Böhm B, Schürmeier-Horst F, Ständer M. Et al. Systematic linkage disequilibrium analysis of SLC12A8 at PSORS5 confirms a role in susceptibility to psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2005; 125: 906-912.
- 28) Karason A, Gudjonsson JE, Upmanyu R, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Runasdottir EH, et al. Valdimarsson H, Gulcher JR. A susceptibility gene for psoriatic arthritis maps to chromosome 16q: Evidence for imprinting. *Am J Hum Genet.* 2003; 72: 125-131.
- 29) Zhang XJ, He PP, Wang ZX, Zhang J, Li YB, Wang HY, et al. Evidence for a major psoriasis susceptibility locus at 6p21(PSORS1) and a novel candidate region at 4q31 by genome-wide scan in Chinese Hans. *J Invest Dermatol.* 2002; 119: 1361-1366.
- 30) Sagoo GS, Tazi-Ahnini R, Barker JW, Elder JT, Nair RP, Samuelsson L, et al. Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6p21 and 4q28-q31 in Caucasian and Chinese Hans population. *J Invest Dermatol.* 2004; 122: 1401-1405.
- 31) Duffy DL, Spelman LS, Martin NG. Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 29: 428-434.
- 32) Van De Kerkhof PC. Psoriasis. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 1st ed. Edinburgh: Mosby Company, 2003; 125-149.
- 33) Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007; 25: 606-615.
- 34) Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005; 141: 1580-1584.

- 35) Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin.* 2005; 23: 681-694.
- 36) Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol.* 2005; 141: 1527-1534.
- 37) Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol.* 2005; 153: 706-714.
- 38) Lee MR, Cooper AJ. Immunopathogenesis of psoriasis. *Australas J Dermatol.* 2006; 47: 151-159
- 39) Galadari I, Sharif MO, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. *Clin Dermatol.* 2005; 23: 491-502.
- 40) Bonfati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis. *Int J Dermatol.* 1999; 38: 241-51.
- 41) Christophers E, Mrowietz U. Epidermis: Disorders of persistent inflammation, cell kinetics, and differentiation. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Dermatology in general medicine.* 5th ed. New York: Mc Graw-Hill Book Company, 1999: 495-521.
- 42) Wrone-Smith T, Nickoloff BJ. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J Clin Invest.* 1996; 98: 1878-1887.
- 43) Leung DY, Hauk P, Strickland I, Travers JB, Norris DA. The role of superantigens in human diseases: therapeutic implications for the treatment of skin diseases. *Br J Dermatol.* 1998; 139: 17-29.
- 44) Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: Immunological facts and speculations. *Immunol Today.* 1999; 20: 40-46.

- 45) Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol*. 2007; 16: 779-798.
- 46) Meglio PD, Nestle FO. The role of IL-23 in the immunopathogenesis of psoriasis. *F1000 Biol Rep*. 2010; 24: 1-5.
- 47) 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.
- 48) Mak RK, Hundhausen C, Nestle FO. Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2009; 100: 2-13.
- 49) Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003; 17: 257-270.
- 50) Skov L, Baadsgaard O. Bacterial superantigens and inflammatory skin diseases. *Clin Exp Dermatol*. 2000; 25: 57-61.
- 51) Peternel S, Kastelan M. Immunopathogenesis of psoriasis: focus on natural killer T cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23: 1123-1127.
- 52) Albanesi C, Scarponi C, Bosisio D, Sozzani S, Girolomoni G. Immune functions and recruitment of plasmacytoid dendritic cells in psoriasis. *Autoimmunity*. 2010; 19: 1-5.
- 53) Zaba LC, Krueger JG, Lowes MA. Resident and "inflammatory" dendritic cells in human skin. *J Invest Dermatol*. 2009; 129: 302-308.
- 54) Wollenberg A, Wagner M, Günther S, Towarowski A, Tuma E, Moderer M, et al. Plasmacytoid dendritic cells: A new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol*. 2002; 119: 1096-1102.

- 55) Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *J Exp Med*. 2005; 202: 135-143.
- 56) Grone A. Keratinocytes and cytokines. *Vet Immunol Immunopathol*. 2002; 88: 1-12.
- 57) Bos JD, de Rie MA, Teunissen MBM, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 1098-1107.
- 58) Rogalski C, Meyer-Hoffert U, Proksch E, Wiedow O. Human leukocyte elastase induces keratinocyte proliferation in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol*. 2002; 118: 49–54.
- 59) Detmar M, Brown LF, Claffey KP, Yeo KT, Kocher O, Jackman RW. Et al. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med*. 1994; 180: 1141-1146.
- 60) Szabowski A, Maas-Szabowski N, Andrecht S, Kolbus A, Schorpp-Kistner M, Fusenig NE, et al. Division of Signal Transduction c-Jun and JunB antagonistically control cytokine-regulated mesenchymal-epidermal interaction in skin. *Cell*. 2000; 103: 745-755.
- 61) Guttman-Yassky E, Krueger JG. Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. *Br J Dermatol*. 2007; 157: 1103-1115.
- 62) Pietrzak AT, Zalewska A, Chodorowska G, Krasowska D, Michalak-Stoma A, Nockowski P, et al. Cytokines and anticytokines in psoriasis. *Clin Chim Acta*. 2008; 394: 7-21.

- 63) Curry JL, Qin JZ, Bonish B, Carrick R, Bacon P, Panella J, et al. Innate immune-related receptors in normal and psoriatic skin. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127: 178–186.
- 64) McInturff JE, Modlin RL, Kim J: The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. *J Invest Dermatol.* 2005; 125: 1-8.
- 65) Akkaya BV, Ceyhan M. Psoriyazisde tanı ve ayırıcı tanı. *T Klin J Int Med Sci.* 2005; 13: 62-67.
- 66) Mallon E, Bunce M, Savoie H, Rowe A, Newson R, Gotch F, et al. HLA-C and guttate psoriasis. *Br J Dermatol.* 2000; 143: 1177-1182.
- 67) Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007; 25: 510-518.
- 68) Kawada A, Tezuka T, Nakamizo Y, Kimura H, Nakagawa H, Ohkido M, et al. A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001. *J Dermatol Sci.* 2003; 31: 59-64.
- 69) Oumeish OY, Parish JL. Impetigo herpetiformis. *Clin Dermatol.* 2006; 24: 101-104.
- 70) Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Jónsson HH, et al. Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients--an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol.* 2006; 126: 740-745.
- 71) Daneshpazhooh M, Moslehi H, Akhyani M, Etesami M. Tongue lesions in psoriasis: a controlled study. *BMC Dermatol.* 2004; 4: 1-4.

- 72) Kleinert S, Feuchtenberger M, Kneitz C, Tony HP. Psoriatic arthritis: clinical spectrum and diagnostic procedures. *Clinics in Dermatology*. 2007; 25: 519-523.
- 73) Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 2665-2673.
- 74) Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007; 25: 524-528.
- 75) Ermertcan AT, Öztürkcan S. Psoriasis tedavisinde yenilikler. *Dermatose*. 2004; 3: 64-71.
- 76) Çalıkoglu E. Kundakçı N. Tedavi Ajanlarının Patogenetik Etki Mekanizmaları ve Tedavi Kombinasyonları. *T Klin Dermatoloji*. 2000; 10: 30-36.
- 77) Afifi T, de Gannes G, Huang C, Zhou Y. Topical therapies for psoriasis: evidence-based review. *Can Fam Physician*. 2005; 1: 519-525.
- 78) Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, Pariser D, Draelos Z, Gottlieb AB, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: A double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51: 731-739.
- 79) Martín Ezquerro G, Sánchez Regaña M, Herrera Acosta E, Umberto Millet P. Topical tacrolimus for the treatment of psoriasis on the face, genitalia, intertriginous areas and corporal plaques. *J Drugs Dermatol*. 2006; 5: 334-336.
- 80) Matz H. Phototherapy for psoriasis: what to choose and how to use: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010; 28: 73-80.

- 81) Rodewald EJ, Housman TS, Mellen BG, Feldman SR. The efficacy of 308nm laser treatment of psoriasis compared to historical controls. *Dermatol Online J.* 2001; 7: 4.
- 82) Birol A, Kundakçı N. Fotodinamik Tedavi. *T Klin Dermatoloji.* 2000; 10: 222-228.
- 83) Boehncke WH, Elshorst-Schmidt T, Kaufmann R. Systemic photodynamic therapy is a safe and effective treatment for psoriasis. *Arch Dermatol.* 2000; 136: 271-272.
- 84) Özçelik S, Akyol M. Psoriasis-Klimaterapi. *Turkderm.* 2008; 42: 51-55.
- 85) Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, 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.
- 86) Strober BE, Menon K: Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 652-659.
- 87) 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.
- 88) 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.
- 89) Bülbul E. Psoriasiste Biyolojik Ajanlar. *Turkderm.* 2008; 42: 42-50.
- 90) Tzu J, Kerdel F. From conventional to cutting edge: the new era of biologics in treatment of psoriasis. *Dermatol Ther.* 2008; 21: 131-141.

- 91) Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 826-850.
- 92) Goffe B, Cather JC. Etanercept: an overview. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49: 105- 111.
- 93) Özbilir Ö, Gülekon A. Psoriasiste Biyolojik Tedaviler. *Turkderm.* 2005; 4; 233-240.
- 94) Adışen E, Gurer MA. Biyolojik Ajanların Yan Etkileri. *Dermatose.* 2006; 5: 174-180.
- 95) Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA, et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2003; 198: 1951-1957.
- 96) Piskin G, Sylva-Steenland RM, Bos JD, Teunissen MB. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions skin. *J Immunol.* 2006; 176: 1908-1915:
- 97) Gülekon A, Adışen E. Psoriasis ve Komorbiditeler. *Turkderm.* 2008; 42: 23-25.
- 98) Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007; 25: 529-534.
- 99) Naldi L, Mercuri SR. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther.* 2010; 23: 114-118.
- 100) Birkenfeld S, Dreiherr J, Weitzman D, Cohen AD. Coeliac disease associated with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009; 161: 1331-1334.

- 101) Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M. Comorbidities associated with psoriasis: An experience from the Middle East. *Journal of Dermatology*. 2010; 37: 146-155.
- 102) Ghazizadeh R, Shimizu H, Tosa M, Ghazizadeh M. Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. *Int J Med Sci*. 2010; 7: 284-289.
- 103) Waterhouse P, Parhar R S, Guo X, Lala P K, Denhardt D T. Regulated temporal and spatial expression of the calcium-binding proteins calcyclin and OPN (osteopontin) in mouse tissues during pregnancy. *Mol Reprod Dev*. 1992; 32: 315-323.
- 104) Sorensen S, Justesen S J, Johnsen A H. Purification and characterization of osteopontin from human milk. *Protein Expr Purif*. 2003; 30: 238-245.
- 105) Denhardt D T, Noda M, O'Regan A W, Pavlin D, Berman J S. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. *J Clin Invest*. 2001; 107: 1055-1061.
- 106) Chang PL, Harkins L, Hsieh YH, Hicks P, Sappayatosok K, Yodsanga S, et al. Osteopontin expression in normal skin and non-melanoma skin tumors. *J Histochem Cytochem*. 2008; 56: 57-66.
- 107) Kurata M, Okura T, Watanabe S, Fukuoka T, Higaki J. Osteopontin and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Clin Sci*. 2006; 111: 319-324.
- 108) Minoretti P, Falcone C, Calcagnino M, Emanuele E, Buzzzi MP, Coen E, et al. Prognostic significance of plasma osteopontin levels in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2006; 27: 802-807.

- 109) Renkl AC, Wussler J, Ahrens T, Thoma K, Kon S, Uede T, et al. Osteopontin functionally activates dendritic cells and induces their differentiation towards a Th-1 polarizing phenotype. *Blood*. 2005; 106: 946–955.
- 110) Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in psoriasis patients. *Semin Cutan Med Surg*. 2010; 29: 10-15.
- 111) Ghazizadeh R, Shimizu H, Tosa M, Ghazizadeh M.. Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. *Int J Med Sci*. 2010; 7: 284-289.
- 112) Duarte GV, Follador I, Cavalleiro CM, Silva TS, Oliveira Mde F. Psoriasis and obesity: literature review and recommendations for management. *An Bras Dermatol*. 2010; 85: 355-360.
- 113) Tobin AM, Veale DJ, Fitzgerald O, Rogers S, Collins P, O'Shea D, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010; 37: 1386-1394.
- 114) Choi WJ, Park EJ, Kwon IH, Kim KH, Kim KJ. Association between Psoriasis and Cardiovascular Risk Factors in Korean Patients. *Ann Dermatol*. 2010; 22: 300-306.
- 115) Azfar RS, Gelfant JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Cur Opin Rheumatol*. 2008; 20: 416-422.
- 116) Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 32: 982-986.
- 117) Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006; 298: 321-328.

- 118) Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55: 829-835.
- 119) Kimball AB, Wu Y. Cardiovascular disease and classic cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *Int J Dermatol.* 2009; 48: 1147-1156.
- 120) Sterry W, Strober BE, Menter A; International Psoriasis Council. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol.* 2007; 157: 649-655.
- 121) Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol.* 2005; 141: 1527-1534.
- 122) Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis. Pathogenic and regulatory pathway. *Physiol Rev.* 2006; 86: 515-581
- 123) Lew W, Bowcock AM, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and "Type 1" inflammatory gene expression. *Trends Immunol.* 2004; 25: 295-305.
- 124) Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009; 361: 496-509.
- 125) Gaspari AA . Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54: 67-80
- 126) Cantor H, Shinohara ML. Regulation of T-helper-cell lineage development by osteopontin: the inside story. *Nat Rev Immunol.* 2009; 9: 137-141.
- 127) Buommino E, Tufano MA, Balato N, Canozo N, Donnarumma M, Gallo L, et al. Osteopontin: a new emerging role in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2009; 301: 397-404.

- 128) Chen YJ, Shen JL, Wu CY, Chang YT, Chen CM, Lee FY. Elevated plasma osteopontin level is associated with occurrence of psoriasis and is an unfavorable cardiovascular risk factor in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60: 225-23.
- 129) Minorette P, Falcone C, Calcagnino M, Emanuele E, Buzzi MP, Coen E, et al. Prognostic significance of plasma osteopontin levels in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2006;27: 802-807.
- 130) Kurata M, Okura T, Watanabe S, Fukuoka T, Higaki J. Osteopontin and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Clin Sci*. 2006; 111: 319-324.
- 131) Li J, Li D, Tan Z. The expression of interleukin-17, interferon-gamma, and macrophage inflammatory protein-3 alpha mRNA in patients with psoriasis vulgaris. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2004; 24: 294-296.
- 132) Piskin G, Tursen U, Sylva-Steenland RM, Bos JD, Teunissen MB. Clinical improvement in chronic plaque-type psoriasis lesions after narrow-band UVB therapy is accompanied by a decrease in the expression of IFN-gamma inducers - IL-12, IL-18 and IL-23. *Exp Dermatol*. 2004; 13: 764–772.
- 133) Piskin G, Koomen CW, Picavet D, Bos JD, Teunissen MB. Ultraviolet-B irradiation decreases IFN-gamma and increases IL-4 expression in psoriatic lesional skin in situ and in cultured dermal T cells derived from these lesions. *Exp Dermatol*. 2003; 12: 172-180.
- 134) Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2010; 130: 1373-1383.

- 135) Roussaki-Schulze AV, Kouskoukis C, Petinaki E, Klimi E, Zafiriou E, Galanos A, et al. Evaluation of cytokine serum levels in patients with plaque-type psoriasis. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2005; 25: 169-173.
- 136) Takahashi H, Tsuji H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35: 645-649.
- 137) Jacob SE, Nassiri M, Kerdel FA, Vincek V. Simultaneous measurement of multiple Th1 and Th2 serum cytokines in psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.* 2003; 12: 309-313.
- 138) Ettehad P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD. Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol.* 1994; 96: 146-151.
- 139) Schottelius AJ, Moldawer LL, Dinarello CA, Asadullah K, Sterry W, Edwards CK. Biology of tumor necrosis factor-alpha- implications for psoriasis. *Exp Dermatol.* 2004; 13: 193-222.
- 140) Park JJ, Lee SC. A Case of Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibitors-induced Pustular Psoriasis. *Ann Dermatol.* 2010; 22: 212-215.
- 141) Ma HL, Napierata L, Stedman N, Benoit S, Collins M, Nickerson-Nutter C, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade exacerbates murine psoriasis-like disease by enhancing Th17 function and decreasing expansion of Treg cells. *Arthritis Rheum.* 2010;62: 430-440.
- 142) El Shabrawi-Caelen L, La Placa M, Vincenzi C, Haidn T, Muellegger R, Tosti A. Adalimumab-induced psoriasis of the scalp with diffuse alopecia: a severe potentially irreversible cutaneous side effect of TNF-alpha blockers. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16: 182-183.

- 143) Sharma N, Lindsay J. Anti-TNF-Alpha-Induced Psoriasis - An Unusual Paradox. *Case Rep Gastroenterol*. 2009; 3: 404-407
- 144) Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*. 2005; 5: 273-279.
- 145) Abanmi A, Al Harthi F, Al Agla R, Khan HA, Tariq M. Serum levels of proinflammatory cytokines in psoriasis patients from Saudi Arabia. *Int J Dermatol*. 2005; 44: 82-83.
- 146) Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- α levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy. *Br J Dermatol*. 2010; 163: 1282-1290.
- 147) Gomi T, Shiohara T, Munakata T, Imanishi K, Nagashima M. Interleukin 1 alpha, tumor necrosis factor alpha, and interferon gamma in psoriasis. *Arch Dermatol*. 1991; 127: 827-830.
- 148) Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, Diveu C, Wiekowski M, Abbondanzo S, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med*. 2006; 203: 2577-2587.
- 149) Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al; CNTO 1275 Psoriasis Study Group. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med*. 2007; 356:580-592.
- 150) Kauffman CL, Aria N, Toichi E, McCormick TS, Cooper KD, Gottlieb AB, et al. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and

clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2004; 123: 1037-1044.

- 151) van de Kerkhof PC. Novel biologic therapies in development targeting IL-12/IL-23. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24: 5-9.
- 152) Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med.* 2004; 199: 125-130.
- 153) Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2010; 29: 3-9.
- 154) Zhang L, Yang XQ, Cheng J, Hui RS, Gao TW. Increased Th17 cells are accompanied by FoxP3(+) Treg cell accumulation and correlated with psoriasis disease severity. *Clin Immunol.* 2010; 135: 108-117.
- 155) Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol.* 2008; 128: 1207-1211. .
- 156) Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol.* 2007; 8: 950-957.

8. ÖZET

Psoriasis vulgariste osteopontin ve ilişkili sitokin düzeylerinin tedavi, hastalık aktivitesi ve komorbiditeler ile ilişkisi

Psoriasis etyolojisi bilinmeyen kronik, hiperproliferatif ve inflamatuvar deri hastalığıdır. IL23/Th17 aksı psoriasis patogeneğinde heyacan uyandıran yeni bir yolağıdır. Osteopontin Th1/Th17 yolağı üstünden psoriasisde etki gösteren yeni tanımlanan fosforile glikoasidik glikoproteindir. Bizde çalışmamızda serum ve deri örneklerinde OPN, IFN- γ , TNF- α , IL-12, IL-23, IL-17 düzeylerini değerlendirerek, psoriasis immünpatogeneğinde OPN, Th1/Th1 yolağının rolünün anlaşılması, hastalık şiddeti ile ilişkisinin değerlendirilmesini ve tedaviye yönelik araştırmalar için hedef moleküllerin ortaya konmasını amaçladık.

Çalışmamıza topikal kortikosteroid/kalsipotriol tedavisi alan 17 ve sistemik olarak metotreksat alan 17 olmak üzere toplam 34 psoriasis hastası dahil edilmiştir. Hastalardan tedavi öncesi ve tedavi sonrası PASI 75 yanıtına ulaşıldığında ya da tedavinin 3. ayında olmak üzere serum ve deri örnekleri alınmıştır. OPN ve IFN- γ , TNF- α , IL-12, IL-23, IL-17 düzeyleri serumda ve deri örneklerinde değerlendirilmiştir. Sonuçlar tedavi öncesi ve sonrasında topikal ve sistemik tedavi grupları arasında karşılaştırılmıştır.

Psoriasis hastalarında tedavi öncesinde serum ve deri örneklerinde OPN, IFN- γ , TNF- α , IL-23, IL-17, IL-12 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Psoriasis şiddeti ile serum sitokin düzeyleri ve OPN

arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Tedavi sonrasında deri örneklerinde IFN- γ ve IL-17 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiştir ($p<0,025$). OPN, TNF- α , IL-23 düzeylerinde ise tedavi ile anlamlı değişim saptanmamıştır ($p>0,025$). Tedavi sonrasında topikal tedavi grubunda deri örneklerinde, sistemik tedavi grubunda ise serum örneklerinde OPN düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür ($p<0,025$).

Lezyonda tedavi öncesinde IL-23 düzeyi ile OPN-K'nın ve tedavi sonrasında IFN- γ 'nın OPN-D ile doğru orantılı olarak arttığı görülmüştür ($p<0,025$). OPN, IFN- γ , TNF- α , IL-23, IL-17, IL-12 düzeylerindeki artış ile eşlik eden komorbiditeler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tüm bu sonuçlar psoriasis hastalarında lezyonda ve serumda IFN- γ , TNF- α , IL-23, IL-12, IL-17 ve OPN düzeylerinin arttığını göstermekle beraber psoriasis immünpatogenezindeki yerleri, hastalıkla ve komorbiditeler ile ilişkilerini değerlendirmek amacı ile daha ileri çalışmaların gerekli olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: psoriasis, osteopontin, sitokin

9. SUMMARY

The relationship of osteopontin and related cytokin levels with the treatment, disease activity and comorbidities in psoriasis vulgaris

Psoriasis is a chronic, hyperproliferative and inflammatory skin disease with an unknown etiology. The IL23/Th17 axis is an exciting new pathway in the pathogenesis of psoriasis. OPN is a recently defined phosphorylated acidic glycoprotein which has an effect on psoriasis especially over Th1/Th17 cells. We aimed to understand the role of OPN and Th1/Th2 pathway in the immunopathogenesis of psoriasis, assess its relationship with disease severity and introduce the potential target molecules for therapeutic intervention in psoriatic patients.

Our study included 34 psoriatic patients. 17 patients were treated with corticosteroid/calsiporiol in topical treatment group and 17 patients were treated with methotrexate in the systemic treatment group. Serum and skin samples were taken from the patients, when pre and post treatment PASI 75 results were reached or at the third month of the treatment. OPN and TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-23, IL-17 levels were evaluated at the serum and skin samples. The results were compared between topical and systemic treatment groups, before and after treatment.

OPN, TNF- α , IFN- γ , IL-23, IL-17 levels in serum and skin samples were statistically insignificant before treatment in psoriatic patients ($p>0,05$). No

correlation was found between the severity of psoriasis with serum cytokin levels and OPN. IFN- γ and IL-17 levels were decreased significantly in each of the two patient groups after treatment ($p < 0,025$). OPN, TNF- α , IL-23 levels did not change with treatment ($p > 0,025$). The posttreatment serum levels of OPN were decreased statistically in the systemic treatment group, whereas OPN levels were decreased in skin samples in topical treatment group after treatment. It was observed that, IL-23 level and OPN-K, IFN- γ and OPN-D increased directly proportionally, before and after the treatment respectively ($p < 0,025$). The increase of OPN, TNF- α , IFN- γ , IL-23, IL-17, IL-12 levels together with the accompanied comorbidities were not found to be statistically significant.

All of these results showe that IFN- γ , TNF- α , IL-23, IL-12, IL-17 and OPN levels increase both in the lesion and serum in psoriasis patients, however further investigation should be made in order to assess their role in the immunupatogenesis of psoriasis and their relationship with the disease and comorbidities.

Key words: psoriasis, ostopontin, cytokine