



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**FARE PSORİASİS MODELİNDE
TOPIKAL 4'4 DİAMİNO DİFENİL SÜLFON (DAPSON) JELİN
TEDAVİYE ETKİSİ**

**DR. MUSTAFA ÇAĞRI ŞAHİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

SAMSUN- 2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**FARE PSORİASİS MODELİNDE
TOPIKAL 4'4 DİAMİNO DİFENİL SÜLFON (DAPSON) JELİN
TEDAVİYE ETKİSİ**

DR. MUSTAFA ÇAĞRI ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. FATMA AYDIN

SAMSUN -2023

TEŞEKKÜR

Deney hayvanları kullanım eğitimine katılmamı teşvik ederek hem tezimin planlanmasında hem de tezimin yazım sürecinde yardımını esirgemeyen, uzmanlık eğitimimde yol gösterici olan değerli hocam Prof. Dr. Fatma AYDIN'a, Uzmanlık eğitimimde bilgileriyle ve tecrübeleriyle ılık tutan değerli hocalarım Prof. Dr. Nilgün ŞENTÜRK'e, Prof. Dr. Müge GÜLER ÖZDEN'e, Prof. Dr. Esra PANCAR YÜKSEL'e ve Dr. Öğr. Üyesi Gökhan ŞAHİN'e, Deney hayvanları kullanım eğitim kursunda ve çalışmamda desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY'a, histopatolojik değerlendirmede aşamasında yardımcı olan meslektaşlarım Dr. Efe KARACA ve Dr. Fatma Betül AKÇA'ya, ELISA yöntemi ile sitokin düzeyi ölçümü aşamasında yardımcı olan Öğr. Gör. Dr. Eda UĞURTAY'a, Güler yüzleriyle ve çalışma azimleriyle bize bir bütünün parçası olmayı öğreten değerli asistan arkadaşlarıma, sekreterimize ve personelimize, Her konuda yanımda olan sevgili eşim İrem'e ve beni dünyanın en mutlu insanı yapan kızım Alya Defne'me, Ne zaman düşsem elimi tutan, fedakârlıkta bulunmaktan hiç çekinmeyen annem, babam ve kardeşlerime sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa Çağrı ŞAHİN

BEYAN

"Fare psoriasis modelinde 4'4 diamino difenil sülfon (Dapson) jelin tedaviye etkisi" konulu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim. Bu çalışma Türk Dermatoloji Derneği'nden "Uzmanlık Öğrencileri Araştırma Projesi" desteği kapsamında 16.03.2023 tarihli Yönetim Kurulu Kararı ile bütçe desteği almıştır.

Dr. Mustafa Çağrı ŞAHİN

ÖZET

FARE PSORİASİS MODELİNDE TOPİKAL 4'4 DİAMİNO DİFENİL SÜLFON (DAPSON) JELİN TEDAVİYE ETKİSİ

Giriş ve Amaç: Psoriasis toplumda %2 sıklıkta görülen, etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Tedavisinde topikal, sistemik tedaviler ve fototerapi kullanılmaktadır. Dapson (4,4'-diaminodifenilsülfon) 1940'larda sentezlenen bir sülfon bileşiği olup antiinflamatuvar ve antimikrobiyal özelliklere sahiptir. Antiinflamatuvar etkileri nedeniyle püstüler psoriasisde sınırlı vakada denenmiş olup bu vakalarda çoğunlukla faydalı bulunmuştur. Literatürde topikal dapsonun psoriasisdeki etkisini değerlendiren randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada fare psoriasis modelinde topikal dapsonun etkinliğini topikal kortikosteroidler ile klinik, histopatolojik ve ELISA yöntemi aracılığıyla sitokin düzeyleri yönünden karşılaştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada ortalama 6-8 haftalık olan ve canlı ağırlıkları 32-33 gram arasında değişen 20 dişi, 20 erkek olmak üzere toplam 40 adet Balb/c ırkından fare deney materyalini oluşturdu. Tüm hayvanlar her bir grupta 4 erkek 4 dişi olacak şekilde 5 eşit gruba ayrıldı. Topikal kremlerin uygulama yeri olarak sırt ve kulak derisi seçildi. Ketamin ve ksilazin anestezisi altında sırt dorsal bölge tıraşlandı ve başlangıç kulak kalınlıkları ölçüldü. İlk gruba 14 gün boyunca sadece 62,5 mg dozda imikimod krem (Aldara) uygulandı. İkinci, üçüncü ve dördüncü gruplara 7 gün boyunca sadece 62,5 mg dozda imikimod krem (Aldara) uygulandı. Yedinci günden sonra aynı bölgeye önce imikimod krem, 6 saat sonra ise ikinci gruba 62,5 mg/kg dozda dapson jel (Acnewell), üçüncü gruba 125 mg/kg dozda dapson jel (Acnewell) ve dördüncü gruba 50 mg dozda betametazon valerat krem (Betnovate) topikal uygulamaları yapıldı. Beşinci gruba ise 14 gün boyunca Acnewell jelde çözücü olarak kullanılan dietilen glikol monoetil eter (Merck) topikal olarak uygulandı. Yedinci gün sadece klinik değerlendirme yapıldı. On dördüncü gün ise klinik değerlendirme yapıldıktan sonra farelere anestezi altında ötanazi işlemi yapılarak sırt derilerinden bistüri yardımıyla histopatolojik inceleme ve sitokin ölçümleri için deri örnekleri alındı. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Deney grupları ağırlık ve cinsiyet dağılımı açısından incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Kulak kalınlıklarının değişimleri incelendiğinde tüm gruplarda 0. gün ve 14. günler arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi. ($p<0,05$). Psoriasis alan şiddet skorlarındaki (PASI) değişimler incelendiğinde 0. gün ve 7. gün arasında tüm gruplarda anlamlı farklılıklar tespit edilirken, 7.gün ile 14. günler arasında ise birinci grup dışındaki tüm gruplarda anlamlı farklılıklar tespit edildi ($p<0,05$). Deney sonunda 14. günde yapılan histopatolojik değerlendirmede Kogoj püstülleri ve Munro mikroapseleri bulguları dışındaki tüm parametrelerde gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi ($p<0,05$). Histopatolojik incelemede, yüksek doz (125 mg/kg) dapson ve betametazon valerat kullanılan grupların total histopatolojik skor ortalamaları birbirine yakın olarak izlendi. ELISA testi ile sitokin ölçümleri yapıldığında üç sitokin (TNF- α , IL-17A ve IL-23A) düzeyinde de gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi. Farklılıklar çoğunlukla dietilen glikol monoetil eter kullanılan beşinci gruptan kaynaklandı.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmanın sonunda hayvan kaybı yaşanmamıştır. Kulak kalınlığı ölçümleri, PASI ve histopatolojik değerlendirme incelendiğinde yüksek doz (125 mg/kg) dapson uygulanan grup betametazon valerat uygulanan gruba benzer sonuçlar elde etmiştir. Düşük doz (62,5 mg/kg) dapson tedavisi, yüksek doz (125 mg/kg) dapson tedavisine göre klinik ve histopatolojik iyileşme açısından daha başarısız bulunmuştur. Bu durum topikal dapsonun tedavide başarısının doza bağımlı olduğunu göstermiştir. ELISA yöntemi aracılığıyla ölçülen sitokin düzeyleri (TNF- α , IL-17A ve IL-23A) incelendiğinde dapson uygulanan her iki grubun da sadece imikimod uygulanan birinci gruba benzer sitokin düzeylerine sahip olduğu saptanmıştır. Bu durum topikal dapson tedavisinin TNF- α , IL-17A ve IL-23A sitokin düzeylerine etkisinin zayıf olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak topikal dapson tedavisi fare psoriasis modelinde etkili ve güvenilir bulunmakla birlikte insanlar üzerinde aynı etkiyi gösterip göstermeyeceğini öğrenmek için ileri faz çalışmalarına ihtiyaç vardır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: psoriasis, dapson, imikimod, betametazon valerat

ABSTRACT

TREATMENT EFFECT OF TOPICAL 4'4 DIAMINO DIPHENYL SULFONE (DAPSON) GEL ON THE MOUSE PSORIASIS MODEL

Introduction and Aim: Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease with a prevalence of 2% in the general population, with genetic and environmental factors playing a role in its aetiology. Topical and systemic treatments and phototherapy are used in the treatment of psoriasis. Dapsone (4,4'-diaminodiphenylsulfone) is a sulfone compound synthesised in the 1940s that has anti-inflammatory and antimicrobial properties. Due to its anti-inflammatory effects, it has been tried in limited cases of pustular psoriasis and has mostly been beneficial in these cases. In this study, we aimed to compare the efficacy of topical dapsone with topical corticosteroids in a murine psoriasis model in terms of clinical, histopathological and cytokine levels by ELISA.

Materials and Methods: A total of 40 Balb/c mice (20 male and 20 female) with an average age of 6-8 weeks and body weight between 32-33 grams were used as experimental material. All animals were divided into 5 equal groups with 4 males and 4 females in each group. Topical creams were applied to the back and ear skin. The dorsal region was shaved under ketamine and xylazine anaesthesia and the initial ear thickness was measured. The first group received only imiquimod cream (Aldara) at a dose of 62.5 mg for 14 days. The second, third and fourth groups received only imiquimod cream (Aldara) at a dose of 62.5 mg for 7 days. After the seventh day, imiquimod cream was first applied to the same area, followed 6 hours later by dapsone gel (Acnewell) at a dose of 62.5 mg/kg in the second group, dapsone gel (Acnewell) at a dose of 125 mg/kg in the third group and betamethasone valerate cream (Betnovate) at a dose of 50 mg in the fourth group. The fifth group received topical application of diethylene glycol monoethyl ether (Merck), used as a solvent in Acnewell gel, for 14 days. On the seventh day, only clinical evaluation was performed. On day 14, after the clinical evaluation, the mice were euthanised under anaesthesia and skin samples were taken from the dorsal skin with a scalpel for histopathological evaluation and cytokine measurements. The results were compared between groups.

Results: When the experimental groups were analysed in terms of weight and sex distribution, no significant difference was found between the groups ($p>0.05$). When the changes in ear thickness were analysed, significant differences were found between day 0 and day 14 in all groups ($p<0.05$). When analysing the changes in psoriasis area severity scores (PASI), significant differences were found between day 0 and day 7 in all groups, while significant differences were found between day 7 and day 14 in all groups except the first group ($p<0.05$). Histopathological evaluation on day 14 at the end of the experiment showed significant differences between groups in all parameters except Kogoj pustules and Munro microabscesses ($p<0.05$). On histopathological examination, the mean total histopathological scores of the high dose (125 mg/kg) dapsone and betamethasone valerate groups were close to each other. When cytokines were measured by ELISA, significant differences were found between the groups for all three cytokine levels (TNF- α , IL-17A and IL-23A). The differences were mainly due to the fifth group using diethylene glycol monoethyl ether.

Discussion and Conclusion: There were no animal losses at the end of the study. When ear thickness measurements, psoriasis area severity score (PASI) and histopathological evaluation were analysed, the high dose (125 mg/kg) dapsone group achieved similar results to the betamethasone valerate group. Low-dose (62.5 mg/kg) dapsone treatment was less successful than high-dose (125 mg/kg) dapsone treatment in terms of clinical and histopathological improvement. This showed that the success of topical dapsone treatment was dose dependent. When cytokine levels (TNF- α , IL-17A and IL-23A) measured by ELISA were analysed, it was found that both groups treated with dapsone had similar cytokine levels to the first group treated with imiquimod alone. This showed that topical dapsone treatment had a weak effect on TNF- α , IL-17A and IL-23A cytokine levels. In conclusion, although topical dapsone treatment was found to be effective and safe in the murine psoriasis model, further phase studies are needed to find out whether it will have the same effect in humans.

KEYWORDS: psoriasis, dapsone, imiquimod, betamethasone valerate

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
BEYAN	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİL VE RESİM DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
EKLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Psoriasis	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Etiyoloji.....	4
2.1.5. Patogenez	8
2.1.6. Klinik Sınıflandırma.....	13
2.1.7. Tanı.....	19
2.1.8. Tedavi	21
2.1.9. Fare Psoriasis Modelleri.....	26
2.2. 4'4 Diamino difenil sülfon (Dapson)	27
2.2.1. Tarihçesi	27
2.2.2. Farmakolojisi	28
2.2.3. Etki mekanizması	28
2.2.4. Yan etkileri	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Fare Psoriasis Modeli.....	31
3.2. Tedavi Grupları	31
3.3. Deri Kalınlığı Ölçümü	32
3.4. Klinik İnflamatuar Şiddetin Ölçümü.....	33
3.5. Histopatolojik İnceleme	33
3.6. ELISA Yöntemi ile Sitokin Düzeyi Ölçümü.....	34
3.7. İstatistiksel Değerlendirme.....	35

4. BULGULAR.....	36
4.1. Kulak Kalınlıkları Ölçümü.....	36
4.2. Klinik İnflamatuvar Şiddetin Ölçümü.....	37
4.3. Histopatolojik Değerlendirme.....	41
4.4. ELISA Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	55
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	73
7. KAYNAKLAR.....	74
8. EKLER.....	92



SİMGELER VE KISALTMALAR

CRP	: C reaktif protein
dbUVB	: Darbant ultraviyole B
DGD	: Doktorun global değerlendirmesi
DH	: Dendritik hücre
DM	: Diabetes mellitus
DKYİ	: Dermatolojik yaşam kalite indeksi
ELISA	: Enzim aracılı immunsorbent testi
HIV	: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HT	: Hipertansiyon
IF- α	: İnterferon-alfa
IL	: İnterlökin
MDH	: Myeloid dentritik hücre
NK	: Doğal katil hücreler
p.o.	: peroral
PASI	: Psoriasis alan şiddet indeksi
PBS	: Fosfat tamponlu tuz çözeltisi
PDH	: Plazmositik dentritik hücre
PPPP	: Palmopantar püstüler psoriasis
PUVA	: Psoralen ultraviyole A
ROR	: Retinoid ilişkili yetim reseptör
STAT-3	: Sinyal dönüştürücü transkripsiyon faktör-3
Tc	: Sitotoksik T lenfosit
Th	: Yardımcı T lenfosit
TKİ	: Topikal kalsinörin inhibitörleri
TKS	: Topikal kortikosteroid
TLR	: Toll benzeri reseptör
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör- alfa
UVB	: Ultraviyole B
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VYA	: Vücut yüzey alanı
YPP	: Yaygın püstüler psoriasis

ŞEKİL VE RESİM DİZİNİ

Resim 1. Grup 1'deki farelerin 7. gün ve 14. gün görünüşleri.....	40
Resim 2. Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'teki farelerin 14. gün görünüşleri	41
Resim 3. Gruplarda hiperkeratoz ve parakeratoz örnekleri.	45
Resim 4. Gruplarda epidermal retelerde uzama ve alt bölgelerde genişleme örnekleri	47
Resim 5. Gruplarda suprapapiller epidermiste incelme örnekleri	49
Resim 6. Gruplarda granüler tabakada meydana gelen değişim örnekleri	51
Resim 7. Gruplarda Kogoj'un pustülü ve Munro mikroapse örnekleri	52
Resim 8. Gruplarda dermal papillalarda dilate, kıvrımlı damarlar ve dermal infiltrasyon örnekleri.....	54
Şekil 1. Gruplarda kulak kalınlıklarının 0-14. günler arasında artış yüzdesinin ortalamaları.....	37
Şekil 2. Gruplarda PASI skoru ortanca değerleri ve 7-14. günler arasında değişim yüzdelерinin ortalamaları	40
Şekil 3. Gruplarda TNF- α , IL-17A, IL-23A düzeyi ortanca değerleri.....	56

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Histopatolojik değerlendirme kriterleri ve önem katsayıları.....	34
Tablo 2. Deney gruplarında 0. ve 14. günler kulak kalınlığı ölçümlerinin ortalamaları ve 0-14. günler arasındaki değişiminin anlamlılık değeri.....	36
Tablo 3. On dördüncü günde ölçülen kulak kalınlıklarının gruplar arasında ikili karşılaştırılması	37
Tablo 4. Gruplarda PASI skorunun 0. 7. ve 14. günlere göre ortanca değerleri ve günlere göre değişimin anlamlılık değeri.....	38
Tablo 5. Yedinci günde hesaplanan PASI skorlarının gruplar arasında ikili karşılaştırılması	39
Tablo 6. On dördüncü günde hesaplanan PASI skorlarının gruplar arasında ikili karşılaştırılması	39
Tablo 7. Gruplarda total histopatolojik skorun ortalama değerleri ve gruplar arasındaki farklılığının anlamlılık değeri	41
Tablo 8. Total histopatolojik skorun gruplar arasında ikili karşılaştırılması	42
Tablo 9. Gruplarda histopatolojik değerlendirme kriterlerinin ortanca değerleri ve gruplar arasındaki farklılığının anlamlılık değeri	43
Tablo 10. Hiperkeratoz, parakeratoz puanının gruplar arasında ikili karşılaştırılması	44
Tablo 11. Retelerde uzama ve alt bölgelerde genişleme puanının gruplar arasında ikili karşılaştırılması.....	46
Tablo 12. Suprapapiller epidermiste incelleme puanının gruplar arasında ikili karşılaştırılması	48
Tablo 13. Granüler tabakada değişim puanının gruplar arasında ikili karşılaştırılması	50
Tablo 14. Dermal papillada dilate damarlar ve dermal infiltrasyon değişim puanının gruplar arasında ikili karşılaştırılması.....	53
Tablo 15. Gruplarda epidermis kalınlığının ortanca değerleri ve gruplar arasındaki farklılığın anlamlılık değeri.....	55
Tablo 16. Epidermal kalınlığı ölçümlerinin gruplar arasında ikili karşılaştırılması..	55

Tablo 17. Gruplarda sitokin düzeylerinin (TNF- α , IL-17A, IL-23A) ortanca değerleri ve gruplar arasındaki farklılığın anlamlılık değeri.....	56
Tablo 18. TNF- α düzeyi ölçümlerinin gruplar arasında ikili karşılaştırılması	57
Tablo 19. IL-17A düzeyi ölçümlerinin gruplar arasında ikili karşılaştırılması	57
Tablo 20. IL-23A düzeyi ölçümlerinin gruplar arasında ikili karşılaştırılması	57



EKLER DİZİNİ

Ek-1. Benzerlik raporu.....	92
Ek-2. Etik kurul onayı raporu	93



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı toplumda sık görülen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Dünya nüfusunun %2'sini etkiler. Etiyolojisinde başlıca interlökin (IL)-17, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve IL-23 gibi sitokinler temel rol oynamaktadır. Bu durum son zamanlarda biyolojik tedavi yöntemlerinin başarılı sonuçlarıyla birlikte doğrulanmıştır (1). Kazanılmış immün sistemin yanı sıra keratinositlerin ürettiği inflamatuvar sitokinlere verilen lenfoid hücrelerin yanıtı da psoriasis patogenezinde önemlidir (2).

Adaptif ve doğuştan gelen immün sistemin uyarılarına bağlı kontrolsüz bir keratinosit çoğalmasıyla psoriasis plağı oluşmaktadır. Bu psoriasis plağının histopatolojik incelenmesinde ise akantoz, parakeratoz, granüler tabaka kaybına ek olarak inflamatuvar hücre birikimi karakteristik olarak gözlenmektedir. Bu inflamatuvar infiltratta nötrofiller, makrofajlar, dendritik hücreler (DH) ve T lenfositler izlenmektedir. Nötrofillerin bu hastalıktaki rolü William John Munro tarafından 1898'de tanımlanmış olup nötrofil dolu mikroapseler psoriasisde temel histopatolojik bulgulardan biri olarak günümüzde hala yerini korumaktadır (3). Nötrofiller ayrıca çeşitli sitokin ve mediyatörlerin uyarısı ile salgıladıkları granüllerini dış ortama bırakırlar. Bu granüllerden açığa çıkan miyeloperoksidaz enziminin psoriasis hastalarının deri lezyonlarında belirgin bir şekilde arttığı ve bu artışın hastalık şiddeti ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (4).

Psoriasis plaklarının tedavisine bakılırsa, hafif şiddetli hastalıkta ve lokalize yayılımda başlıca topikal tedaviler kullanılır. Topikal tedaviler başlıca nemlendiriciler, topikal kortikosteroidler (TKS), D vitamini analogları, topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ) ve topikal retinoidlerdir. Orta/ağır şiddette hastalıkta ve yaygın lokalizasyonlarda kullanılan tedaviler arasında ise fototerapi, metotreksat, siklosporin, asitretin ve sitokin yolaklarını bloke eden biyolojik ajanlar yer alır. (5).

Dapson (4,4'-diaminodifenilsülfon) dünyada 1940'tan beri başlarda anti-enfektif ajan olarak kullanılan, sonraları enfektif olmayan inflamatuvar hastalıklarda da etkisi kanıtlanan bir sülfon bileşiğidir. 1950'lerde dermatitis herpetiformis enfektif bir hastalık olarak kabul edilmekte iken dapson ilacı bu hastalıkta tedavi amaçlı

kullanılmış olup başarılı sonuçlar elde etmiştir. Sonrasında akne, büllöz pemfigoid, behçet, sistemik lupus eritematosus, tekrarlayan polikondrit gibi birçok inflamatuvar hastalıkların tedavisinde dapson denenmiştir ve günümüzde de tedavide halen kullanılmaya devam edilmektedir (6).

Dapson antiinflamatuvar etkisini birden çok mekanizma ile gerçekleştirir. İlk olarak miyeloperoksidaz enzimini inhibe eder. Böylece hipoklorik asit oluşumu engellenerek inflamasyon yayılımı sınırlandırılır. β -2 integrini inhibe ederek nötrofil kemotaksisini azaltır. Nötrofiller başta olmak üzere lenfositler ve monositler üzerinde IL-8 sitokini aracılığıyla inhibe edici etkisini gösterir. Dapson ayrıca doza bağlı olarak prostoglandin, lökotrien ve TNF- α sentezini azaltır. Komplemanın in vitro olarak aktivasyonunu engelleyerek inflamasyonu birden fazla yolak üzerinden sınırlandırır (7).

Psoriasis tedavisinde sistemik ve topikal dapson kullanımı ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamakla birlikte, mevcut vaka bildirimleri de az sayıdadır.

Bir olgu serisinde, beş püstüler psoriasis hastasından dördünün oral dapson, birinin ise topikal dapson tedavisine yanıt verdiği bildirilmiştir. İnverse psoriasis ve yaygın püstüler psoriasis (YPP) tedavisinde oral dapson kullanıldığını bildiren vaka bildirimleri mevcuttur (8-10).

Bu çalışmamızda ise fare psoriasis modelinde topikal dapsonun etkinliğini topikal kortikosteroidler ile klinik ve histopatolojik olarak karşılaştırmayı, ayrıca enzime bağlı immunsorbent testi (ELISA) yoluyla inflamatuvar sitokin (TNF- α , IL-17A, IL-23A) düzeylerini karşılaştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

2.1.1. Tanım

Psoriasis toplumda sık görülen ve yaşam kalitesini ciddi anlamda bozan kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. En sık görülen tipi olan plak psoriasis saçlı deri, diz, dirsek, tırnak ve eklemleri tutmaktadır. Ayrıca psoriasisin eritrodermik, guttat ve püstüler formda olan tipleri de mevcuttur. Önceleri sadece deri hastalığı olarak kabul edilirken günümüzde sistemik inflamatuvar belirteçlerin yüksek çıkması, komorbiditelerin iyi anlaşılması, yapılan epidemiyolojik araştırmalarda diğer sistem tutulumlarının sıklıkla izlenmesi psoriasis hastalığının multisistemik immün aracılı bir hastalık olduğunu doğrulamaktadır (11).

2.1.2. Tarihçe

Psoriasisin tarihçesi çok eskilere dayanmaktadır. Hipokrat ve Celcus tarafından ilk kez hastalığın tanımı yapılmıştır. Hipokrat tarafından tanımlanan “psora” kelimesiyle vücutta izlenen kaşıntılı deri lezyonları ifade edilmekteydi. Benzer tanım Cornelius Celcus tarafından da yapılmıştır (12). Roma İmparatorluğu’nun hekimi olan Galen “psora” kelimesini kullanarak göz kapağı ve skrotumda izlenen bir hastalık tarifini yapmıştır; fakat günümüzde tariflenen bu hastalığın psoriasis değil seboreik dermatit olduğu düşünülmektedir. On sekizinci yüzyıla geldiğimizde ise Robert Willian psoriasis hastalığını tariflemiştir; fakat lepradan farkını tanımlayamamıştır. Bu ayrımı 19. Yüzyılda Ferdinand Von Hebra yaparak psoriasis lepradan ayıran ilk kişi olmuştur (13). Hastalık ile ilgili karakteristik bulgulardan olan Koebner fenomeni ise travmatik cilt bölgelerinden yeni psoriatik lezyon çıkışı olarak tarif edilmekte olup Dr. Heinrich Koebner tarafından 1872 yılında ortaya atılmıştır. Munro mikroapseleri ise Willian John Munro tarafından stratum korneuma nötrofilik göç sonrası oluşan apse formasyonu olarak tanımlanmıştır (14). Yirmi birinci yüzyıla geldiğimizde immünolojik, genetik ve epidemiyolojik çalışmalar hastalığın immün fenotipinin aydınlatılmasında ve hastalıkta rol oynayan mekanizmaların çözülmesinde faydalı olmuştur.

2.1.3. Epidemiyoloji

Psoriasisin tüm dünyada prevalansı %0,5 ile %11,4 arasında değişmektedir. Verilerin aralığının geniş olmasının nedeni alındığı etnik coğrafyaya ve ülkelere göre değişkenlik göstermesidir. Veri bilgileri özellikle gelişmiş ülkelere göre sağlanmakta olup az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki prevalans çalışmaları ile ilgili veriler çok kısıtlıdır. Hastalığın çocuklukta görülme sıklığı ise erişkinlere nazaran daha düşük izlenmekte olup %0 ile %1,4 arasında değişmektedir. Hastalığın prevalansının ekvatordan kutup ülkelerine gidildikçe arttığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Bu durum net olarak tarif edilemese de temas edilen farklı çevresel ajanlara bağlı olabileceği ön planda düşünülmektedir (15). Kadın ve erkekler hastalıktan benzer oranda etkilenmektedir. Hastalığın başlangıç yaşı 2 farklı pik yapmakta olup ilk piki 30-39 yaş arasında, ikinci piki ise 50-69 yaş arasında gerçekleşmektedir. Hastalığın iki farklı pik yapması durumu hastalığın iki farklı fenotipinin olması ile açıklanmaktadır. 40 yaşın altında görülen hastalık Tip 1 fenotip, 40 yaşın üzerinde görülen hastalık Tip 2 fenotip olarak adlandırılmaktadır (16). Hastalığın insidansının son zamanlarda arttığı ile ilgili çalışmalar bulunsun da bu durumun gerçekten hastalığın sıklığının artmasına bağlı olduğu yoksa hastalık farkındalığının artması ve veri toplamadaki teknolojik gelişmelere mi bağlı olduğu günümüzde hala net olarak bilinmemektedir (17).

2.1.4. Etiyoloji

Psoriasisin etiyojisinde genetik yatkınlığı olan bireylerde üzerine eklenen çevresel faktörlerin hastalığı tetiklediği düşünülmektedir. Tedavi basamaklarında son yıllarda görülen artışa rağmen psoriasis etiyojisi hala netliğe kavuşamamıştır. Etiyojisinde halen çok sayıda çevresel ajan suçlanmaktadır. Bunlar arasında sigara, travma, mikroorganizmalar, ilaçlar ve diyet bulunmaktadır (18).

2.1.4.1. Genetik faktörler

Psoriasis hastalığında genetik faktörlerin etkisi epidemiyolojik çalışmalar ve ikiz çalışmaları ile ortaya konmuştur. Estebarantez ve ark. yaptıkları çok merkezli bir çalışmada 1022 hastanın 379'unda aile öyküsünde psoriasis varlığı saptadıklarını bildirdiler (19).

Farber ve ark. yaptıkları retrospektif bir çalışmada en az birinde psoriasis tanısı olan 80 monozigot ikizin %70'inde, 60 dizigotik ikizin ise %23'ünde eş zamanlı psoriasis olduğunu saptadılar ve monozigotik ikizlerin hastalık başlangıç yaşında ve hastalık fenotiplerinde benzerlik olduğu gösterdiler. Sonuçlar psoriasisin genetik yatkınlık zemininde ortaya çıktığını gösterse de benzer çalışmalarda hastalığın ikizlerin tamamında görülmemesi psoriasis etyopatogenezinde çevresel ve immünolojik faktörlerin de rol oynadığı göstermektedir (20).

Psoriasisten sorumlu olabilecek genler araştırıldığında ise en önemli genetik ilişkinin PSOR-1 ilişkili gen lokusu olduğu bildirilmiştir. Bu gen lokusu altıncı kromozom İnsan Lökosit Antijen (HLA) bölgesinde bulunmaktadır (21). Bu HLA alelleri içerisinde en önemlisi ailesel yatkınlıkla ilişkilendirilen HLA-Cw*0602'dir. Genel popülasyonda %14-59 arasında pozitiflik izlenen bu gen alelinin psoriasisli hastalarda %10-77 arasında pozitif olduğu gösterilmiştir. HLA-Cw*0602 aleli ile psoriasis arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma olsa da aksini iddia eden bazı çalışmalar da mevcuttur. Bunun sebebini ise resesif kalıtımla ve diğer gen alellerinin negatif etkileri ile açıkladıklarını ifade ettiler (22).

HLA-Cw*0602 aleli sadece ailesel geçişle değil aynı zamanda erken hastalık başlangıcı, gebe psoriasis hastalarında daha uzun remisyon süreleri ve obez hastalarda psoriasis riski artışı ile de ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalarda guttat psoriasis ile plak psoriasisli hastalar arasında HLA-Cw*0602 aleli açısından anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen HLA-Cw*0602 aleli pozitif hastalarda daha yüksek oranda streptokokal farenjit öyküsü saptanmıştır. HLA-Cw*0602 homozigot pozitif hastaların tonsillektomi sonrası PASI değerlerinde ciddi oranda düşmeler saptanmıştır (22).

IL-36RN mutasyonları kontrolsüz pro-inflamatuvar sitokin salgılanmasına, ciltte artmış nötrofil kemotaksisine ve kemokin salgılanmasına yol açarak psoriasisin akut gelişen, hayatı tehdit eden formu olan YPP'ye yol açmaktadır (23).

HLA-Cw*0602 alellerinin yanı sıra HLA-B27, HLA-B38 ve HLA-B39 alelleri de psoriatik artrit (PsA) hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek oranda pozitif saptanmıştır. HLA-B38 ve HLA-B39 alelleri PsA'nın periferik eklem tutulumları ile, HLA-B27 aleli ise daha çok aksiyel iskelet tutulumu ile ilişkilendirilmiştir (24).

2.1.4.2. Çevresel faktörler

Psoriasisde çevresel faktörlerin rolü epidemiyolojik çalışmalar ve tek yumurta ikizleri çalışmaları ile gösterilmiştir (20).

Lityum, non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlar, klorokin türevi antimalaryal ilaçlar ve beta bloker türevi ilaçlar sıklıkla psoriasisde alevlenme ve remisyonadaki hastalıkta nöksler ile ilişkilendirilmiştir (24). Daha az sıklıkla terbinafin ve TNF- α inhibitörleri kullanımına bağlı olarak da aynı durum gözlenmektedir. TNF- α psoriasis hastalığının tedavisinde kullanılmakta olup tedavi esnasında oluşan bu psoriatik hastalık paradoksal psoriasis olarak adlandırılmaktadır. Bu durumun genetik yatkınlığı olan hastalarda vücutta TNF- α düzeyinin azalmasına sekonder interferon-alfa (IFN- α) düzeyinde artışa bağlı olduğu düşünülmektedir (25,26).

Stresin psoriasis hastalığında tetikleyici rol oynadığına dair çalışmalar mevcut olsa da 2018’de Snast ve ark. tarafından yayınlanan meta-analizde toplamda 32.257 hastayı içeren çok sayıda retrospektif çalışma incelenmiş olup stres ile psoriasis tetiklenmesi arasında anlamlı bir bağ bulunmamıştır (27,28).

Psoriasisin tetiklenmesinde enfeksiyöz ajanların da rolü bulunmaktadır. İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) (+) hastalarda izlenen psoriasis alevlenmesi buna örnektir. HIV (+) hastalarda izlediğimiz CD4 (+) regülatuar T lenfositlerin azalması immün sistem tarafından baskılanan CD 8(+) sitotoksik T lenfosit (Tc) artışına sebep olmakta ve ortaya çıkan tabloda artan T lenfosit yanıtları psoriasis hastalığında alevlenmelere yol açmaktadır. HIV (+) hastalarda ilerleyen evrelerinde ise dolaşımda azalarak tükenen T lenfositler immün yanıt oluşturmamışından psoriasis hastalarında remisyona sebep olmaktadır (29). HIV dışında streptokokal enfeksiyonlar da psoriasis hastalığında önemli rol oynar. Guttat psoriasis tanısı alan 245 çocuğun incelendiği retrospektif bir çalışmada çocukların 133’ünde son 2-3 haftada geçirilmiş boğaz enfeksiyonu saptandığı bildirildi. Başka bir çalışmada ise akut guttat psoriasis tanısı alan çocukların %56’sında serolojik olarak streptokoksik enfeksiyon kanıtı bulunduğu ifade edildi. Bu durumun streptokok türlerinin M antijeni ile keratinositlerde bulunan M6 proteini arasında bulunan antijen benzerliğine bağlı immün sistemdeki hataya bağlı olduğu düşünülmektedir (30).

Psoriasis hastalığının alkol tüketimi ile ilişkisini gösteren çalışmalarda psoriasis tanısı aldıktan sonra hastalarda alkol tüketiminde yaşanan artış gözlenmektedir. Psoriasis tanı öncesinde düzenli alkol tüketenlerde ise hastalıkta sık nöksler ve şiddetli hastalık seyri izlendiği belirtildi (31).

Psoriasis ile sigara tüketimi arasındaki ilişki incelendiğinde palmoplantar püstüloz ile sigara arasında güçlü bir ilişki bulunmuş olup sigara bırakma sonrası hastalarda belirgin klinik iyileşme ve püstül sayısında azalma bildirilmiştir (32). Plak tipi psoriasisde sigara kullanımı üzerine yapılan çalışmalarda ise sigara içenlerde, içmeyen kontrol hastalarına göre psoriasis açısından daha yüksek risk tanımlanmıştır. Bu fark kadınlarda daha belirgin olup günlük içilen sigara sayısı on beş üzeri ise risk 2,1; otuz üzeri ise risk 3,3 kat olarak gösterilmiştir. Sigara kullanımı sonrası psoriasis hastalığı sıklığında görülen risk artışı sebebinin ise oksidatif stres artışı, daha kötü beslenme tarzı ve keratinositlerdeki nikotinik kolinerjik reseptör uyarımına bağlı hücre farklılaşmalarındaki bozukluklar olduğu düşünülmektedir (31).

D vitamini, deride kolesterolden sentezlenerek ultraviyole B (UVB) etkisiyle aktifleşen bir vitamin türüdür. Keratinosit matürasyonunda etkili rol oynayan bu vitamin, deride hormonal etki göstererek, psoriasisde hücre proliferasyonunu engellediği için hastalığın tedavisinde topikal formülasyonda D vitamini analogları kullanılmaya başlanmıştır (33). D vitamini düzeyi ile psoriasis arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada ise psoriasis hastalarında kontrol gruplarına göre D vitamini düzeylerinin anlamlı şekilde düşük olduğu bildirildi (34).

Obezite, psoriasisde suçlanan bir diğer etmenlerdendir. Armstrong ve ark.'nın yaptığı meta-analizin sonuçlarına göre psoriasis riskinin obez hastalarda normal kiloda olan kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu ve bu riskin de şiddetli psoriasis hastalarında hafif şiddetli olanlara göre oransal olarak daha fazla olduğu bildirildi (35).

2.1.5. Patogenez

Eski zamanlarda psoriasis başlatan sebebin sadece keratinizasyon süreçlerinde oluşan hata olduğu düşünülürken, günümüzde immünoloji alanındaki gelişmeler sonucunda derinin Th17/23 aksında oluşan bozuklukların başlatıcı rol oynadığı düşünülmektedir. Bu aksta DH'ler ve keratinositler ortama salınan sitokinlerin başlıca kaynağı iken T lenfositler, nötrofiller ve makrofajlar da hastalıkta etkin rol oynar (36). Keratinositler psoriasis patogenezinde travma sonrasında S-100 ve LL-37 gibi molekülleri açığa çıkararak otoimmünitenin tetiklenmesinde kilit rol oynar. Ortaya çıkan LL-37 molekülü hücrelerden salınan self-DNA ile bağ kurarak doğal immün sistemin tepki yanıtlarını belirleyen Toll benzeri reseptörleri (TLR) uyarır. Bu uyarılma sonucunda keratinositlerden IL-17 salınımı artar. Keratinositler nötrofil kemotaksisini uyarmak için IL-8 sentezler ve CCL-20 yardımıyla da MDH'leri ve Th17 hücrelerini uyarır. Aktive olan MDH'ler, IL-23 etkisiyle Th17 ve Th22 hücrelerini de uyarır. Th17 hücreleri IL-17, Th22 hücreleri ise TNF- α ve IL-22 aracılığıyla keratinositleri uyarak inflamasyon üzerinde pozitif geri besleme yoluyla artışa sebep olur (37).

2.1.5.1. Doğal bağışıklık sistem hücrelerinin rolü

2.1.5.1.1. Dendritik hücreler (DH)

DH'leri bulundukları dokudan yabancı antijeni alarak lenf nodlarına götüren ve yabancı antijenler için en uygun T lenfosit yanıtının oluşmasında rol oynayan doğal bağışıklık sistemi hücreleridir. Bu yanıtın oluşmasından önce matürasyon aşamalarını geçmesi ve çevresel antijenlerden aldığı bilgileri işlemesi gerekmektedir. Sağlam deride dış çevreden gelen antijenler T lenfosit regülasyonunu sağlayarak otoimmünitenin başlamasını engellemektedir (38).

Epidermiste DH'ler Langerhans hücresi olarak tanımlanırken, dermiste PDH ve MDH olarak iki ayrı grupta incelenir. PDH'ler normal şartlarda derimizde yok denecek kadar az sayıdadır. Derinin viral hastalıklarında ve lupus eritematozusta sayıları artmakta olup; atopik dermatitte normalden de az sayıda saptanır. PDH sayılarının ise psoriasis beklenmedik bir şekilde arttığı saptanmıştır (39). PDH'ler viral enfeksiyonlara karşı IFN- α üreterek yanıt vermektedir. Günümüzde TLR-7 aracılığıyla imikimod ilacının

kullanılması sonrası da benzer şekilde IFN- α cevabının tetiklendiği bildirilmiştir. Artan IFN- α yanıtının T lenfosit ve MDH'ler üzerinden stimulan etki göstererek psoriasis tetiklediği düşünülmektedir. İmikumod ile uyarım sonrası oluşan fare psoriasis modelinde de temelde bu mekanizma yatmaktadır (40). Aktive olan MDH'ler ise Th17 hücrelerini uyararak IL-17 ve TNF- α sentezlenmesine katkıda bulunur. Bu şekilde inflamasyon kaskadı devam eder. Psoriasis patogenezinde oldukça önemli bir noktada olan bu MDH sayısının, psoriasis lezyonlarında sağlam deri örneklerine göre 30 kat arttığı bildirilmiştir. Etkili psoriasis tedavileri sonucunda dokudaki sayılarının tekrar normal seviyelere inmesi ise patogenezdaki rolünü açıkça göstermektedir (37).

2.1.5.1.2. Nötrofiller

Sağlıklı kişide dolaşımda olan nötrofiller doku hasarı sonucu keratinositlerin açığa çıkardığı CXCL-1, CXCL-2 ve CXCL-8 kemokinleri sayesinde hasarlı dokuya gelerek inflamasyonu tetiklemektedir (37). Hastalığın akut dönemlerinde etkili rol oynarken kronik süreçte sayıları azalma eğilimi göstermektedir. Yapılan çalışmalarda nötrofillerin psoriasisde temel rol oynayan IL-17 sitokinini ürettiği gösterilmiştir (41,42). Psoriasis histopatolojik incelemelerinde; nötrofillerin ise epidermisin spinöz tabakada birikimleri Kogoj mikropüstülleri, korneum tabakasında birikimleri ise Munro mikroapseleri olarak adlandırılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda nötrofillerin psoriasisde sadece sayılarının artmadığı, aynı zamanda nötrofillerden salınan miyeloperoksidaz enziminin düzeyinin de arttığı ve bu durumun hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4).

2.1.5.1.3. Makrofajlar

Makrofajlar aynı DH'ler gibi antijen sunumunda rol oynarlar. DH'lerden farklı olarak bulundukları bölgeden başka bölgelere göç etmezler. Naif ve bellek T hücrelerine antijen sunma yetenekleri yoktur. Bu özellikler dışında makrofajların görevleri DH'lere çok fazla benzemektedir (43). Psoriasis plaklarında DH'lerin sayısının 3 kat kadar arttığı gösterilmiştir (44). Ayrıca psoriatik deride artan makrofajlar patogeneзде önemli rol oynayan IL-23 sitokininin en büyük kaynaklarından (45). Antijen uyarımına bağlı olarak hafıza T lenfositlerini uyarmasına rağmen bu uyarım IL-17 salınımına sebep olmaz (37).

2.1.5.1.4. Keratinositler

Keratinositler psoriasis patogenezinde rol oynayan sitokinlerin majör kaynaklarından birisidir ve travma sonrasında S-100 ve LL-37 gibi antijenleri açığa çıkararak TLR uyarılmasına katkı sağlar (37). Keratinositler ayrıca makrofajlarla birlikte vasküler endotelial büyüme faktörü'nün (VEGF) üretilmesini sağlayarak anjiyogenezi başlatırlar (46).

2.1.5.1.5. Mast hücreleri

Mast hücreleri bazofil kökenli immün sistem hücreleri olup dokuda alerjik reaksiyonlardan ve antijenlere yanıtta sorumludur. Mast hücreleri psoriasisli hastalarda IL-22 ve IL-17 üretiminden sorumlu tutulmuştur. IL-22 sitokini IL-17 ile birlikte keratinositlerin matürasyonunu inhibe ederek epidermisteki hücre döngüsünü hızlandırır. Bunların sonucunda olgunlaşmamış hücreler stratum korneum tabakasına çıkarak parakeratoz oluşur (47).

2.1.5.1.6. Doğal katil hücreler

Doğal katil hücreler (NK) viral enfeksiyonlara ve tümör oluşumuna karşı vücutta rol oynayan doğal bağışıklık sistemi hücreleridir. Yapılan çalışmalarda NK hücrelerinin psoriasis plaklarında sayıca artışı bildirilmiştir. NK hücrelerinin aynı zamanda psoriasisde arttığı kanıtlanan antimikrobiyal peptitlerden katelisidin ve defensini de ürettiği bilinmektedir (48).

2.1.5.2. Edinsel bağışıklık sistem hücrelerinin rolü

2.1.5.2.1. CD4 (+) T lenfositler

Nikaein ve ark. yaptıkları çalışmada psoriatik cilt lezyonlarında CD4 (+) ve CD8 (+) T lenfositlerin sayıca arttığını saptadılar. Aynı hastaların sağlam derilerinden alınan örneklerde benzer antijenik özelliklere sahip T lenfosit popülasyonları mevcutken, bunların psoriasis plaklarından alınan örneklerle göre daha az sayıda olduğunu ifade ettiler. Plaklardan alınan örnekler hücresel belirteçler kullanılarak incelendiğinde CD4 (+) T lenfositlerin sayıca daha fazla, CD8 (+) T lenfositler ve NK hücrelerinin ise sayıca daha az oranda olduğu bildirildi. B lenfositler ise bu infiltratta izlenmedi. Bu

sonuçlar psoriasis patogenezinde T lenfositlerin önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. Yapılan bağka bir alığmada ise immün yetmezlikli fare türü olan SCID fareler'e psoriasis tanılı hastaların semptomsuz ciltleri greftlenmiğ ve psoriasis tetiklenmeye alığılmığtır. CD4 (+) T lenfositler greft bölgesine enjekte edildiğinde psoriasis tetiklenmiğtir; fakat aynı farelere CD8 (+) T lenfosit enjeksiyonu yapıldığında hastalık tetiklenmemiğtir. Bu durum CD4 (+) T lenfositlerin psoriasisin temel tetikleyici hcreti olması ve aynı hücrelerin greftteki yerel CD8 (+) T lenfositleri uyarması ile aıklanmığtır. CD8 (+) T lenfositler ise tek bağına psoriasis tetikleyememiğtir (49).

Günümüzde yapılan arağtırmalar CD4 (+) T lenfositlerin alt gruplarından olan Th17 hücrelerini psoriasis ile en yakın iliğkili bulunan lenfosit grubu olarak bulmuğtur. Th17 hücreleri naif T hücrelerinden IL-1, IL-6, IL-21 ve TGF-β1 aracılığı ile farklılağarak meydana gelmektedir. TGF-β1'in bu yolaktaki rolü şağırtıcıdır; çünkü aynı uyarım regülatuar T lenfosit hücre farklılağmasına da yol açmaktadır. Bu durum arağtırıldığında Th17 hücre grubu uyarılmasında Retinoid İliğkili Yetim Reseptör (ROR) ve Aril Hidrokarbon Reseptör ve Sinyal Dnğtrc Transkripsiyon 3 faktörünün (STAT-3) diğer T lenfosit yolaklarından farklı olarak psoriasisde daha fazla oranda eksprese edildiği fark edilmiğtir. Psoriasis tetikleyen çevresel uyarılara yanıt olarak DH'lerden IL-23 salınımı olur ve bu salınım Th17 hücreleri üzerinde stimülan etki göstererek IL-17A, IL-17F, IL-22 sitokinlerinin üretimini artırır. Bu sitokin uyarımı epidermis üzerinde matürasyon inhibisyonuna ve hiperplaziye yol açmaktadır (50).

Psoriasisde temel rol oynayan IL-17A'nın selektif olarak bloke edilmesi ile psoriasis kliniğinde ciddi iyileğmeler izlenmiğtir. Iksekizumab ve sekukinumab tedavileri ile elde edilen bağarılar IL-17A sitokininin psoriasis patogenezinde önemli bir rol oynadığına dair kanıt niteliğindedir (51,52).

Patogenezinde rol oynayan bir diğer sitokin olan IL-23'n majör salınım yeri DH'lerdir. Bu hücreler Th17 hücrelerinin aktive olmasında önemli rol oynar. IL-23 ve IL-12 ortak p40 alt birimini inhibe eden ustekinumab ve IL-23 spesifik p19 alt birimini inhibe eden guselkumab ve risankizumab ilaçlarının etkili sonuçları IL-23 sitokininin psoriasis patogenezindeki öneminin gstermiğtir (53).

DH'ler çevresel uyaranlar ve keratinositlerin ürettiği sitokin uyarısına yanıt olarak IL-12 üretimini de artırır. Artan IL-12 düzeyi sonucu dokuda Th1 hücrelerini uyarılır. Patogeneizde Th17 hücreleri kadar etkili olamasalar da IL-2, TNF- α ve interferon-gama (IFN- γ) salınmasında etkili olan bu hücreler patogeneizdeki yerlerini korumaktadır (54).

2.1.5.2.2. CD8 (+) T lenfositler

Sitotoksik T lenfositlerinin (CD8 (+)) psoriasis plaklarında sayıca arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Sitotoksik T 17 hücreleri bu grupta patogeneizde en önemli rol oynayan hücre topluluğudur. Aktif psoriasis lezyonlarından alınan örneklerde sitotoksik T 17 hücrelerinin IL-17A, IL-22 ve IFN- γ eksprese ettiği Cheuk ve ark. tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir. Primer görevi sitotoksikite olan bu hücrelerin sitokin düzenlenmesinde görev yapması oldukça dikkat çekicidir. Aynı çalışma bize sitotoksik T 17 hücrelerinin psoriasis tedavisi etsek bile kalan sağlam dokuda hafıza T lenfositler aracılığıyla hastalık hafızası oluşturduğunu ve yıllar sonra bile inflamatuvar kapasitelerini koruduğunu göstermiştir (55).

2.1.5.2.3. Regülatör T lenfositler

CD4 (+), CD25 ve Fox-p3 yüksek oranda transkripte eden regülatör T lenfositlerin sağlıklı dokuları otoimmüniteden korumada büyük rolleri mevcuttur. Psoriasis patogeneizinde bu lenfositlerin disfonksiyonel oldukları düşünülmektedir. Yapılan araştırmalar psoriasisde bu hücrelerin Fox-p3 ekspresyonlarını kaybettiklerini ve yüksek oranda ROR aktivitesine sahip olduklarını göstermiştir. Yardımcı T 17 hücrelerinde de saptanan bu ROR aktivitesi regülatör T lenfositlerin yapısal aktivitesini değiştirmekte olup klonların yardımcı T 17 hücreleri yönünde farklılaşmasını uyardığı düşünülmektedir. Yüksek IL-23 seviyesinin de bu farklılaşmada rol oynadığı bilinmektedir (56). İmüno-mod ile indüklenen fare psoriasis modellerinde yapılan incelemelerde regülatör T lenfositlerin IFN- α modülasyonu yoluyla inflamatuvar süreçlerde sınırlama sağladığı gösterilmiştir (57).

2.1.6. Klinik Sınıflandırma

Psoriasis çeşitli klinik formlarda karşımıza gelebilmektedir. En sık formu klasik plak formu olup bunun dışında püstüler, eritrodermik ve guttat formları da mevcuttur. Klasik formunda görülen eritem üzerindeki gümüş rengine benzer skuamalar hastalığın halk arasında bilinen “Sedef hastalığı” isminin sebebidir. Temel tutulum yeri cilt olup bunun dışında sıklıkla eklemleri de tutabilmektedir. Psoriasisin klinik sınıflandırması hastalığın başlangıç yaşına, tutulan yüzey alanına, lezyon morfolojisine, anatomik tutulum yerine ve hastalık aktivitesine göre yapılmaktadır (58).

2.1.6.1. Başlangıç yaşı

Başlangıç yaşı 40’tan küçük olanlar Tip 1 fenotip olarak adlandırılmaktadır. Hastaların %75’ini bu grup oluşturmaktadır. HLA-Cw0602 pozitifliği sık izlenen bu grupta tedavi başarısına daha zor ulaşılmaktadır. Başlangıç yaşı 40’tan büyük olanlar ise Tip 2 fenotip olarak bilinmekle birlikte bu grup daha çok sporadik olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalık şiddeti daha hafif izlenen bu grupta tedavi şansı daha yüksektir (59).

2.1.6.2. Vücut yüzey alanı

Psoriasiste vücut yüzey alanına göre de hastalık şiddeti sınıflandırılmaktadır. Vücut yüzey alanının %10’undan az tutulumda hafif ve orta şiddetli psoriasis, %10’dan fazla tutulumunda şiddetli psoriasis olarak tanımlanmaktadır (60).

2.1.6.3. Morfoloji

2.1.6.3.1. Plak tipi psoriasis

Plak tipi psoriasis en sık görülen klinik tip olup hastaların yaklaşık %90’ında izlenmektedir. Bu form diz, dirsek, saçlı deri ve kalçalarda eritemli zeminde gümüş rengi skuamalar içeren plaklar ile karakterize olmaktadır. Küçük papüller şeklinde başlayan bu lezyonlar zaman içerisinde kepeklenmeye başlar ve büyüyerek birbirleri ile birleşir. Plak çapı 1-10 cm arasında değişen boyutlara ulaşır (61,62). Psoriasis plaklarının tipik özelliğinden biri de keskin sınırlara sahip olmasıdır. Sampogna ve ark. yaptıkları bir çalışmada psoriasisli hastalarının en sık görülen şikâyetinin %63,4 ile

kaşıntı olmakla birlikte bunu %59.7 ile irritasyon hissinin takip ettiğini ve daha az sıklıkta yanma batma, hassasiyet ve ağrı hissi olduğunu ifade ettiler (63).

Psoriasis plakları iyileşmeye başladığında merkezi bir silinmeyi izleyen polisiklik şekiller ve halkalar ortaya çıkar. Bazen bu silinmeler sonucu geride hipopigmente bir lezyon kalabilmektedir (62).

Psoriasis plaklarına ultraviyole (UV) ve TKS uygulanması sonrası plak çevresinde hipopigmente bir hale izlenmektedir. Bu fenomene “Woronoff” halkası ismi verilmektedir. Bu duruma psoriasis tedavisi sonrası plağın etrafında oluşan prostaglandin sentezindeki eksikliğin neden olduğu düşünülmektedir (64).

2.1.6.3.2. Püstüler tip psoriasis

Hastalığın yaygın püstüler formu 1910 yılında Von Zumbusch tarafından tanımlanmış olup bu form tüm vücutta eritemli zeminde gelişen steril püstüller ile karakterizedir. Hızla gelişen ateş ve genel durum bozukluğu sıklıkla tabloya eşlik eder (65). Yaygın püstüler psoriasis (YPP) hastalarında sıklıkla ailesel olarak IL-36RN geninde mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyon sonucu antiinflamatuvar özellikleri olan IL-36'nın antagonisti kodlanarak pro-inflamatuvar sitokin üretiminde artış izlenmektedir. IL-36RN gen mutasyonunun bu hastalıktan etkilenen toplumlar arasında pozitiflik prevalansı %5-70 arasında değişmektedir (66). Hastalığın lokalize formunun iki çeşidi mevcuttur. Birinci form olan Hallopeau'nun akrodermatitinde, distal ekstremitelerin uç kısmında başlayan püstüller zamanla proksimal kısma doğru ilerleyerek zamanla yerini eritem ve keratotik dokuya bırakarak iyileşir (62). Bu durum zamanla tırnak distrofileri ve tırnak kaybı ile sonuçlanır. Yine yaygın püstüler formda görülen IL-36RN mutasyonları bazı lokalize püstüler psoriasis vakalarında da izlenebilir. Hastalıktan önce travma veya bölgesel bir enfeksiyon tetikleyici olarak izlenebilir (67). Lokalize püstüler psoriasisın ikinci formu olan palmoplantar püstülozun, psoriasisın bir formu mu yoksa ayrı bir hastalık mı olduğu görüşünün tartışmaları günümüzde halen devam etmektedir. Sigara ile arasında güçlü bir ilişki saptanan bu hastalıkta avuç içi ve ayak tabanlarını tutan eritemli zeminde steril püstül kümeleri saptanır (32). Bu formda diğer püstüler formlara göre daha düşük oranda IL-36RN mutasyonu pozitifliği ve belirgin kadın cinsiyet hakimiyeti saptanır (68).

2.1.6.3.3. Eritrodermik tip psoriasis

Hastalığın en az görülen alt tiplerinden olan eritrodermik psoriasis tanısı için vücut yüzey alanının %90'ından fazlası eritem ile kaplı olması gerekmektedir. Bu eriteme sıklıkla skuam eşlik ederken bazen yer yer püstüler lezyonlar da izlenebilmektedir. Tırnak tutulumu hastalarda sık görülen bulgulardan biri olup tırnak distrofilerine ve tırnak yatağı ayrışmalarına da rastlanılır (69). Ateş, genel durum bozukluğu, halsizlik ve lenfadenopati birlikteliği sık izlenirken hayatı tehdit edici sepsis, ciddi sıvı-elektrolit bozuklukları ve kalp yetmezliklerindeki alevlenmeler mortalite ile sonuçlanabilir. Eozinofili, lökositoz, ürik asit, sedimantasyon ve C reaktif protein (CRP) artışı sık izlediğimiz laboratuvar bulgularındandır (70). Hastalığı tetikleyen sebepler arasında ani kortikosteroid kesilmesi, antimalaryaller, HIV enfeksiyonları ve TKS'lerin aşırı kullanılması vardır (69). Hastalığın kontrolünde destek tedavisine ek olarak hızlı başlayan psoriasis tedavileri kullanılır. Etkisi hızlı başlayan siklosporin ve infliksimab ilk tercih olarak kullanılmakta olup asitretin ve metotreksat tedavileri ilk basamak tedavilere uygun olmayan hastalarda alternatif tedavi seçenekleridir (71).

2.1.6.3.4. Guttat tip psoriasis

Guttat kelimesi Latince damla anlamına gelen “gutta”dan türetilmiştir. Guttat psoriasis genellikle genç erişkin ve çocuklarda ani bir şekilde gelişen oval, anüler papüloplaklar ile karakterizedir. İki ila üç hafta öncesinde sıklıkla bir üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü izlenir (72). Beta hemolitik streptokok suşlarının sıklıkla ilişkili bulunduğu bu hastalıkta başlatıcı sebebin antijen benzerliğine bağlı immün sistemde oluşan hata olduğu düşünülmektedir. Nadiren streptokokkal perianal dermatitler de guttat psoriasis çıkmadan önce izlenebilir (73). Yapılan çalışmalar guttat tip psoriasisli hastalarda sıklıkla HLA-Cw*0602 birlikteliğini gösterdi. Genelde iyi prognostik özellikler gösteren bu klinik alt tipte hastalık zaman içinde kendini sınırlandırır. Enfeksiyon ve ilaçlara bağlı gelişen guttat psoriasis vakalarında hastaların %60'ında birkaç aylık periyotta kendiliğinden iyileşme tablosu izlenir (72). Daha az sıklıkla ise ataklar halinde tekrarlama ve plak tip psoriasise dönüşme izlenebilir. Tedavide fototerapi ilk seçenek olarak kullanılırken, daha lokalize kalan hastalıkta D vitamini analoglarının yeri vardır (74). Tekrarlayan guttat psoriasis vakalarında tonsillektominin faydalı olabileceğini gösteren yayınlar da mevcuttur (75).

2.1.6.4. Özel tutulum yerleri

2.1.6.4.1. Palmopantar psoriasis

Avuç içi ve ayak tabanlarını etkileyen psoriasis hastalığında ön planda hiperkeratoz olursa palmopantar plak psoriasis, püstüler lezyonlar ön planda olursa palmopantar püstüler psoriasis (PPPP) veya Hallopeau'nun akrodermatiti adını alır (76). Lee ve ark. yaptıkları çalışmada PPPP hastalarından alınan örneklerde plak tip psoriasis vakalarından alınan örneklerle göre daha güçlü IL-17A boyanması olduğunu gösterdiler (77). Bu durum IL-17A inhibitörlerinin PPPP hastalarında tedavisinde öncelikli kullanım açısından faydalı olabileceğini düşündürmektedir (78).

2.1.6.4.2. İnvers psoriasis

Meme altı, kasık, koltuk altı ve gluteal bölgeyi tutan psoriasis tipidir. Psoriasisin klasik tutulumunun aksine fleksörleri tutma eğilimi gösterir. Kilolu hastalarda daha sık izlenmektedir (79). İnvers psoriasis, travmaya uğrayan bölgeleri tutma eğiliminde olduğundan lezyonlar daha canlı eritemli izlenip skuamlanma minimal düzeydedir. Tedavisinde topikal steroidler ilk seçenek olarak kullanılmakta olup uzun süreli kullanımı ve oklüzyon tedavileri önerilmemektedir. Topikal steroidlerin yan etkilerinden korunmak için kalsipotriol ve TKİ'leri de idame tedavide kullanılabilir (80). Bazı çalışmalar botulinum toksin uygulamaları sonucu terlemenin azaltılmasının da invers psoriasis tedavisinde faydalı olabileceğini göstermektedir (81).

2.1.6.4.3. Saçlı deri psoriasis

Saçlı deri psoriasisinde sıklıkla eritem ve keskin sınırlı kalın skuamlar izlenir. Saçlar genelde etkilenmez. Tutulum yeri ve klinik açısından seboreik dermatite benzemektedir. Bazen bu iki hastalık iç içe geçmekte olup “sebopsoriasis” adı verilen özel tablo oluşmaktadır. Bu tabloda klasik psoriasis plaklarına ek olarak burun kenarı, kaş ve saçlarda yerleşen sarı sert skuamlar ve eritem mevcuttur (82).

2.1.6.4.4. Tırnak psoriasis

Psoriasis hastalarında tırnak tutulumu prevalansı %10-55 arasında değişmekte olup hastalar bunu genellikle psoriasis tanısı aldıktan sonra fark ederler. Nadiren eş zamanlı veya öncesinde de izlenebilir (83). Kimi hastalarda da tek bulgu olarak saptanmıştır. PsA ile ilişkisi sıklıkla gözlenmektedir. Psoriasis hastalarında tırnak psoriasis gelişme insidansı %80-90 arasında saptanmıştır. (84). Cohen ve ark. yaptıkları çalışmada psoriatik tırnak tutulumunu PsA'da daha fazla sayıda distal interfalangial eklem tutulumu olması ile ilişki bulmuşlardır (85). Psoriatik tırnakta sık izlenen bulgular pitting (çukurlaşma), lökonişi (beyazlaşma), onikoliz (tırnak yatağı ayrışması), subungual hiperkeratoz, yağ lekesi, transvers oluklanma, lunulada kırmızı noktalanma ve splinter hemorajilerdir (86).

2.1.6.4.5. Psoriatik artrit

Psoriatik artrit (PsA) 30-50 yaş arasında izlenen progresif seyirli eklem harabiyeti yapan bir hastalıktır. Eklem tutulumu çeşitli paternlerde olup en sık olarak distal interfalangial eklem tutulumu, simetrik poliartrit, asimetrik oligoartrit, artrit mutilans ve spondiloartropatiler ile prezante olmaktadır. Entezit, daktilit ve tenosinovit de PsA'da görülen diğer eklem tutulumu biçimleridir (87). Sıklıkla tırnak tutulumu birlikteliği de izlenmektedir (88). Patogenezi klasik plak tip psoriasis ile benzerlik göstermekte olup IL-17/IL-23 aksı PsA için de temel rol oynar. PsA hastalarında IL-22 ve CD4 (+) T lenfositler serumda ve deri dokusunda yüksek oranda izlenirken sinovyal sıvıda daha düşük oranlarda saptanmıştır. Bu durum ortak patogeneze olsa da immün sistemde farklı ekspresyonlara bağlanılmaktadır. Sonuç olarak tedaviye yanıtın farklılığına bu farklı ekspresyon düzeylerinin sebep olabileceği düşünülmektedir (89).

2.1.6.5. Eşlik eden komorbiditeler

Psoriasis ile hipertansiyon (HT) ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda psoriasisli hastalarda HT prevalansı kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (90). Patogenezi net olarak açıklanamasa da kronik inflamasyona sekonder oluşan yüksek anjiyotensin 2 ve endotelin 1 seviyelerinin getirdiği endotelial disfonksiyon suçlanmaktadır (91). Psoriasis ve HT birlikteliği izlendiğinde hipertansif hastalığın

psoriasiste daha fazla agreve olduğu ve çoklu antihipertansif ilaç kullanımının daha sık gerektiği izlenmiştir (90).

Psoriasis ile obezite ilişkisine bakıldığında ise 2012 yılında Armstrong ve ark. yayınladıkları meta-analizin sonuçlarına göre psoriasis hastalarında genel popülasyona göre daha yüksek obezite prevalansı izlendiğini saptadılar. Aynı zamanda psoriasis şiddeti arttıkça obezite riskinin de arttığını ifade ettiler (92). Çocuk hastalarda yapılan obezite prevalans çalışmaları da benzer sonuçları gösterdi (93).

Azfar ve ark. yaptıkları çalışmada psoriasis hastalığını Tip 2 diabetes mellitus (DM) gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak buldular (94). Benzer çalışmalar da DM tanısı olan psoriasisli hastalarda DM ait daha fazla makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon geliştiğini bildirdi (95). Malhatro ve ark. yaptıkları çalışmada DM tedavisinde kullanılan rosiglutazon ve pioglutazon isimli ilaçları plak psoriasis tanılı hastalara tedavi amaçlı verdiklerinde psoriasis alan şiddet indeksi (PASI) değerlerinde anlamlı düşüşler meydana geldiğini ifade ettiler. Bu durumun sebebini ise psoriasis ile DM arasındaki benzer inflamatuvar yollarla olmasıyla açıkladılar (96).

Psoriasis hastalarında metabolik sendrom prevalansı %31,4 olarak bulunmuştur (97). Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre yüksek PASI değerine sahip hastalarda metabolik sendrom daha sık izlenmektedir (98). Metabolik sendrom ve psoriasis birlikteliğinin patogenezinde ortak gen lokusları, benzer sitokin ve adipokin yolları olduğu düşünülmektedir (99).

Yapılan çalışmalarda psoriasis hastalığı miyokard enfarktüsü ve inme açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedir (100). Psoriasiste artan DM, HT, obezite, artan sigara ve alkol kullanımı da kalp hastalıkları açısından risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bu komorbiditelerin eşlik etmesinden ayrı olarak psoriasiste artmış inflamatuvar sitokin düzeyleri de artmış kalp hastalığı ve inme durumu ile suçlanmaktadır (101). Tedavi üzerine yapılan çalışmalarda şiddetli psoriasis hastalarında sistemik metotreksat ve biyolojik ilaç kullanımının miyokard enfarktüsü ve inme gibi majör kardiyovasküler olayların insidansını azalttığını gösterilmiştir (102).

2.1.7. Tanı

Psoriasis tanısı genellikle klinik ve histopatolojik olarak konulurken tanıda genetik ve laboratuvar testlerinin yeri kısıtlıdır (103).

2.1.7.1. Öykü ve Fizik Muayene

Psoriasis düşünülen hastada detaylı cilt muayenesini takiben tırnak, saç ve eklem muayenesi de rutin olarak yapılmalıdır. Aile öyküsü de hastalık fenotipini belirlemede yol gösterici olabilir. Hastalık başlangıcından önce son kullanılan ilaçlar detaylı bir şekilde sorgulanarak şüpheli ilaçlar varsa kar/zarar oranına göre değiştirilmesi düşünülmelidir (104).

2.1.7.2. Dermoskopi

Dermoskopik bulgulardan en sık izlenenleri açık kırmızı zeminde noktasal damarlar ve yer yer skuamlardır. (105). Noktasal damarlar çoğunlukla düzenli dağılım gösterirken nadiren dağınık ve yamalı olarak da izlenebilmektedir (106).

2.1.7.3. Histopatoloji

Psoriasis histopatolojisinde ilk izlenen bulgu dermiste yaygın ödem, genişlemiş kapiller damarlardır. Perivasküler lenfositik infiltrasyon hafif şiddette başlayıp zaman geçtikçe yoğunlaşır. İnflamatuvar hücreler damar duvarından çıkmaya başlar ve nötrofiller kümeler oluşturmaya başlar. Korneum tabakasında oluşan nötrofilik birikime “Munro mikroapsesi” spinöz tabakada oluşan nötrofilik birikime ise “Kogoj’un spongioform püstülü” denir. Bazen spongioz da tabloya eşlik edebilir. Hızlanan hücre döngüsü epidermis kalınlığının artmasına yol açarak akantozu ve hiperkeratozu oluşturur. Psoriasiste izlenen akantoz düzenlidir ve reteler yüzeye paralel seyreder. Hızlanan döngü aynı zamanda keratinositlerin çekirdeklerini kaybetmeden korneum tabakasına ulaşmasına sebep olur ve parakeratozu oluşturur. Zamanla granüler tabakadaki keratinositler vakuolize olmaya başlayarak kaybolmaya başlar. Bu bulgular klasik plak tip psoriasis bulguları olup diğer klinik tiplerde bazı farklılıklar vardır. Püstüler tip psoriasiste nötrofilik apseler sık ve yoğun izlenirken, eritrodermik tip psoriasiste hiperkeratoz izlenmez (107).

2.1.7.4. Ayırıcı Tanı

Psoriasisin tipine ve yerleşim yerine göre ayırıcı tanıları değişebilmektedir. Bu ayırıcı tanıları klasik plak tipinde kontakt dermatit, mikozis fungoides, seboreik dermatit, numüler egzama, liken simpleks kronikus, yüzeysel mantar enfeksiyonları ve pityriasis rubra pilaris'tir. Püstüler tip psoriasis subkorneal püstüler dermatoz, püstüler ilaç erüpsiyonları ve IgA pemfigusu ile ayırıcı tanıya girerken; sifiliz, pityriasis rosea ve pityriasis rubra pilaris ise guttat tip psoriasisin ayırıcı tanısında yer almaktadır (108).

2.1.7.5. Klinik Skorlama

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve hastalığın şiddetinin standartizasyonunun sağlanması gerektiği ortak bir hastalık şiddet skalası oluşturulması ihtiyacını doğurmuştur. Bu sebeple birçok hastalık şiddet skalası üretilmiş olsa da günümüzde geçerliliği devam eden başlıca skalalar psoriasis alan şiddet indeksi (PASI), doktorun global değerlendirmesi (DGD), vücut yüzey alanı (VYA), dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKİ)'dir. PASI bu skalalar arasında en sık kullanılan değerlendirme ölçeği olup ilaç çalışmaları, bilimsel yayınlar ve tedaviye yanıt değişimleri açısından önem arz etmektedir. Skalada baş-boyun, gövde, alt ve üst ekstremiteler bölgelere ayrılırken eritem, skuamasyon ve endürasyon şiddeti açısından da puan verilir. Sıfır ile dört puan arasında her anatomik bölge için ayrı değerlendirme yapılır. Tutulan alanlar yüzdelik dilimlere göre değerlendirilerek alanlara 0-6 arası puan verilir. Baş-boyun bölgesi 0,1 katsayı, gövde 0,3 katsayı, üst ekstremiteler 0,2 katsayı ve alt ekstremiteler 0,4 katsayı ile çarpılır. Elde edilen puanlar toplanarak PASI değeri elde edilir. PASI skorlarında görülen düşüşler oransal olarak hesaplanarak PASI iyileşme skorları bulunur. PASI 75 değeri günlük pratikte ulaşılması gereken hedefi gösterirken yeni biyolojik ilaçlar sayesinde hedef PASI değerleri 90 ve 100'e çıkmıştır (109).

2.1.8. Tedavi

Psoriasis tedavisi planlanırken hastalık şiddet skalaları sıklıkla kullanılmaktadır. Sınırlı (hafif) hastalık ve yaygın (orta ve şiddetli) hastalık durumuna göre topikal ve sistemik tedavi planı değişmektedir. Lokalize (hafif) hastalıkta topikal tedaviler ön plandayken, yaygın (orta ve şiddetli) hastalıkta genellikle sistemik tedaviler gerekmektedir. Hastalığın şiddeti belirlenirken PASI 10 puan altı, VYA'da %10 az tutulum ve DGD'nin 2 puan altı olmasına eşlik eden DYKİ puanı 10'dan az olursa hafif şiddetli hastalık, DYKİ puanı 10'dan fazla olursa orta-şiddetli hastalık olarak sınıflandırılmaktadır. Hastalık şiddet skalalarında düşük puan olması hastalığın seyrinin, tutulumunun ve psikolojik etkilerinin hafif düzeyde olduğunu ve topikal tedavilere yanıt vereceğini düşündürür. Hastalık şiddet skalaları düşük olmasına rağmen DYKİ puanının yüksek olması hastalığın gözle görülür bölgelerde olup sosyal damgalanmaya yol açmasıyla, kaşıntı gibi semptomların sık olmasıyla, dirençli seyriyle ve artrit varlığıyla açıklanır. PASI'nın 10 puan üstü, VYA'da %10 fazla tutulum ve DGD'nin 2 puan üstü olmasına eşlik eden DYKİ puanı 10'dan fazla olursa hastalık şiddetli olarak kabul edilir ve sistemik tedavi endikedir (60).

2.1.8.1. Topikal Tedavi

Psoriasis tedavisinde topikal tedavi ajanları hafif şiddette hastalıkta ilk tercih seçeneği iken orta-şiddetli hastalıkta sistemik tedavilere kombinasyon şeklinde eklenebilir (74).

Topikal Kortikosteroidler: TKS'ler, sitoplazmik reseptörüne bağlandıktan sonra nükleusa taşınarak etkilerini gen ekspresyonu üzerinden yaparlar. Nükleer faktör-Kb ve aktivatör protein 1 gibi transkripsiyon faktörlerini de etkileyerek inflamasyon üzerinde durdurucu etkilerini gösterir (110). TKS'ler psoriasisın lokal tedavisinin temelini oluştursalar da uzun süreli kullanımları atrofi, telenjektazi, enfeksiyon, kıllanma artışı, stria oluşumu, akneiform erüpsiyon ve pigmentasyon değişiklikleri ile sonuçlanır (111). Süperpotent TKS'lerin uzun süreli kullanımı çocuk hastalarda sistemik emilimden ötürü hipotalamo-hipofizer aksta baskılanma ile sonuçlanabilir (112). TKS'lerin tekrarlayan kullanımından sonra etkinliklerinde azalma olabilir. Bu duruma "taşiflaksi" adı verilir (113).

Topikal D Vitaminin Analogları: Kalsipotriol; 1,25 OH Vitamin D sentetik analogu olup nükleusta Vitamin D reseptörüne bağlanarak keratinizasyonu etkileyen transkripsiyon faktörleri üzerinden etkisini yapar. Keratinositlerin terminal matürasyonunu sağlayarak anormal keratinizasyonun önüne geçer (114). Çalışmalarda kortikosteroidlerle yakın etkinlik gösterdiği belirtilmiş olup kombine formlarının tek tek kullanımından daha üstün olduğu vurgulanmıştır (115).

Nemlendiriciler: Nemlendiriciler derinin hidrasyonunun korunmasında, travmatik bölgelerde yeni lezyon oluşumunun engellenmesinde, derinin bariyer fonksiyonunun devamında etkilidirler (116).

Katran: Tam etki mekanizması bilinmese de aril hidrokarbon reseptörleri üzerinden keratinosit matürasyonunun uyarılmasını ve derinin UV dalgalara hassasiyetinin artmasını sağlayarak etki gösterdiği düşünülmektedir (117). Eski tedavi yöntemlerinden biri olarak olan katran, UVB tedavisi ile kombine edilerek kullanılmış ve tedavide başarılı sonuçlar alınmıştır. Katranlı ilaçların kötü kokusu, kıyafetleri boyaması, katranın kanserle ilişkilendirilmesi tedavide kullanımını kısıtlayıcı etmenlerdendir (118).

Tazaroten: RAR reseptörlerine bağlanarak keratinosit diferansiyasyonunu sağlar ve inflamatuvar yollar üzerinde düzenleyici etki gösterir (119). Çalışmalarda etkili bulunsa da ciddi iritasyon ve kaşıntı yan etkilerinin olması kullanımını sınırlandırmaktadır (120).

Kalsinörin İnhibitörleri: IL-2 sitokini başta olmak üzere IL-3, IL-4, IL-8, TNF- α gibi birçok sitokini üretim aşamasında baskılar. Bunu T hücrelerinde nükleer transkripsiyon faktörlerinin fosfat bağının koparılmasını engelleyerek gerçekleştirir (121). Yapılan çalışmalarda pimekrolimus ve takrolimus kremleri orta-şiddetli psoriasiste etkin bulunsa da bazı çalışmalar takrolimus kremin psoriasisteki etkinliğinin yeterli olmadığını göstermektedir (122). Genellikle katlantı bölgelerini ve yüzü tutan psoriasiste iyi tolere edilen bir tedavi alternatifidir. Takrolimus ve pimekrolimus kullanımı ile lenfoma ve cilt kanseri gelişimi arasında bağlantıyı gösteren vaka raporları olsa da sonraki yapılan çalışmalar bu durumu desteklememiştir (123).

Antralin: Antralinin oksidasyonu sonucu oluşan radikaller, psoriasiste inflamatuvar yollarda regülasyon ve hızlı hücre döngüsü yanıtının baskılanmasında rol oynar (124). Topikal antralin kullanımının etkisi, TKS ve D vitamini analoglarına göre daha düşük bulunmuştur (125). İrritasyon ve pigmentasyon antralinin kullanımını kısıtlayan durumlardır (126).

2.1.8.2. Fototerapi

UV tedavi seçenekleri; dar bant ultraviyole B (dbUVB), geniş bant UVB, banyo veya oral psoralen ultraviyole A (PUVA)'dır. UVB ışın dalgaları keratinosit, melanosit ve Langerhans hücreleri tarafından absorbe edilerek fotokimyasal reaksiyon oluşur. Nükleer DNA'ya UV ışınları dalgaları gelmesi sonucu pirimidin dimerleri oluşur. Sonuçta apoptotik yollar aktive olarak immün yanıt başlar (127). PUVA tedavilerinde ise psoralenlerin foto duyarlandırıcı özelliği UV dalgaları ile kombine edilmiştir. PUVA tedavilerinde UVB tedavilerine benzer şekilde keratinosit, Langerhans hücreleri ve DH'ler UV ışınlarını absorbe eder ve psoralenle duyarlanmış olan deride fotokimyasal reaksiyonlar gerçekleşir. Bu fotokimyasal reaksiyonlar sonucu DNA sentezi sekteye uğrar ve T hücreler baskılanır. IL-2 ve benzeri inflamatuvar sitokinler azalırken, IL-10 ve benzeri antiinflamatuvar sitokinlerin üretimi indüklenir (128).

2.1.8.3. Konvansiyonel Tedaviler

Metotreksat: Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder ve dolaylı olarak DNA sentezini baskılar. Aktif hepatit, pansitopeni, gebelik, enfeksiyon, böbrek yetmezliğinde ve akut peptik ülserde kontrendikedir. Plak psoriasiste ilk basamak tedavi seçeneği olmasının yanı sıra generalize ve lokalize püstüler psoriasiste de etkin tedavi seçeneklerindendir. Oral veya subkutan tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Yan etki riskini azaltmak için tedaviye ek olarak folik asit takviyesi önerilmektedir (129).

Asitretin: İkinci jenerasyon retinoid türevi olup psoriasiste immünsüpresif olmayan bir tedavi seçeneğidir. Sadece psoriasis değil iktiyozis ve diğer keratinizasyon bozukluklarında da kullanılmaktadır (130). Uzun süreli teratojenik yan etkisinden dolayı bir dönem Avrupa'da piyasadan toplatılsa da sonrasında belirli şartlar altında

tekrar kullanımına izin verilmiştir. Gebe olmayan ve en az 3 yıl gebelik planı olmayan kadınlarda kullanımı uygundur (131). Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, lipit yüksekliği, keilit, saç dökülmesi, kuruluk ve pullanma gibi yan etkilere sahiptir. Eritrodermik ve püstüler psoriasisde tek başına yeterli olan bu tedavi seçeneği plak tipi psoriasisde de metotreksata alternatif olarak yerini korumaktadır (132).

Siklosporin: Tolypocladium inflatum isimli toprak mantarından elde edilen ve güçlü immünsüpresif etkilere sahip olan bir ilaçtır. İmmünsüpresif özelliklerinden ötürü önce organ nakillerinde kullanılmış, sonraları psoriasisde etkinliği fark edilmiştir. Püstüler, eritrodermik ve plak psoriasisde kullanımı mevcutken aynı zamanda hızlı etkinliği ile de ön plana çıkmaktadır. En sık yan etkileri böbrek fonksiyonlarında bozulma, tansiyon yüksekliği, hirsutizm ve elektrolit imbalansıdır (133).

Fumarat: Kuzey Avrupa’da sık kullanılan psoriasis seçeneklerinden olan fumarat randomize kontrollü çalışmalarda etkili bulunsa da yapılan çalışmaların çoğunun kanıt düzeyi düşük bulunmuştur (134). İlacın yan etkilerinden biri olan lökopeni oluştuktan sonra tedaviye devam edilirse progresif multifokal lökoensefalopati (PML) ortaya çıkabilir (135).

2.1.8.4. Biyolojik Tedaviler

Orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde sistemik konvansiyonel tedavilere dirençli ve bu tedavilerin kontrendike olduğu hastalarda biyolojik tedaviler endikedir. Tedavi öncesinde akut ve kronik enfeksiyonlar, tüberküloz öyküsü, malignite öyküsü, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, demyelinizan hastalıklar ve psikiyatrik hastalıklar sorgulanmalıdır. Kadın hastalarda gebelik durumu sorgulanmalı, şüphelenildiği takdirde β -hCG testi ile doğrulama yapılmalıdır. Tüberküloz açısından araştırma için klinik muayene, akciğer grafisi, tüberkülin deri testi, interferon gama salınım testi kullanılmaktadır (136).

Adalimumab: TNF- α bağlayan insan kaynaklı monoklonal IgG1 antikorudur. Öncelikli olarak romatoid artrit ve PsA için onay almış olup sonrasında psoriasisde etkinliği fark edilince psoriasis için de endikasyona girmiştir. TNF- α hedefleyen diğer ilaçlarda olduğu gibi tüberküloz riski diğer biyolojik ajanlara göre daha yüksektir. Sınıf 3 ve 4 konjestif kalp yetmezliğinde semptomların kötüleşmesine sebep olduğu için

kullanımından kaçınılmalıdır. TNF- α demyelinizan hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı için hastalık alevlenmesine sebep olmamak için bu grup hastalık öyküsü olanlarda tedavide TNF- α hedefleyen ilaçlar kullanılmamalıdır (137).

Etanersept: TNF- α bağlayan insan dimerik füzyon proteinidir. Yan etki profili ve kontrendikasyonları diğer TNF- α hedefleyen ilaçlar ile benzerdir (137). Standart kullanımına ek olarak dört ile on yedi yaş arası için de Amerika İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından onay almıştır (138).

İnfliximab: TNF- α bağlayan fare/insan şimerik monoklonal IgG1 antikorudur. Yan etki profili ve kontrendikasyonları diğer TNF- α hedefleyen ilaçlar ile benzerdir. Gebelikte ilk trimesterde transplasental geçmediği bilinirken son dönemde kullanılması durumunda ise fetüse geçerek uzun süreli immünsüpresyon yarattığı ve yenidoğanda canlı aşılarla bağlı mortalite gelişebileceği unutulmamalıdır (139).

Sertolizumab pegol: TNF- α bağlayan insan monoklonal antikorunun antijen bağlama noktasının iki polietilen glikol zinciri ile birleştirilmiş halidir. Plasental geçişi minimal olduğu için gebe psoriasis vakalarında tercih sebebidir. İlaç prospektusunda emzirme döneminde önerilmemesine rağmen retrospektif çalışmalarda ilaç güvenilir bulunmuştur (140).

Ustekinumab: IL-12 ve IL-23 ortak p40 bölgesini bağlayan insan monoklonal antikorudur. Ustekinumab aynı zamanda Crohn hastalığında da onay almıştır. Crohn hastalığı ve psoriasis birlikteliğinde öncelikli olarak tercih edilir. Bunun dışında latent tüberküloz, konjestif kalp yetmezliği ve multiple skleroz gibi hastalıkların eşlik ettiği durumlarda kullanımı güvenli bulunmuştur (141).

Guselkumab: IL-23 p19 bölgesini hedefleyen IgG1 tipi insan monoklonal antikorudur. Yapılan çalışmalarda ustekinumaba kıyasla PASI 90 ve PASI 100 değerlerine daha sık ulaşılmış olup etkinlik daha uzun süre korunmuştur (142).

Risankizumab: IL-23 p19 bölgesini hedefleyen IgG1 tipi insan monoklonal antikorudur. Guselkumaba benzer şekilde yüksek etkinlik ve düşük yan etki profili izlenmiştir (143).

Sekukinumab: IL-17A bölgesini hedefleyen IgG1 tipi insan monoklonal antikorudur. Crohn hastalarında sekukinumab kullanılmasına sekonder sık hastalık alevlenmesi

izlenmiştir. Bunun sebebinin bağırsakta koruyucu özelliklere sahip IL-17 sitokinleri olduğu düşünülmektedir (144).

İksekizumab: IL-17A bölgesini hedefleyen insan IgG4 tipi monoklonal antikorudur. Sekukinumaba kıyasla 50-100 kat daha fazla oranda IL-17 afinitesi göstermektedir (145). Sekukinumaba benzer şekilde inflamatuvar bağırsak hastalıklarında kullanımı tartışmalı olup daha net kanıtlar elde edilene kadar kullanılmaması önerilmektedir (146).

2.1.9. Fare Psoriasis Modelleri

Sitokin ile uyarım: IL-21 enjeksiyonu ile farelerde CD 4 (+) T lenfositlerin dermal birikimi sağlanmış olup epidermal kalınlaşma, parakeratoz ve inflamatuvar yanıt izlenmiştir (147).

TLR-7 ile uyarım: İmikumod ile TLR-7 uyarımı yoluyla psoriasis modeli oluşmaktadır. Bu modelde Balb/c türü farelerin sırt derisine imikumod krem 62,5 mg dozunda kullanıldığında 5-7 günde model oluşmuştur. Modelde inflamatuvar hücrelerin IL-17A, IL-17F ve IL-23 gibi sitokinlerinin ekspresyonlarının arttığı tespit edilmiştir. Erken dönemde nötrofiller ve monositik hücreler baskınken, geç dönemde makrofajlar ve Langerhans hücreleri de inflamasyona katılmıştır (148,149)

Spontan mutasyonlar: Farelerde psoriasis fenotipine yol açan yüz adet mutasyon tariflenmiştir. Bu mutasyonlardan sık olanları Asebia (Scd1ab/Scd1ab), pulsu deri (Tct7fsn/Tct7fsn) ve kronik proliferatif hastalık (Sharpincpdm/Sharpincpdm) mutasyonlarıdır. Asebia mutasyonu 1965 yılında tarif edilmiş olup sebace gland eksikliğine ek olarak epidermal ve dermal kalınlaşma, dermal infiltrasyonu içerir. Asebia mutasyonlu fareler antiproliferatif ilaçların etkilerini değerlendirmek için kullanılır (150).

Genetiği değiştirilmiş hayvanlar: Psoriasis ile ilgili yaklaşık 13 adet gen lokusu bildirilmiştir. Bu lokuslardan biri olan K5 promotörü kontrolündeki genleri eksprese eden modeller psoriasiform değişikliklere yol açmıştır. Bunun sonucunda hiperkeratoz, parakeratoz, T hücre infiltrasyonu ve nötrofilik birikimler izlenmiştir. Bu duruma benzer şekilde keratin 14, keratin 10, involucrin gibi promotör kontrolündeki

genleri eksprese eden transgenik hayvanlar araştırmalar için kullanılan psoriasis modelini oluşturmaktadır (151).

Ksenotransplantasyon modelleri: Psoriasisli hastanın deri veya bağışıklık hücresinin, immün sistemi yetersiz farelere transfer edilmesiyle oluşur. Başlıca üç fare türü kullanılır. Bunlar atimik çıplak fareler, AGR 129 fareler ve kombine bağışıklık sistemi yetersiz fareler (SCID)'dir. Atimik çıplak farelerde direkt deri transplantasyonu yeterliyken, SCID farelerde aktive T lenfositlerin de transferi gerekmektedir. AGR 129 farelerde ise psoriasisli hastaların lezyonel olmayan derileri hayvanlara transfer edilmesine rağmen hayvanlarda psoriatik değişikliklerin başladığı izlenmiştir. Bu durum inhibitör T lenfositlerin psoriasis patogeneziindeki önemini kanıtlamıştır (152).

2.2. 4'4 Diamino difenil sülfon (Dapson)

2.2.1. Tarihçesi

Dapson ismiyle bilinen 4'4 diamino difenil sülfon molekülü 1908 senesinde sentezlenmiştir (153). 1930'lu yıllara kadar anti-bakteriyel etkileri araştırılmayan dapson ilacının, sonralarda sülfon bileşiklerinin çeşitli bakteriyel enfeksiyonlara karşı etkinliği gösterilmeye başlayınca popülaritesi tekrardan artmıştır (154). Bu sebeple öncelikle deneysel bakteriyel enfeksiyon modellerinde denenmiş fakat toksisitesi sebebiyle insanlar için zararlı olduğu ve kullanıma elverişsiz olduğu kabul edilmiştir (155). Günümüzde bu durumun dapsonun yüksek doz verilmesi sonucu gelişen toksisiteye bağlı oluştuğu düşünölmektedir. Bu olumsuz sonuca rağmen devam eden araştırmalar sonucu o dönemde ciddi bir halk sağlığı sorunu olan leprada dapsonun başarı elde etmesiyle birlikte ibre tersine dönmüştür (156). 1950'li yıllara gelindiğinde ise o dönemde bulaşıcı bir enfeksiyon olduğu düşünölen dermatitis herpetiformis hastalığı üzerinde deneneni dapson başarılı sonuçlar vermiştir. Dermatitis herpetiformis hastalığının enfeksiyöz bir hastalık olmadığı öğrenilince dapson ilacının antiinflamatuvar etkileri olduğu gündeme gelmiştir. Günümüzde genişleyen antibiyotik seğeneklerinin yanında geri planda kalan dapson daha çok inflamatuvar, büllöz ve otoimmün hastalıkların tedavisinde öne çıkmıştır (157).

2.2.2. Farmakolojisi

Gastrointestinal sistemden tama yakın olarak emilen dapson, plazmadaki pik konsantrasyonuna 2-8 saat içinde ulaşır. Eliminasyon yarı ömrü, yaklaşık olarak 20-30 saattir. Dapson ilacının yaklaşık olarak %70'i plazma proteinlerine bağlı olarak taşınmaktadır (158). Böbrek ve karaciğer başta olmak üzere deri ve kaslara da sekestre olabildiğinden ilaç tedavisi sonlandırılrsa bile 3 hafta boyunca eser miktarlarda bu organlarda tespit edilebilmektedir. Total vücut sıvısı aracılığıyla dağılan ilacın metabolizması hepatik olarak N-asetilasyon veya N-hidroksilasyon yoluyla olur. Asetilasyon basamağı genetik olarak kodlanmakta olup hızlı veya yavaş çalışabilmektedir (159). Hidroksilasyon basamağı ise sitokrom p450 tarafından yönetilmekte olup toksik metabolit olarak hidroksilamin oluşmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar hidroksilamin oluşturan sitokrom p450 sisteminin çoğunlukla CYP2E1 olduğunu göstermekle birlikte daha az sıklıkta CYP2C de bu yolağa katkıda bulunur (160). Spesifik olmayan sitokrom p450 inhibitörü simetidin dapsonla birlikte kullanıldığında toksik metabolit olan hidroksilaminin oluşumu engellenmekle birlikte methemoglobin düzeyi de %61 azalmıştır. Bu durum ilacın önemli yan etkilerinin birinin tedaviyle engellenebileceğini göstermektedir (161).

2.2.3. Etki mekanizması

Dapson ilacının antibakteriyel ve antiparaziter etkisi sülfonamid türevi ilaçlara benzemektedir. Para-amino-benzoik asit (PABA) ile rekabet yoluyla yarışan dapson, dihidrofolik asit sentezini inhibe ederek antimikrobiyal etkisini gösterir (162).

Dapson, antiinflamatuvar etkisini çoğunlukla polimorfonükleer lökositler üzerinden göstermekle birlikte günümüzde bu mekanizma hala tam olarak netliğe kavuşmamıştır. Nötrofiller inflamatuvar yanıtta miyeloperoksidaz aracılığıyla hidrojen peroksiti toksik ve oksidan bir madde olan hipokloröz asite çevirir. Bu yolağa solunum patlaması da denir. Dapson bu yolda miyeloperoksidazı inhibe ederek hipokloröz asit oluşumunu engeller. Böylelikle inflamasyon sınırlanmış olur (163).

Dapson, nötrofilik lizozomal enzimlerin inhibisyonu yoluyla da inflamasyona engel olmaktadır. Barranco tarafından hazırlanan tavşan hipervitamins A modelinde

tedaviye dapson eklenmesi sonucu kırkırdak kaybının önleendiği bildirildi. Bu durum lizozomal enzimlerin inhibisyonu ile açıklandı (164).

Dapson antiinflamatuvar etkilerini ayrıca nötrofillerin adezyon, kemotaksi ve integrasyonunda azalmaya yol açarak göstermektedir. Nötrofil adezyonunu gösteren bir araştırma modelinde ortama dapson eklenmesi sonrasında doza bağımlı olarak nötrofil adezyonunda ve integrasyonunda azalma saptandı (165). Sonrasında yapılan araştırmalar dapsonun nötrofilik kemoatraktan maddelerin sinyal iletim basamağında da inhibisyon yaptığını göstermiştir. Bu kemoatraktan moleküllerden biri olan IL-8 nötrofil aracılı inflamasyonu sınırlandırarak lenfosit ve monosit fonksiyonlarını da regüle eder (166,167).

Dapson antiinflamatuvar etkilerini ayrıca araşidonik asidin lökotrienlere dönüşümünü engelleyerek gerçekleştirir. Lökotrienlerin oluşumunu lipoksijenaz enzim sistemini inhibe ederek gerçekleştirir (168).

Abe ve ark. yaptıkları lipopolisakkaritler ile uyarılan in vitro hücre kültüründe artan TNF- α , IL-8, IL-6, IL-1 β gibi sitokinlerin ortama dapson eklenmesi sonrası ekspresyonlarının belirgin oranda azaldığını gösterdi. Bu durum dapsonun antiinflamatuvar etkilerini kanıtladı (169).

Eozinofilik peroksidazın aktivasyonunu da engelleyen dapson bu yolla histamin oluşumunu da engeller (170). Son olarak dapsonun komplemanın in vitro aktivasyonunu engellediği bildirilse de bu durum in vivo ortamda gösterilememiştir (171).

2.2.4. Yan etkileri

Sistemik olarak kullanıldığında anemi, methemoglobinemi ve hemoliz gibi ciddi yan etkilere sahiptir. Standart dozlarda insanlara verildiğinde (100 mg/gün) klinik olarak anlamı olmayan (%15) methemoglobinemi ile sonuçlanır. Bu hematolojik yan etkilere ilacın kendisinin değil hidroksilamin isimli metabolitinin yol açtığı düşünülmektedir. Hidroksilamin metaboliti beş oksihemoglobini okside ederek methemoglobine çevirir. Bu durum nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) methemoglobin redüktaz veya glutatyon tarafından tersine çevirilir. Boşta kalan glutatyon kalmayınca döngü durur. Dapson alan tüm hastalarda belirgin düzeyde methemoglobin açığa çıksa da tedaviye devam edildikçe adaptif olarak NADPH methemoglobin redüktaz düzeyi

artacağı için bu etki daha az hissedilir. %20'nin altı methemoglobin düzeyleri asemptomatik olmakla birlikte, %30 düzeylerinde bulantı, taşikardi ve dispne ortaya çıkar. %55 üzeri düzeylerde stupor ve bilinçte bozulmalar başlarken %70 üzerinde ise ölümle sonuçlanır (172).

Dapson ayrıca idiyosenkratik olarak agranülositoz ve ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açar. Bu reaksiyonlar oldukça nadir olmakla birlikte ilaç aşırı duyarlılık sendromuna bağlı iç organ tutulumu, morbidite ve mortalite sonuçlanabilir (173,174). Daha nadir olarak da Steven Johnson ve Toksik Epidermal Nekroliz tablolarına yol açabilir (175).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Fare Psoriasis Modeli

Çalışmaya başlamadan önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (26.01.2023 tarih 2023/03 sayılı kararı ile). Çalışmamızda tedavi gruplarını karşılaştırma amacıyla fare psoriasis modeli oluşturuldu. Fareler Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiş olup deney protokolü yine aynı uygulama merkezinde gerçekleştirildi. Deney sürecinde hayvanlar 12 saat aydınlık 12 saat karanlık siklusuna uygun, yeterli havalandırmaya sahip, nispi nem oranı %50-60 arasında olan, oda sıcaklığında (20-22 °C) bireysel fare kafeslerinde barındırıldı.

Çalışmada ortalama 6-8 haftalık ve canlı ağırlıkları 32-33 gram olan 20 dişi, 20 erkek olmak üzere toplam 40 adet Balb/c ırkından fare, deney materyalini oluşturdu. Hayvanlar rastgele olarak her bir grupta 4 erkek 4 dişi olmak üzere 8 hayvandan oluşan 5 eşit gruba ayrıldı.

Topikal uygulama alanı olarak sırt derisi ve kulak arkası seçildi.

Tüm fareler tedavi gruplarındaki topikal ilaçların dozunun ayarlanması için gram cinsinden tartıldı.

Tüm hayvanlara ksilazin hidroklorür (12,5 mg/kg, i.p) ve ketamin hidroklorür (87,5 mg/kg, i.p) anestezisi uygulanarak sırt derisinin 6 cm'lik alanı tıraşlandı. Psoriasis modeli oluşturmak amacıyla imikimod %5 krem (Aldara) 62,5 mg dozunda kullanıldı. İlgili literatürde bu doz ve konsantrasyonun 5-7 gün içinde psoriasis oluşturduğu belirtilmesine rağmen, spontan iyileşmeyi önlemek için 14 gün boyunca her gün ilacın uygulanmasına devam edildi (148).

3.2. Tedavi Grupları

Birinci gruba sadece 62,5 mg dozda topikal imikimod %5 (Aldara %5 krem) uygulandı.

Tedavi edici etken madde uyguladığımız üç gruba ise; 14 günlük imikimod %5 lik krem uygulamasına ilave olarak 7. günden itibaren; ikinci gruba 4'4 diamino difenil sülfon %5 jel (Acnewell %5 jel) 62,5 mg/kg, üçüncü gruba 4'4 diamino difenil sülfon

%5 jel (Acnewell %5 jel) 125 mg/kg ve dördüncü gruba ise betametazon valerat %0,1 merhem (Betnovate %0,1 merhem) 50 mg dozda topikal uygulandı.

Tedavi gruplarında kullanılan ilaçlar, imikimodun emilim süresi nedeniyle 6 saatlik aradan sonra uygulandı.

Son gruba ise dapson etken maddesi içeren Acnewell jelde çözücü olarak kullanılan dietilen glikol monoetil eter (Merck) topikal olarak uygulandı.

Grup 1: 14 gün boyunca 62,5 mg %5 imikimod krem (Aldara %5 krem) uygulanan grup

Grup 2: 14 gün boyunca 62,5 mg %5 imikimod krem (Aldara %5 krem) uygulanan ve 7. günden itibaren imikimoda ek olarak 62,5 mg/kg dozda 4'4 diamino difenil sülfon jel (Acnewell %5 jel) uygulanan grup

Grup 3: 14 gün boyunca 62,5 mg %5 imikimod krem (Aldara %5 krem) uygulanan ve 7. günden itibaren imikimoda ek olarak 125 mg/kg dozda 4'4 diaminodifenil sülfon jel (Acnewell %5 jel) uygulanan grup

Grup 4: 14 gün boyunca 62,5 mg %5 imikimod krem (Aldara %5 krem) uygulanan ve 7. günden itibaren imikimoda ek olarak 50 mg %0,1 betametazon valerat merhem (Betnovate %0,1 merhem) uygulanan grup

Grup 5: 14 gün boyunca dapson etken maddesi içeren Acnewell jelde çözücüsü olarak kullanılan dietilen glikol monoetil eter (Merck) uygulanan grup

Deney sonunda 14. günde farelere anestezi altında ötanazi işlemi yapılarak sırt derilerinden bistüri yardımıyla dört deri örneği alındı. Örneklerden bir tanesi %10 formaldehit içinde histopatolojik inceleme için, diğer üçü -80°C'de dondurularak ELISA yöntemi ile sitokin ölçümü için ayrıldı.

3.3. Deri Kalınlığı Ölçümü

Çalışmada kullanılan 40 adet Balb/c fare kulak derisi kalınlıkları Mitutoya model Çağ marka dijital kumpas kullanılarak deneyin başlangıç günü ve on dördüncü gününde mm einsinden ölçüldü.

3.4. Klinik İnflamatuvar Şiddetin Ölçümü

Fare psoriasis modelinde psoriasisin klinik şiddetini ölçen modifiye PASI ölçeği kullanılmaktadır. Modifiye PASI’da, klasik PASI’dan farklı olarak yüzey alanı değerlendirilmeksizin eritem, kalınlık ve skuam şiddetine göre puanlama yapılmaktadır. Ölçekte 0 puan bulgu yok, 1 puan hafif bulgular, 2 puan orta şiddette bulgular, 3 puan şiddetli bulgular, 4 puan çok şiddetli bulgular olarak değerlendirilmektedir. Her kategoride toplanan puanlar (eritem puanı+kalınlık puanı+skuam puanı) psoriasis hastalığının şiddetinin ve klinik inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Başlangıç PASI skorları 0 olarak değerlendirilen hayvanların 7. ve 14. günler tekrardan klinik değerlendirilmeleri modifiye PASI ölçeğiyle yapıldı (176.).

3.5. Histopatolojik İnceleme

Tüm deney gruplarındaki fareler, deney sonunda 14. günde intraperitoneal ksilazin 10 mg/kg dozda ve ketamin 100 mg/kg karışımı ile anestezide alındıktan sonra dekapitasyon metodu ile farelerin ötenazileri yapıldı. Ardından, farelerden önceden belirlenen alandan deri örnekleri alınarak, %10’luk formaldehit solüsyonunda 36 saat süreyle fikse edildi. Fiksasyon sonrası örnekler akan su altında 12 saat süreyle yıkandı. Rutin doku takip prosedürü ile sırasıyla; %50, %70, %,96, absöüt alkollerden, ksilen-parafin karışımlarından geçirildikten sonra parafine gömölüp, bloklandı. Her bloktan 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak bu kesitlere Hematoksilen&Eozin ile boyama yapıldı. Kesitler boyama sonrası Nikon Digital Sight DS-5M-L1 kamera ataçmanlı Nikon Eclipse E600W ışıklık mikroskobunda incelendi.

Deriden alınan örnekler Aydın ve ark. tarafından geliştirilen histopatolojik şiddet indeksi kullanılarak skorlanmıştır (177). Değerlendirme yapılırken altı kriter göz önünde bulundurulmuş olup her bir kritere bulgunun şiddetine göre 0 ile 3 arasında puan verilmiştir. Elde edilen puanlar, değerlendirme yapılan kriterin histopatolojik önemine göre belirlenen histopatolojik aktivite çarpanı ile çarpılmış olup sonuçlar toplanmıştır. Böylece total histopatolojik skor ortaya çıkmıştır (Tablo 1). Histopatolojik skorlamaya ek olarak aynı materyallerde epidermis kalınlıkları da kantitatif olarak ölçülerek elde edilen sonuçlar gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Tablo 1. Histopatolojik değerlendirme kriterleri ve önem katsayıları.

Kriter	Puan X Katsayı	Skor
1.Hiperkeratoz, parakeratoz	(0-3) X 1	
2.Retelerde uzama ve alt bölgelerde genişleme	(0-3) X 2	
3.Suprapapiller epidermiste incelleme	(0-3) X 1	
4.Granüler tabaka değişiklikleri	(0-3) X 2	
5.Munro mikroapseleri ve Kogoj'un püstülleri	(0-3) X 3	
6.Dermal papillalarda dilate, kıvrımlı damarlar ve dermal infiltrasyon	(0-3) X 2	
TOPLAM SKOR		

3.6. ELISA Yöntemi ile Sitokin Düzeyi Ölçümü

ELISA için alınan ve öncesinde -80°C'de dondurulan doku örnekleri, homojenizasyondan önce, örneklerdeki fazla kanı gidermek ve tartabilmek için, buzlu-soğuk fosfat tamponlu tuz çözeltisinde (PBS) yıkandı. Doku örnekleri buz üzerinde, cam homojenleştirici ile ince dilim haline getirilerek fosfat tamponlu tuz çözelti (PBS) ile homojenize edildi. Homojenatlar, sonrasında süpernatant elde etmek için 4°C'de dakikada 12.000 devir sayısında (RPM) 15 dakika santrifüj edildi. Aynı işlem üç farklı inceleme için tekrarlandı. Elde edilen süpernatant sonrasında ELISA kuyucuklarına 40 mikrolitre miktarında konularak üzerine ilk testte TNF- α antikoru, ikinci testte IL-17A antikoru ve son testte IL-23A antikoru eklendi. Sonrasında numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara streptavidin-HRP solüsyonu eklendi. İyi karıştırıldıktan sonra 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Sonrasında numuneler yıkama tamponu ile 5 kez yıkandıktan sonra her kuyucuğa sırasıyla solüsyon A, solüsyon B ve en sonunda durdurma solüsyonu eklendi. Durdurma solüsyonu eklendikten sonra 10 dakika içerisinde 450 nm ayarlanmış mikropilaka okuyucu ile optik yoğunluk değerleri ölçüldü. Aynı işlemler TNF- α , IL-17A ve IL-23A için üç kez tekrarlandı.

Sitokin düzeyinin protein miktarına göre ölçümü yapılabilmesi için tüm substratlara sodyum hidroksit eklenerek 100°C'de su banyosunda 10 dakika bekletildi. Tüplere sodyum bikarbonat, bakır sülfat pentahidrat ve sodyum potasyum tartarat karışımından

100:1:1 oranında karıştırılıp 1 ml eklendi. Oda ısısında 10 dakika bekletildi. Tüplere 0,1 folin reagent eklenerek 550 nm’de absorbanları fotometrik olarak ölçüldü. Doku homojenatlarının total protein konsantrasyonları ölçüldü.

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM Statistics Package for Social Sciences (SPSS version 26.0) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca ve en düşük-en yüksek değerlerle (minimum-maksimum) kullanılarak ifade edildi. Değişkenlerin parametrik koşullara uygunluğu Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirildi.

Bağımlı iki grup arasındaki değişkenlerin analizlerinde; parametrik koşullara uyan değişkenlerde bağımlı gruplar t testi ve parametrik koşullara uymayan değişkenlerde ise Wilcoxon Testi kullanıldı. İkiden fazla bağımsız grup arasındaki değişkenlerin analizinde parametrik koşullara uyan değişkenlerde tek yönlü varyans analizi testi ve posthoc analizler için Tukey-Hsd testi kullanıldı. İkiden fazla bağımsız grup arasındaki değişkenlerin analizinde parametrik koşullara uymayanlarda ise Kruskal Wallis Testi kullanıldı ve değişkenler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunduğunda, farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla gruplar Mann Whitney U Testi ile ikili karşılaştırıldı, anlamlılık düzeyi için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Korelasyonlar için Sperman korelasyon testi kullanıldı. Korelasyon katsayısı $r=0,00-0,24$ ise zayıf, $r=0,25-0,49$ ise orta, $r=0,50-0,74$ ise güçlü, $r=0,75-1,00$ ise çok güçlü korelasyon olarak kabul edildi.

İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 40 adet Balb/c türü fare kullanılmıştır. Gruplar erkek ve dişi cinsiyet eşit olacak şekilde 5 ayrı gruba ayrılmıştır. Deney sonunda kayıp yaşanmamış olup 40 fare 14. güne ulaşmıştır.

Tüm hayvanların ağırlık ortalaması $32,55 \pm 4,34$ g olarak bulunmuştur. Gruplar arasında ağırlık açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Cinsiyetlere göre ağırlıklar karşılaştırıldığında erkek farelerde ağırlık ortalaması $32,80 \pm 4,59$ g, dişi farelerin ağırlık ortalaması ise $32,30 \pm 4,18$ g olarak bulunmuştur. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

4.1. Kulak Kalınlıkları Ölçümü

Tüm hayvanların 0. gün kulak kalınlığı ölçümlerinin ortalaması $0,13 \pm 0,02$ mm, 14.gün kulak kalınlığı ölçümlerinin ortalaması ise $0,15 \pm 0,03$ mm olarak saptanmıştır. Her bir grubun 0. gün ve 14. gün kulak kalınlığı ölçümü ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Her bir grubun 0. gün ve 14. gün kulak kalınlığı ölçümü arasındaki farklar ise Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Deney gruplarında 0. ve 14. günler kulak kalınlığı ölçümlerinin ortalamaları ve 0-14. günler arasındaki değişiminin anlamlılık değeri

Deney Grubu	n	0.gün kulak kalınlığı (mm) (Ort $\pm$ SS)	14. gün kulak kalınlığı (mm) (Ort $\pm$ SS)	P*
Grup 1	8	$0,14 \pm 0,03$	$0,18 \pm 0,02$	<0,001
Grup 2	8	$0,13 \pm 0,03$	$0,17 \pm 0,03$	0,011
Grup 3	8	$0,13 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,01$	<0,001
Grup 4	8	$0,13 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,01$	<0,001
Grup 5	8	$0,12 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,01$	0,011

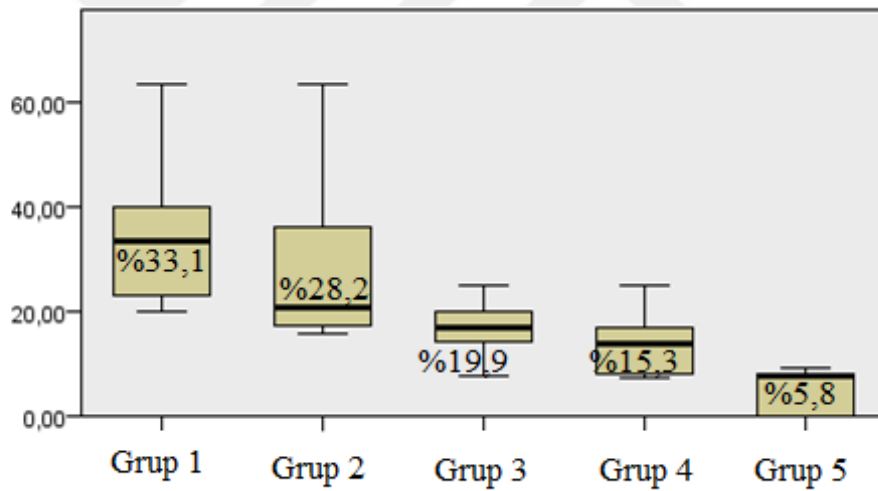
*Bağımlı gruplarda t testi Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma

On dördüncü günde deney gruplarındaki farelerin kulak kalınlıkları ölçümleri birbirleriyle karşılaştırıldığında gruplar arasındaki anlamlı farklar Tablo 3'te gösterilmiştir ($p<0,05$). Kulak kalınlıklarının 0-14. günler arasındaki değişim yüzdesinin ortalamaları Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tablo 3. On dördüncü günde ölçülen kulak kalınlıklarının gruplar arasında ikili karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Grup 1	-	0,515	0,024	0,018	0,001
Grup 2		-	0,515	0,442	0,024
Grup 3			-	1,000	0,515
Grup 4				-	0,591
Grup 5					-

*Mann Whitney U testi



Şekil 1. Gruplarda kulak kalınlıklarının 0-14. günler arasında artış yüzdesinin ortalamaları

4.2. Klinik İnflamatuvar Şiddetin Ölçümü

İlk dört grupta 0 ile 7. günler arasında eritem, skuam ve endürasyon puanlarında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p<0,05$). PASI puanlarında da 0. ile 7. günler arasında ve 0. ile 14. günler arasında tüm gruplarda; 7. ile 14. günler arasında ise ilk grup haricindeki dört grupta anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. ($p<0,05$).

Deney gruplarında 0, 7. ve 14. günler eritem, skuam, endürasyon ve ayrıca PASI değerlerinden elde edilen sonuçlar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Gruplarda eritem, skuam, endürasyon ve PASI skorlarının 0, 7. ve 14. günlere göre ortanca değerleri ve günlere göre değişiminin anlamlılık değeri

			Grupların Ortanca Değerleri			p değeri*		
	Gruplar	n	0.gün	7.gün	14.gün	0-7 gün	7-14 gün	0-14 gün
Eritem	Grup 1	8	0 (0-0)	2,5 (2-4)	2,0 (1-3)	0,011	0,102	0,010
	Grup 2	8	0 (0-0)	2,0 (2-4)	1,0 (1-2)	0,010	0,016	0,007
	Grup 3	8	0 (0-0)	2,0 (1-4)	1,0 (1-2)	0,010	0,024	0,007
	Grup 4	8	0 (0-0)	2,0 (2-3)	1,0 (1-2)	0,008	0,008	0,008
	Grup 5	8	0 (0-0)	0,0 (0-1)	1,0 (0-1)	0,083	0,102	0,008
Skuam	Grup 1	8	0 (0-0)	3,0 (1-3)	3,0 (2-3)	0,010	0,739	0,009
	Grup 2	8	0 (0-0)	2,0 (2-4)	2,0 (2-3)	0,010	0,655	0,009
	Grup 3	8	0 (0-0)	2,5 (1-3)	2,0 (1-3)	0,010	0,257	0,008
	Grup 4	8	0 (0-0)	3,0 (2-4)	2,0 (1-2)	0,010	0,024	0,008
	Grup 5	8	0 (0-0)	0,0 (0-1)	1,0 (0-2)	0,083	0,059	0,011
Endü- rasyon	Grup 1	8	0 (0-0)	2,0 (1-3)	2,0 (2-3)	0,010	0,655	0,008
	Grup 2	8	0 (0-0)	2,0 (1-4)	2,0 (1-2)	0,011	0,034	0,009
	Grup 3	8	0 (0-0)	3,0 (1-4)	1,5 (1-2)	0,011	0,047	0,010
	Grup 4	8	0 (0-0)	2,0 (1-3)	1,0 (1-2)	0,008	0,096	0,009
	Grup 5	8	0 (0-0)	0,0 (0-1)	0,5 (0-2)	0,157	0,046	0,063
PASI	Grup 1	8	0 (0-0)	7,5 (5-9)	7,5 (4-9)	0,011	0,391	0,010
	Grup 2	8	0 (0-0)	7,0 (6-10)	5,0 (4-6)	0,011	0,027	0,010
	Grup 3	8	0 (0-0)	7,0 (6-9)	4,5 (3-6)	0,011	0,017	0,011
	Grup 4	8	0 (0-0)	7,0 (6-8)	4,5 (3-6)	0,010	0,011	0,011
	Grup 5	8	0 (0-0)	1,0 (0-3)	2,5 (1-5)	0,039	0,027	0,011

*Mann Whitney U

PASI skorları deney grupları arasında 7.günde karşılaştırıldığında beşinci grup ile ilk dört grup arasında anlamlı farklar tespit edildi ($p<0,05$). Bulgular Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Yedinci günde hesaplanan PASI skorlarının gruplar arasında ikili karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Grup 1	-	0,957	0,706	0,508	0,001
Grup 2		-	0,956	1,000	0,001
Grup 3			-	0,865	0,001
Grup 4				-	0,001
Grup 5					-

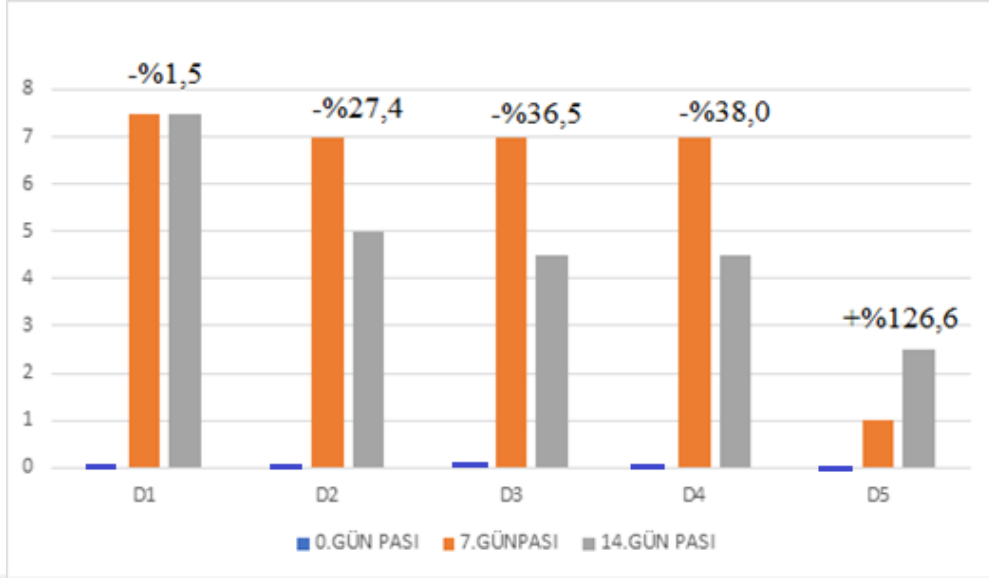
*Mann Whitney U testi

PASI skorları deney grupları arasında 14. günde karşılaştırıldığında beşinci grup ile ilk iki grup arasında ve birinci ile dördüncü grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edildi ($p<0,05$). Bulgular Tablo 6'da gösterilmiştir. PASI skorlarında izlenen değişim ise Şekil 2'de gösterilmiştir.

Tablo 6. On dördüncü günde hesaplanan PASI skorlarının gruplar arasında ikili karşılaştırılması

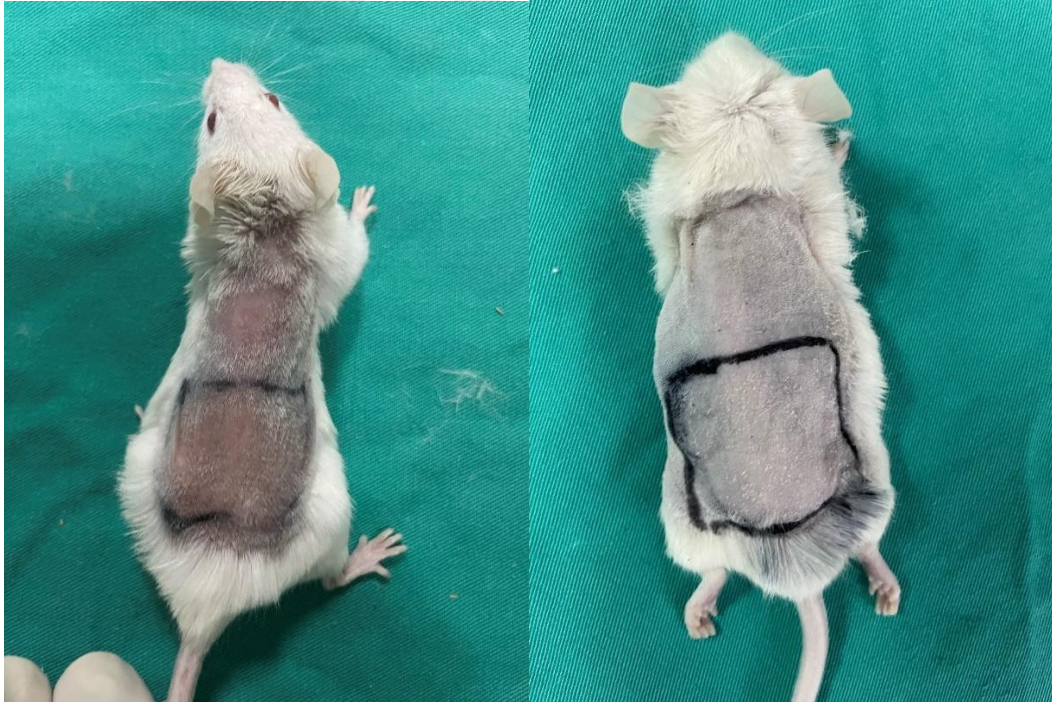
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Grup 1	-	0,223	0,062	0,049	0,001
Grup 2		-	0,782	0,701	0,011
Grup 3			-	1,000	0,080
Grup 4				-	0,138
Grup 5					-

*Tukey HSD testi



Şekil 2. Gruplarda PASI skoru ortanca değerleri ve 7-14. günler arasında değişim yüzdelerinin ortalamaları

Sadece imikimod kremin uygulandığı birinci grupta 7. günden 14.güne doğru ilerledikçe eritem şiddetinin azalması gösterilmiştir (Resim 1).



Resim 1. Grup 1'deki farelerin 7. gün ve 14. gün görünüşleri

Tedavi grubunda (Grup 2, Grup 3, Grup 4) kontrol grubuna göre 14. günde eritem, skuam ve endürasyon kalınlığında görülen klinik iyileşmeler Resim 2’de gösterilmiştir.



Resim 2. Grup 2, Grup 3 ve Grup 4’teki farelerin 14. gün görünüşleri

4.3. Histopatolojik Değerlendirme

Deney gruplarında 14. günde yapılan histopatolojik incelemelerde psoriasisın en şiddetli bulgularına psoriasis modeli oluşturulup tedavi verilmeyen birinci grupta rastlanıldı ve total histopatolojik skor için grup ortalaması $10,88 \pm 3,04$ olarak bulundu. Acnewell jelin taşıyıcısı olan dietilen glikol monoetil eter kullanılan beşinci grupta ise en düşük total histopatolojik skor olan $4,38 \pm 3,04$ saptandı. Diğer her üç tedavi grubunda (Grup 2, Grup 3, Grup 4) total histopatolojik skor ortalamaları sadece imikimod uygulanan gruba göre daha düşük olarak izlendi (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplarda total histopatolojik skorun ortalama değerleri ve gruplar arasındaki farklılığının anlamlılık değeri

Deney Grubu	n	Total Histopatolojik Skor Ort $\pm$ SS	P*
Grup 1	8	$10,88 \pm 3,04$	<0,001
Grup 2	8	$7,88 \pm 2,53$	
Grup 3	8	$7,50 \pm 2,61$	
Grup 4	8	$7,50 \pm 1,60$	
Grup 5	8	$4,38 \pm 3,04$	

*Tek yönlü varyans analizi Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma

Total histopatolojik skor 14. gün gruplar arasında karşılaştırıldığında birinci grubun ortalaması üçüncü, dördüncü ve beşinci grubun ortalamasından; ikinci grubun ortalaması ise sadece beşinci grubun ortalamasından istatistiksel olarak farklı tespit edilmiştir ($p<0,05$). Farklılıklar Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Total histopatolojik skorun gruplar arasında ikili karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Grup 1	-	0,100	0,049	0,049	<0,001
Grup 2		-	0,998	0,998	0,038
Grup 3			-	1,000	0,079
Grup 4				-	0,079
Grup 5					-

*Tukey HSD

Histopatolojik değerlendirme kriterleri teker teker incelendiğinde ise Munro mikroapse/Kogoj püstül puanı dışındaki tüm kriterlerde gruplar arasında anlamlı farklar tespit edilmiştir ($p<0,05$). Grupların ortalamaları ve p değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Gruplarda histopatolojik değerlendirme kriterlerinin ortalanca değerleri ve gruplar arasındaki farklılığının anlamlılık değeri

Değerlendirme Kriteri	Grup	n	Ortanca (min-maks)	P*
Hiperkeratoz/parakeratoz puanı	Grup 1	8	1,0 (0-1)	0,010
	Grup 2	8	1,0 (0-2)	
	Grup 3	8	0,5 (0-2)	
	Grup 4	8	2,0 (1-2)	
	Grup 5	8	0,0 (0-1)	
Retelerde uzama puanı	Grup 1	8	1,0 (1-2)	<0,001
	Grup 2	8	1,0 (1-3)	
	Grup 3	8	1,0 (1-2)	
	Grup 4	8	1,0 (1-1)	
	Grup 5	8	0,0 (0-0)	
Suprapapiller epidermis incelme puanı	Grup 1	8	1,0 (0-3)	0,004
	Grup 2	8	2,0 (0-3)	
	Grup 3	8	1,5 (0-3)	
	Grup 4	8	2,0 (1-3)	
	Grup 5	8	0,0 (0-1)	
Granüler tabakada değişim puanı	Grup 1	8	0,5 (0-2)	0,022
	Grup 2	8	0,0 (0-2)	
	Grup 3	8	0,0 (0-1)	
	Grup 4	8	0,0 (0-1)	
	Grup 5	8	1,0 (1-2)	
Munro mikroapse/Kogoj püstül puanı	Grup 1	8	0,0 (0-1)	0,348
	Grup 2	8	0,0 (0-1)	
	Grup 3	8	0,0 (0-0)	
	Grup 4	8	0,0 (0-0)	
	Grup 5	8	0,0 (0-1)	
Dermal papillada ödem ve dilate damar puanı	Grup 1	8	2,0 (1-3)	0,003
	Grup 2	8	1,0 (0-2)	
	Grup 3	8	1,0 (0-3)	
	Grup 4	8	1,0 (0-1)	
	Grup 5	8	1,0 (0-1)	

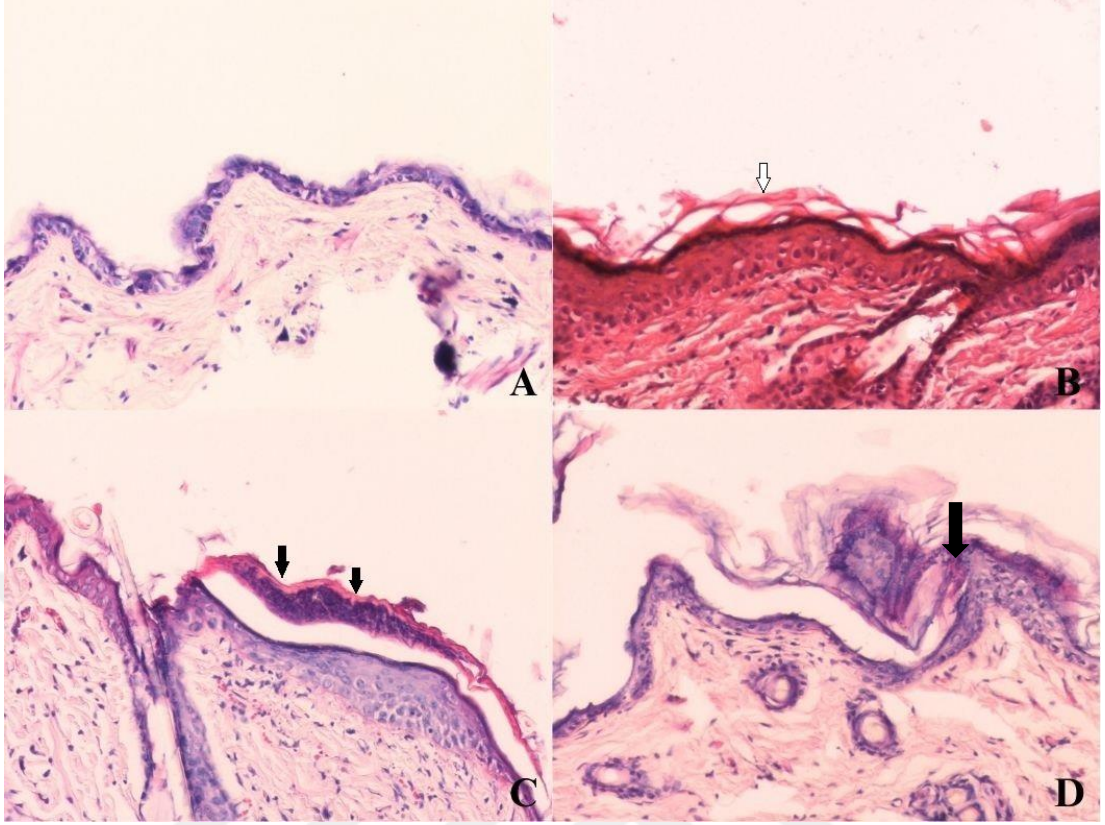
*Kruskal Wallis testi

Hiperkeratoz, parakeratoz bulguları gruplar arasında karşılaştırıldığında en şiddetli bulgular dördüncü grupta izlenirken (ortanca 2); en hafif bulgular beşinci grupta (ortanca 0) karşımıza çıktı (Tablo 9). Gruplar arasında hiperkeratoz, parakeratoz puanı karşılaştırıldığında sadece dördüncü ve beşinci grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,05$). Tablo 10’da bu durum gösterilmiştir. Deney gruplarındaki farelerde izlenen hiperkeratoz ve parakeratoz histopatolojik bulgu örnekleri Resim 3’te gösterilmiştir

Tablo 10. Hiperkeratoz, parakeratoz puanının gruplar arasında ikili karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Grup 1	-	1,000	1,000	0,226	1,000
Grup 2		-	1,000	0,182	1,000
Grup 3			-	0,061	1,000
Grup 4				-	0,006
Grup 5					-

*Mann Whitney U testi



Resim 3. Gruplarda hiperkeratoz ve parakeratoz örnekleri

5. grup 3. hayvanda hiperkeratoz bulgusu şekillenmemiş, skor 0 (A). Birinci grup 1. hayvanda oluşan hiperkeratoz (beyaz ok), skor 1 (B) Grup 2 ikinci hayvanda gözükten parakeratoz (siyah ok) (Skor 2) (C). Grup 4'te 6. Hayvanda oluşan parakeratotik hiperkeratoz (Siyah ok), skor 2 (D). Hematoksilen & Eozin boyama, x20 objektif.

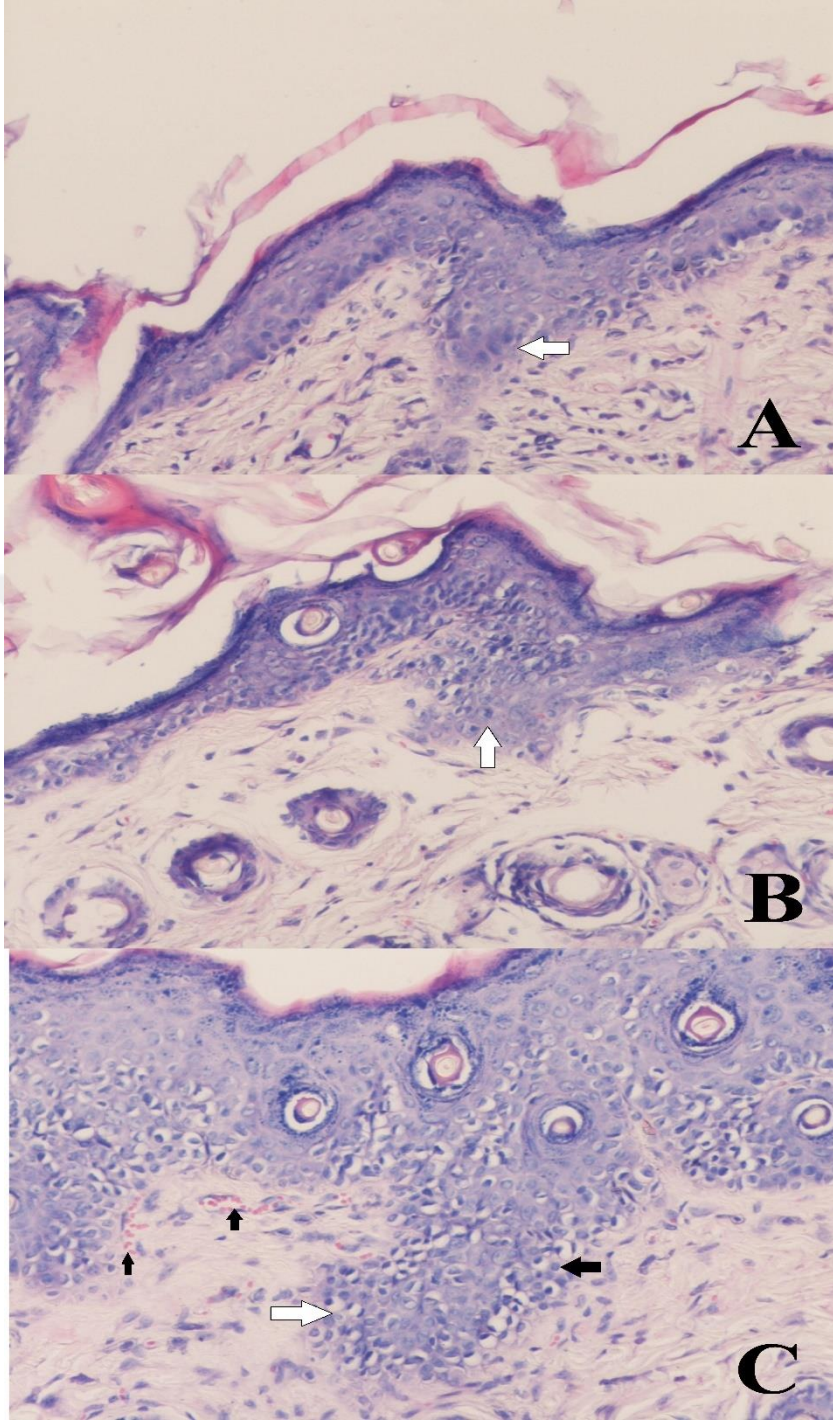
Epidermiste retelerde uzama ve alt bölgelerde genişleme gruplar arasında değerlendirildiğinde ilk dört grubun ortancası 1 olarak tespit edilirken, beşinci grupta grup ortancası 0 olarak bulundu (Tablo 9). Gruplar arasında retelerde uzama puanı karşılaştırıldığında ise ilk dört grup, beşinci gruptan istatistiksel olarak farklı tespit edildi ($p < 0,05$). Tablo 11'de bu durum gösterilmiştir. Deney gruplarındaki farelerde izlenen retelerde uzama ve alt bölgelerde genişleme histopatolojik bulgu örnekleri Resim 4'te gösterilmiştir

Tablo 11. Retelerde uzama ve alt bölgelerde genişleme puanının gruplar arasında ikili karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Grup 1	-	1,000	1,000	1,000	0,001
Grup 2		-	1,000	1,000	<0,001
Grup 3			-	1,000	<0,001
Grup 4				-	0,006
Grup 5					-

*Mann Whitney U testi





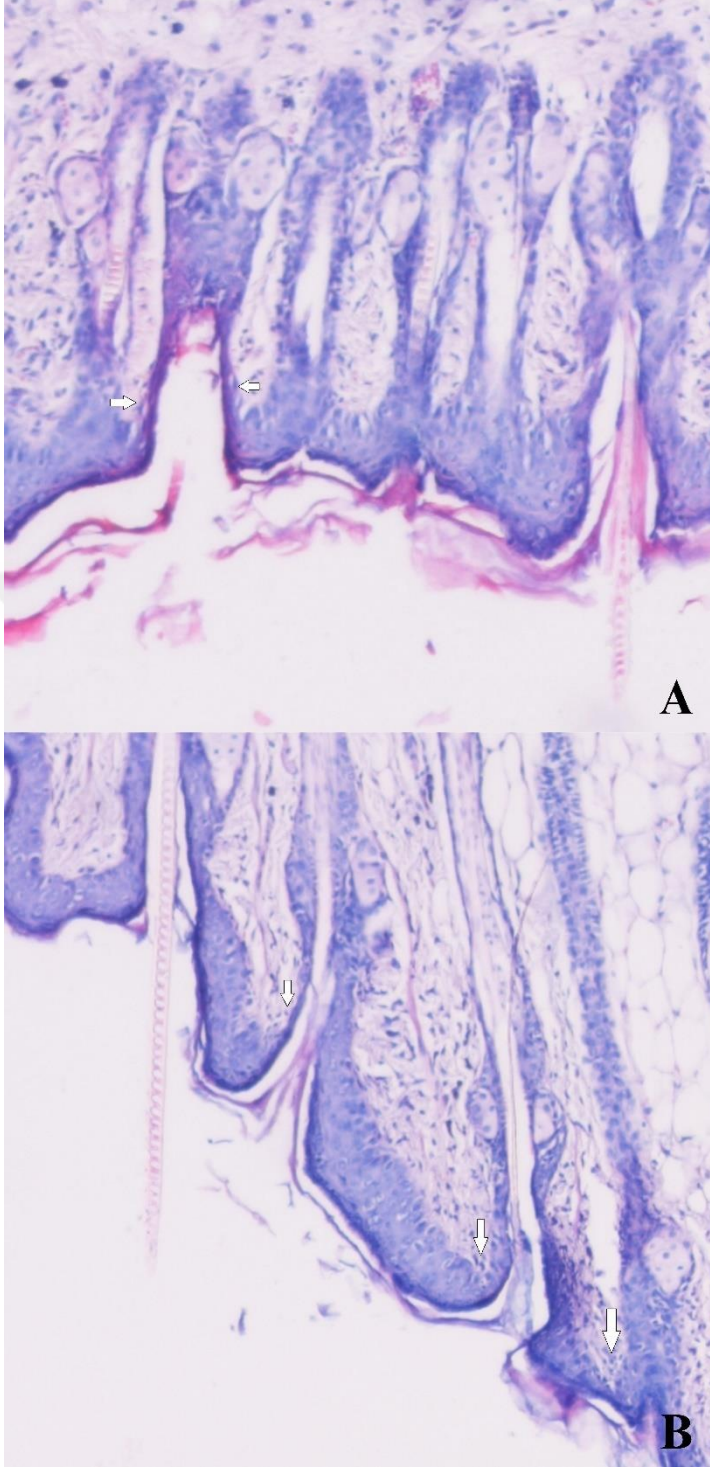
Resim 4. Gruplarda epidermal retelerde uzama ve alt bölgelerde genişleme örnekleri
Üçüncü grup 4. farede retede uzama (beyaz ok), skor 1 (A). Dördüncü Grup 8. farede görülen retede uzama (beyaz ok), skor 2 (B). İkinci grup 2. Farede görülen retede uzama (beyaz ok), skor 3, ek olarak dermisteki dilate kıvrımlı damarlar (siyah ok) (C). Hematoksilen & Eozin boyama, x20 objektif.

Suprapapiller epidermiste inceleme bulgusu, tüm gruplar değerlendirildiğinde en hafif bulgulara beşinci grupta (ortanca 0) rastlanıldı (Tablo 9). Suprapapiller epidermiste inceleme puanları gruplar arasında karşılaştırıldığında ise dördüncü ile beşinci grup arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$). Bulgular Tablo 12’de gösterilmiştir. Deney gruplarındaki farelerde izlenen suprapapiller epidermiste inceleme histopatolojik bulgu örnekleri Resim 5’te gösterilmiştir.

Tablo 12. Suprapapiller epidermiste inceleme puanının gruplar arasında ikili karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Grup 1	-	1,000	1,000	0,942	0,304
Grup 2		-	1,000	1,000	0,160
Grup 3			-	1,000	0,160
Grup 4				-	0,001
Grup 5					-

*Mann Whitney U testi



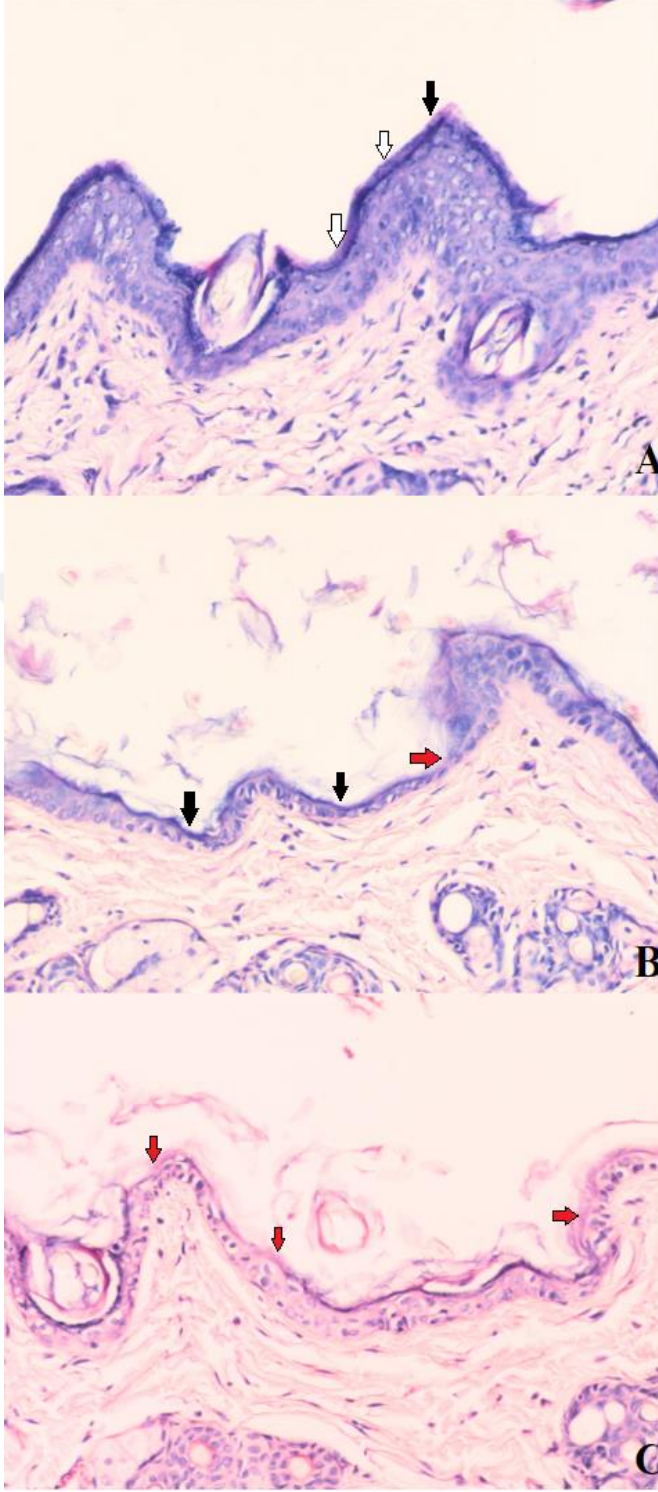
Resim 5. Gruplarda suprapapiller epidermiste incelme örnekleri
Birinci grup 5. Farede (A) ve 4. grup 5. farede suprapapiller epidermiste incelme (beyaz ok), skor 1 (B). Hematoksilen & Eozin boyama, x10 objektif.

Epidermisin granüler tabakasındaki değişiklikleri gruplar arasında değerlendirildiğinde, beşinci grupta en şiddetli bulgular izlenirken (ortanca 1), en hafif bulgulara ise üçüncü ve dördüncü gruplarda (ortanca 0) rastlanıldı (Tablo 9). Epidermis granüler tabaka değişiklikleri gruplar arasında karşılaştırıldığında ise beşinci grup ile üçüncü ve dördüncü gruplar arasında anlamlı farklar tespit edildi ($p<0,05$). Bulgular Tablo 13'te gösterilmiştir. Deney gruplarındaki farelerde izlenen granüler tabaka değişikliklerinin histopatolojik bulgu örnekleri Resim 6'da gösterilmiştir.

Tablo 13. Granüler tabakada değişim puanının gruplar arasında ikili karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Grup 1	-	1,000	1,000	1,000	0,753
Grup 2		-	1,000	1,000	0,262
Grup 3			-	1,000	0,038
Grup 4				-	0,038
Grup 5					-

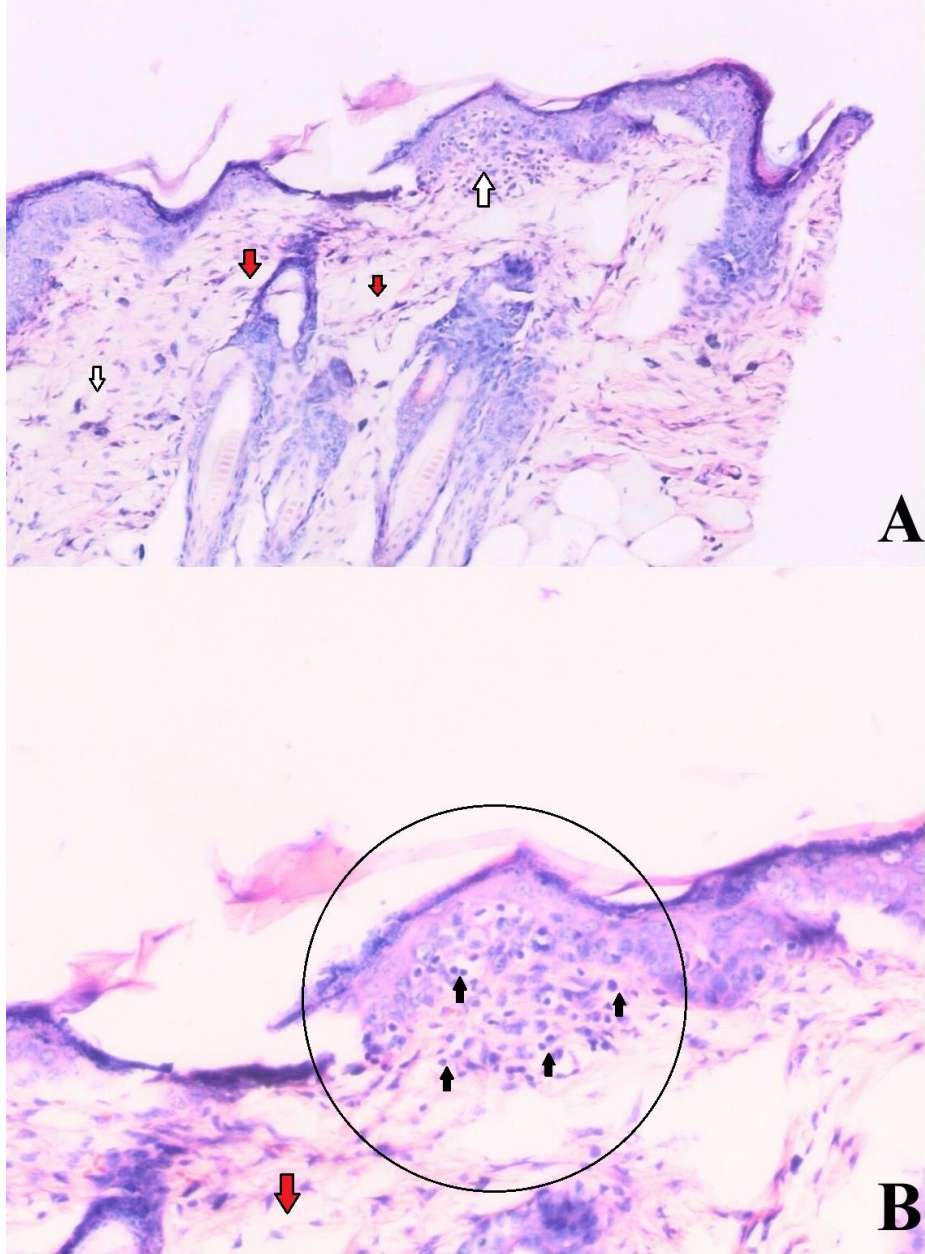
*Mann Whitney U testi



Resim 6. Gruplarda granüler tabakada değişim örnekleri

Birinci grup 8. farede normal granüler tabaka (beyaz oklar), skor 0 (A). İkinci grup 4. farede granüler tabakada incelme (siyah oklar) ve bazı alanlarda granüler tabakanın yok olması (kırmızı ok), skor 1 (B). İkinci grup 8. farede granüler tabakanın ortadan kalktığı alanlar (kırmızı oklar), skor 3 (C). Hematoksilen & Eozin boyama, x20 objektif

Kogoj'un püstülleri ve Munro mikroapseleri deney gruplarında sınırlı sayıda görüldü. Grup 1 ve Grup 2'de iki hayvanda bu yapılara rastlanıldı (Resim 7). Grup 3 ve 4'te bu yapılara rastlanılmadı. Kogoj püstülleri ve Munro mikroapseleri skorları gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Deney gruplarındaki farelerde izlenen Kogoj püstülleri ve Munro mikroapseleri histopatolojik bulgu örnekleri Resim 7'de gösterilmiştir.



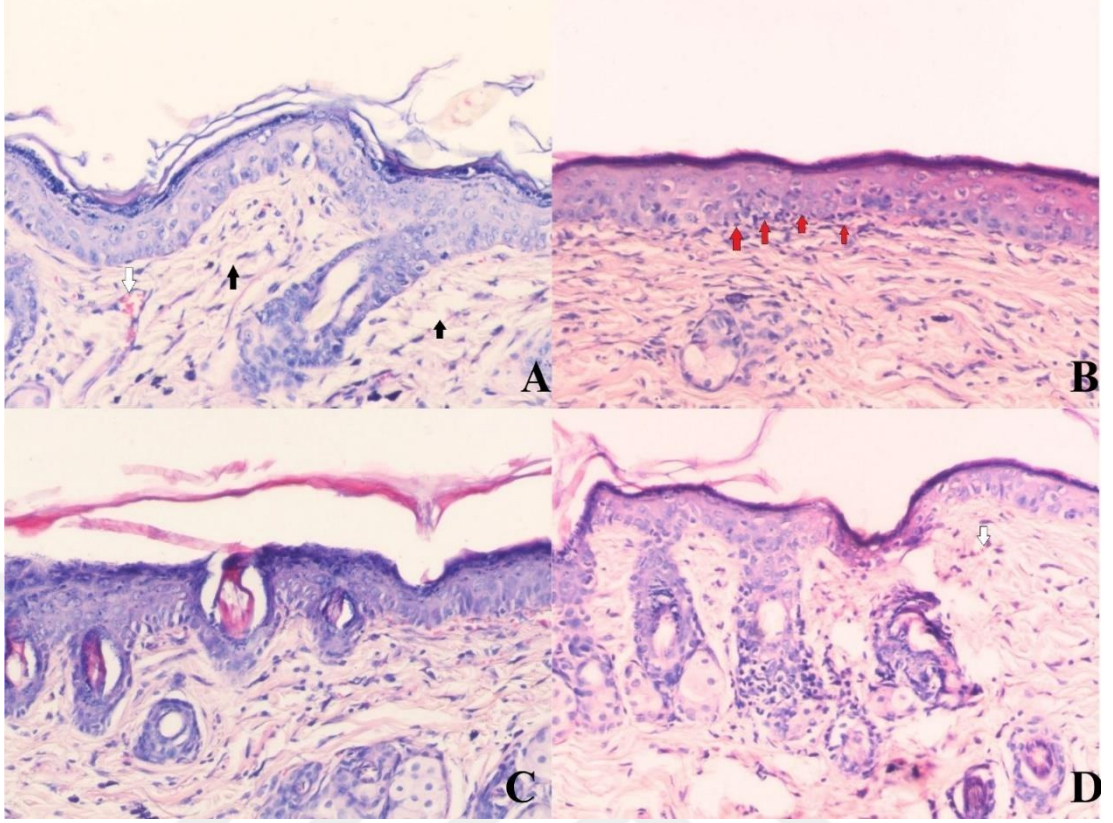
Resim 7. Gruplarda Kogoj püstülü ve Munro mikroapse örnekleri
Birinci grup 8. farede Kogoj püstülü (beyaz ok) ve dermisteki ödeme bağlı hücreler arası boşluktaki artış (kırmızı ok) (A). Daha büyük büyütmede, püstül içerisindeki hücrel infiltrasyonlar (siyah oklar) ve dermisteki ödemin şekillendirdiği boşluklar (kırmızı ok) (B). Hematoksilen & Eozin boyama, x10 ve x20 objektif

Dermal papillalarda dilate, kıvrımlı damarlar ve dermal yangı hücresi infiltrasyonu açısından deney grupları incelendiğinde en şiddetli bulgulara birinci grupta (ortanca 1) rastlanıldı (Tablo 9). Dermal papillalarda dilate, kıvrımlı damarlar ve dermal yangı hücresi infiltrasyonu gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklar birinci grup ile ikinci, üçüncü ve beşinci gruplar arasında tespit edildi ($p<0,05$). Bulgular Tablo 14'te gösterilmiştir. Deney gruplarındaki farelerde izlenen dermal papillada dilate damarlar ve dermal infiltrasyon histopatolojik bulgu örnekleri Resim 8'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Dermal papillada dilate damarlar ve dermal infiltrasyon değişim puanının gruplar arasında ikili karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Grup 1	-	0,019	0,186	0,007	0,007
Grup 2		-	1,000	1,000	1,000
Grup 3			-	1,000	1,000
Grup 4				-	1,000
Grup 5					-

*Mann Whitney U testi



Resim 8. Gruplarda dermal papillalarda dilate, kıvrımlı damarlar ve dermal infiltrasyon örnekleri
 Dermal papillalarda ödem (siyah ok) ve dilate, kıvrımlı damar (beyaz ok) (A, C).
 Dermis-epidermis sınırında lokal mononükleer hücre infiltrasyonu (kırmızı oklar) (B).
 Dermiste bazı alanlarda nadiren rastlanan, kıl foliküllerinin etkilendiği folikülit bulgusu ve dilate damar (beyaz ok) (D). Hematoksilen & Eozin boyama, x20 objektif.

Epidermis kalınlığı ölçümleri incelendiğinde en yüksek değerlere (ortanca 88,50) düşük doz dapson uygulanan ikinci deney grubunda, en düşük değerlere (ortanca 26,50) ise dietilen glikol monoetil eter uygulanan beşinci deney grubunda rastlanılmıştır (Tablo 15). Deney grupları arasında epidermal kalınlık karşılaştırıldığında beşinci grup ile diğer dört grup arasında anlamlı farklar tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bulgular Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 15. Gruplarda epidermis kalınlığının ortalanca değerleri ve gruplar arasındaki farklılığın anlamlılık değeri

Deney grubu	n	Epidermis kalınlığı (mm) Ortanca (min-maks)	p
Grup 1	8	63,50 (51-100)	<0,001
Grup 2	8	88,50 (51-191)	
Grup 3	8	67,50 (57-111)	
Grup 4	8	66,00 (48-83)	
Grup 5	8	26,50 (20-31)	

*Kruskal Wallis testi

Tablo 16. Epidermal kalınlığı ölçümlerinin gruplar arasında ikili karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Grup 1	-	0,269	0,400	0,875	0,001
Grup 2		-	0,636	0,172	0,001
Grup 3			-	0,431	0,001
Grup 4				-	0,001
Grup 5					-

*Mann Whitney U testi

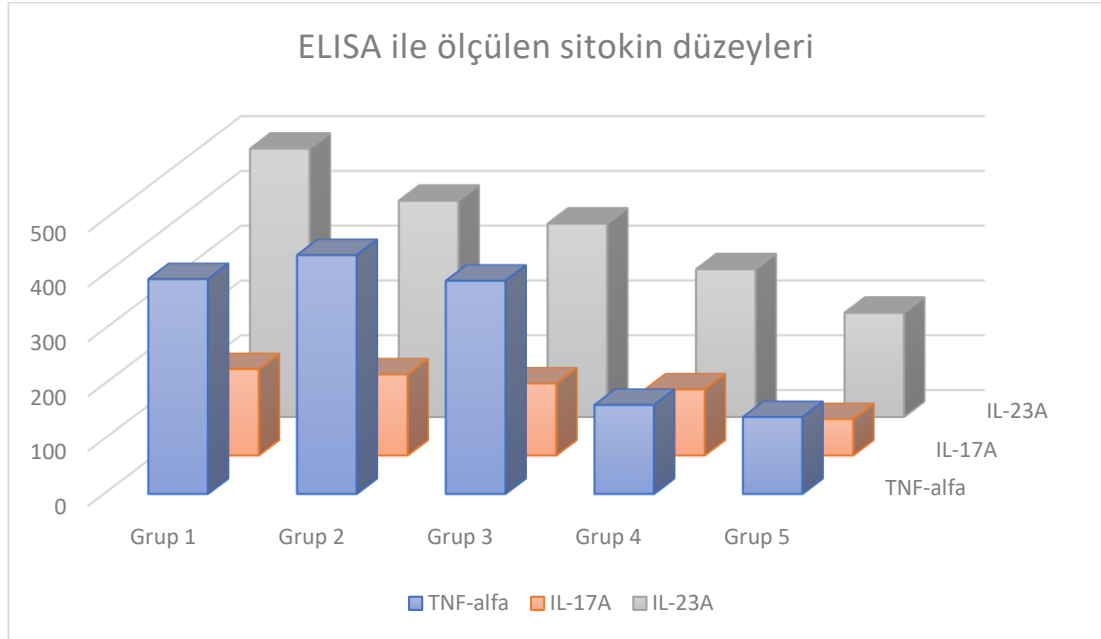
4.4. ELISA Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

ELISA yöntemi ile ölçülen sitokin düzeylerinin (TNF- α , IL-17A ve IL-23A) ortalanca değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p<0,05$). Bulgular Tablo 17’de belirtilmiştir. Sitokin düzeyleri ortancaları ise Şekil 3’te gösterilmiştir.

Tablo 17. Gruplarda sitokin düzeylerinin (TNF- α , IL-17A, IL-23A) ortanca değerleri ve gruplar arasındaki farklılığın anlamlılık değeri

Sitokinler	Grup	n	Sitokin düzeyi (pg/mg protein) Ortanca (min-maks)	p*
TNF- α	Grup 1	8	392,17 (70,76-1741,26)	0,001
	Grup 2	8	436,01 (172,78-781,89)	
	Grup 3	8	389,21 (236,76-702,06)	
	Grup 4	8	162,54 (80,32-290,61)	
	Grup 5	8	140,36 (76,03-271,92)	
IL-17A	Grup 1	8	157,73 (31,63-702,39)	0,038
	Grup 2	8	148,03 (58,87-282,75)	
	Grup 3	8	131,58 (57,71-295,51)	
	Grup 4	8	120,74 (73,12-155,77)	
	Grup 5	8	66,44 (41,89-114,42)	
IL-23A	Grup 1	8	489,76 (339,65-1810,20)	0,009
	Grup 2	8	394,66 (173,34-882,44)	
	Grup 3	8	352,89 (169,29-783,66)	
	Grup 4	8	269,80 (144,95-421,25)	
	Grup 5	8	190,28 (59,85-443,42)	

*Kruskal Wallis testi



Şekil 3. Gruplarda TNF- α , IL-17A, IL-23A düzeyi ortanca değerleri (pg/mg protein)

TNF- α düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında; beşinci grup ile ilk üç grup arasında anlamlı farklar tespit edilmiştir ($p<0,05$). Tablo 18’de bulgular gösterilmiştir.

Tablo 18. TNF- α düzeyi ölçümlerinin gruplar arasında ikili karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Grup 1	-	1,000	1,000	0,103	0,034
Grup 2		-	1,000	0,080	0,026
Grup 3			-	0,085	0,028
Grup 4				-	1,000
Grup 5					-

*Mann Whitney U testi

IL-17A düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark sadece birinci ve beşinci grup arasında saptanmıştır ($p<0,05$). Tablo 19’da bulgular gösterilmiştir.

Tablo 19. IL-17A düzeyi ölçümlerinin gruplar arasında ikili karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Grup 1	-	1,000	1,000	1,000	0,042
Grup 2		-	1,000	1,000	0,166
Grup 3			-	1,000	0,221
Grup 4				-	0,221
Grup 5					-

*Mann Whitney U testi

IL-23A düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında ise birinci grup ile beşinci grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Tablo 20’de bulgular gösterilmiştir.

Tablo 20. IL-23A düzeyi ölçümlerinin gruplar arasında ikili karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Grup 1	-	1,000	0,491	0,070	0,007
Grup 2		-	1,000	1,000	0,401
Grup 3			-	1,000	1,000
Grup 4				-	1,000
Grup 5					-

*Mann Whitney U testi

5. TARTIŞMA

Psoriasis hastalığı popülasyonun %0,5 ile %11,4'ünü etkileyen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Çocuklarda görülme prevalansı %0 ile %1,4 arasında değişmektedir (15). Psoriasisin etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörler birlikte rol almaktadır (18). Hastalığın patogenezinde T lenfosit, nötrofil, makrofaj, NK hücreler, DH'ler ve keratinositler majör rol oynamakta olup bu hücrelerin sitokin (TNF- α , IL-17, IL-22 ve IL-23 vb.) aracılı iletişimleri psoriasiste proliferasyon kaskatını başlatmaktadır (37). Psoriasisin tedavisinde hastalığın yaygınlığına göre topikal ve sistemik ajanlar veya fototerapi kullanılmaktadır. Tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri, belirli kullanım sürelerinin olması ve maliyetleri bu ilaçların kullanımını sınırlandırmaktadır.

Dapson (4'4 diamino difenil sülfon), 1908 yılında sentezlenen bir sülfon bileşiğidir (153). Günümüzde lepra, dermatitis herpetiformis, büllöz SLE ve lineer IgA dermatozunda dapsonun sistemik formu kullanılmaktadır. Topikal formu ise sadece akne vulgariste onay almıştır (6). Antiinflamatuvar etkilerini miyeloperoksidaz, eozinofil peroksidaz, lipoksijenaz ve nötrofilik lizozomal enzim sistemlerini inhibe ederek gösterir. Bunun yanında TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 β sitokin düzeylerini de azaltır (163-170).

Dapsonun plak psoriasiste kullanımıyla ilgili güncel literatürde yayın bulunmamaktadır. Püstüler ve invers psoriasiste oral/topikal dapsonun etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışma bulunmamakla birlikte az sayıda vaka serisi ve olgu raporları mevcuttur (8-10) Mevcut vaka raporları ve olgu serileri aşağıda özetlenmiştir.

Püstüler psoriasiste dapson kullanımı ile ilgili ilk vaka bildirimi 1978 yılında Macmillan ve ark. tarafından yapılmış olup bu vakada YPP tanısı alan 50 yaşındaki erkek hastaya dapson 300 mg p.o. başlanmıştır. Tedavi sonrasında hastanın genel durumunda iyileşme ve püstüler lezyonlarında gerileme izlenmiştir (10). Bu vaka raporu dapsonun psoriasiste umut verici bir tedavi olduğunu göstermiştir.

Sheu ve ark. yayınladıkları vaka serisinde 4'ü palmoplantar püstüler psoriasis (PPPP) ve 1'i yaygın püstüler psoriasis (YPP) tanılı 5 hastaya oral veya topikal dapson tedavisi

verdiklerini bildirdiler. PPPP tanılı hastaların birinin tedavisinde topikal dapson jel kullanılırken, diğer üç hastaya ve YPP'li tek hastaya 4 ile 30 ay süreyle değişen dozlarda (25-100 mg) oral dapson tedavisi verildi. Oral dapson tedavisi alan hastaların biri uyku bozukluğu sebebiyle tedaviyi yarıda bırakırken tedaviye devam eden hastaların tümünde dapson faydalı bulunmuştur. Bu çalışmada dapsonun psoriasiste faydalı olma mekanizması; nötrofil adezyon, integrasyonunun engellenmesi ve miyeloperoksidaz enzim inhibisyonuna bağlı serbest oksijen radikallerinin azalması ile açıklandı (9).

Yu ve ark. ateşi ve yaygın püstüler lezyonları olan 7 yaşındaki kız hastaya TKS tedavisinden fayda görmemesi üzerine püstüler lezyonlardan histopatolojik inceleme yaparak YPP tanısı koydular. Tedavide dapsonu 5 hafta süreyle 25 mg/gün dozda p.o. verdiklerinde püstüler lezyonlarda gerileme, eritemde solma ve hastalık aktivasyonunda gerileme saptadılar (178).

Chaves ve ark. yaygın püstüler lezyonları ve genel durum bozukluğu olan 1,5 yaşındaki erkek hastaya sistemik antibiyotik ve kortikosteroid tedavilerine yanıt vermemesi üzerine püstüler lezyonlardan histopatolojik inceleme yaparak YPP tanısı koydular. Tedavide dapson 3 ay süreyle 10 mg/gün dozda p.o. kullanıldığında eski lezyonlarda tam gerileme ve yeni lezyon çıkışında da bir miktar azalma gözlediler (179).

Peachey, YPP tanısı alan 10 yaşındaki kız hastaya tedavide dapsonu 6 ay süreyle 50 mg/gün dozda p.o. verdiği lezyonlarda gerileme izlediğini belirtti (180).

Staughton tekrarlayıcı püstüler lezyonları olan ampisilin ve topikal betametazon valerat tedavisine yanıt vermeyen 14 aylık erkek hastaya histopatolojik inceleme sonrası YPP tanısı koyduğunu bildirdi. Tedavide dapsonu 25 mg/kg dozda p.o. verdiği lezyonların küçülerek plak tipi lezyonlara dönüştüğünü ve atak sıklığının azaldığını bildirdi (181).

Guglielmetti ve ark. vulva ve perinede eritemli, eksüdatif lezyonları olan 42 yaşındaki kadın hastaya lezyonlu deriden yapılan histopatolojik inceleme sonrası invers psoriasis tanısı koyduklarını ifade ettiler. Hastaya öncelikle parenteral metotreksat tedavisi

başlamış olmalarına rağmen tedaviye yanıt alamadıkları için metotreksat tedavisini kesip 100 mg/gün dozda oral dapson tedavisi başladıklarını ifade ettiler. Hastanın dapson tedavisiyle birlikte lezyonlarının 1 ay sonrasında tamamen kaybolduğunu bildirdiler (182).

Singh ve ark. peniste püstüler lezyonları olan 37 yaşındaki erkek hastaya lezyondan yapılan histopatolojik inceleme sonrasında lokalize püstüler psoriasis tanısı koymuş olup sonrasında 100 mg/gün dozda oral dapson tedavisi verdiklerinde lezyonların tamamında gerileme izlediklerini belirttiler (183).

Bu çalışmalardan yola çıkarak topikal dapsonun plak tipi psoriasisdeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Dapson, psoriasis üzerine kanıtlı bir tedavi seçeneği olmadığı için çalışmayı deney hayvanları modeli olarak tasarladık. Mevcut vaka raporlarında kontrol grubu bulunmaması ve tedavi başarısının objektif değerlendirilmemesi bizi literatürde olan bu eksiklikleri tamamlamaya yöneltti. Bu sebeple çalışma modelimiz dapsonun psoriasis tedavisindeki etkisinin incelenmesinin yanı sıra dapsonun orta-güçlü bir kortikosteroid olan betametazon valerat ile etkinlik karşılaştırmasını da içerdi. Literatürde topikal dapson kullanımı ile ilgili doz verisi olmadığı için farelere oral dapson tedavisi letal doz 50 (LD50) 250 mg/kg üzerinden hesaplanarak yüksek doz dapson tedavisi letal doz 25 (LD25)'e eşit olan 125 mg/kg ve düşük doz dapson tedavisi letal doz 12,5 (LD12,5)'e denk gelen 62,5 mg/kg olarak hesaplanarak tedavide topikal olarak kullanıldı (184). Tedavi başarısında dapsonun psoriasisdeki sadece klinik etkisine değil aynı zamanda histopatolojik iyileşme ve inflamatuvar sitokin düzeylerine (IL-17A, TNF- α , IL-23A) olan etkisine de bakıldı.

Deneysel psoriasis modelleri; TLR-7 aktivasyonuna sebep olan ilaç uygulamaları, sitokin enjeksiyonları, spontan mutasyonlu/transgenik hayvanlar kullanılması veya ksenotransplantasyon yoluyla oluşturulmaktadır (147-152). Bu modellerden biri olan imikimod uygulanarak TLR-7 aktivasyonu ile oluşturulan deneysel fare psoriasis modeli Van Der Fits ve ark. tarafından 2009 yılında yaptıkları çalışma sonucunda ortaya çıkmıştır. Bu model günümüzde en sık kullanılan fare psoriasis modeli olmayı başarmıştır. Psoriasisde izlenen vasküler ve keratinosit değişikliklerini yansıtmamasının yanı sıra nötrofil, T lenfosit ve diğer immün sistem hücrelerini de içermesi bu modelin öne çıkan özelliklerinden biridir. Kullanım kolaylığı ve düşük maliyeti modelin diğer

avantajlarıdır (185). Biz bu çalışmada dapsonun psoriasisteki etkisini klinik ve histopatolojik olarak değerlendirmenin yanı sıra sitokin düzeyini de kantitatif olarak ölçmeyi de planladığımız için immun sistemin aktive olduğu bir model seçmeye karar verdik. Bu sebeple imikimod uygulanması sonucu oluşan fare psoriasis modelini bu çalışma için uygun model olarak kabul ettik. Van der Fits ve ark. Balb/c türü farelerde C57bl/7 türü farelere göre pirojenik yanıtın daha az ve inflamatuvar yanıtın daha şiddetli olduğunu bildirdikleri için, bu sebeple biz de çalışmamızda Balb/c türü fareleri tercih ettik (185).

Van der Fits ve ark. imikimod ile uyarılan fare psoriasis modelinin oluşması için imikimod kremin 62,5 mg dozunda 5-6 gün uygulanması gerektiğini bildirdiler (185). Benzer çalışmalarda ise imikimod uygulamaya uzun süre devam edildiğinde kilo kaybı ve dehidratasyon sebebiyle fare ölümleri izlenebildiği bildirildi (186). Biz de çalışmada toplam ilaç uygulama süresini 14 gün ile sınırlandırdık. Tedavi amaçlı ilaç uygulamalarına ise imikimod kullanmaya başladıktan 7 gün sonra başlandı.

Hung ve ark. oluşturdukları imikimod ile uyarılan fare psoriasis modelinde model oluştuktan sonra imikimod uygulaması bırakılarak tedavi amaçlı ilaç uygulamasına devam edilirse tedavi gruplarında kendi kendine iyileşmeler (self-recovery) olabileceğini belirtti. Bu sebeple kendi modellerinde tedavi amaçlı ilaç kullanımından önce imikimod krem uyguladıklarını ifade ettiler (187). Biz de aynı sebeplerle bu çalışmada tedavi amaçla uygulanan kremlerin (Acnewell, Betnovate) kullanılmasından 6 saat önce bu gruplarda aynı dozda imikimod uygulamaya devam ettik. Literatürde farelerde topikal betametazon valerat kullanım dozu ile konsensus bulunmamaktadır. Bu sebeple biz de çalışmamızda topikal betametazon valerat dozu Hung ve ark.'nın çalışmasında kullanılan doz olan 50 mg belirlendi ve farelere topikal olarak uygulandı (187).

Çalışmamızda tüm hayvanlar her bir grupta 4 erkek 4 dişi olmak üzere rastgele 5 eşit gruba ayrıldı. Parisi ve ark. tarafından yapılan bir sistematik derlemede psoriasis sıklığı ile cinsiyet dağılımı arasında anlamlı ilişki bulunmadığı bildirildi (16). Biz de bu sebeple gruplarda cinsiyet açısından fark olmayacak şekilde eşit dağılım sağladık. Çalışmamızın sonucunda cinsiyet dağılımı ile sonuç parametreleri arasında anlamlı fark bulmadık ($p>0,05$).

Kulak kalınlığı ölçümlerine bakıldığında tüm gruplardaki hayvanların başlangıç kulak kalınlıkları ortalamaları 0,12-0,14 mm arasında değişmektedir. Beş grupta da on dördüncü günde kulak kalınlıklarında anlamlı artışlar tespit edilmiştir ($p<0,05$). İlk gruptaki artış imikimoda bağlı psoriasis modeli oluşmasıyla açıklanırken ikinci, üçüncü ve dördüncü gruplardaki artışlar tedavide denenen ilaçların kulak kalınlığını azaltmada yeteri kadar başarılı olmadığını göstermektedir. Kulak kalınlığında artış sadece imikimod uygulanan ilk grupta en fazla izlenirken, dietilen glikol monoetil eter kullanılan son gruba doğru artış miktarı azalmıştır. Dietilen glikol monoetil eter grubundaki artış miktarı diğer gruplara göre nispeten daha az olmakla birlikte yine de bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durum, normal şartlarda hastalık oluşumuna sebep olmayan ve tedavi edici özelliğe sahip olmayan dietilen glikol monoetil eterin fare cildinde kontakt dermatit oluşturmaya bağlı olduğu düşünüldü. Literatürde dietilen glikol monoetil eterin insanlarda ve hayvanlarda irritasyon oluşturabileceğine dair makaleler mevcuttur (188,189).

Kulak kalınlığında tedavi grupları arasında karşılaştırıldığında en az kulak kalınlığı artışı izlenen tedavi grubu betametazon valerat olmasına rağmen bu ilaç yine de kulak kalınlığını tedavi öncesi düzeylerine getirmeyi başaramadı. Bu durum betametazon valerat tedavi süresinin 7 gün ile kısıtlı olması, tedaviye 8. günden itibaren başlanması ve betametazon valeratın türe özgü farklı özellikler göstermesi ile açıklanabilir. Yüksek doz (125 mg/kg) dapson uygulanan ve düşük doz (62,5 mg/kg) dapson uygulanan tedavi grupları, betametazon valerat uygulanan gruptan daha fazla kulak kalınlığında artışa yol açtı. Düşük doz (62,5 mg/kg) dapson uygulanan grup diğer tedavi gruplarının aksine sadece imikimod uygulanan birinci gruba arasında anlamlı farka yol açmadı. Bu durum düşük doz dapsonun kulak kalınlığını azaltmada en başarısız tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

Klinik inflamatuvar şiddet ölçüldüğünde, tüm gruplara ilk gün PASI değeri olarak 0 puan verildi. Yedinci gün PASI skorları incelendiğinde yedi günlük süreçte imikimod uyguladığımız ilk dört grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Yedinci günde olan farklılık imikimod uyguladığımız ilk dört grup ile dietilen glikol monoetil eter kullanılan son grup arasında saptandı ($p<0,05$). Bu durum fare psoriasis modelinin doğru şekilde oluştuğunu gösterdi. Van der Fits ve ark. kendi oluşturdukları imikimod

ile uyarılan fare psoriasis modelinde 7. gün PASI değerlerini sadece imikimod uygulanan grupta ortalama 6-8 puan aralığında, taşıyıcı baz krem uygulanan grupta ortalama 0-2 puan aralığında bulduklarını belirttiler (185). Biz de çalışmamızda imikimod ile uyarılan ilk dört grupta aynı aralıktaki PASI değerlerini saptadık. Bu sonuçlar farelerde psoriasis hastalık modelini literatürle uyumlu olarak yedinci günde başarıyla oluşturduğumuzu ve model oluşan gruplar arasında farklılık yaratmadığımızı gösterdi.

PASI skorları 14. gün tekrar değerlendirildiğinde sadece imikimod uygulanan ilk grupta ortalama PASI skoru, yedinci güne kıyasla anlamlı değişim göstermedi ($p>0,05$). Yedinci ve on dördüncü günler arasında aynı grubun PASI'yı oluşturan eritem puanlarında minimal düşme izlendi ayrıca skuam ve endürasyon puanları ise benzer seyretti. Tüm bu parametrelerdeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p>0,05$). Literatür incelediğinde Swindell ve ark. yaptıkları fare psoriasis modelinde deneklere imikimod uygulandığı ilk günler oluşan nötrofil ve monosit ağırlıklı infiltrasyonun yerini zamanla Langerhans ve makrofaj ağırlıklı infiltrasyona bıraktığını tespit etti (149). Bu durum imikimod ile indüksiyona devam etmenin psoriasisin akut histopatoloji bulgularını şiddetlendirmesinden öte zamanla hastalığı kronikleştirdiğini bize gösterdi. Bizim çalışmamızda yedinci günden sonra da imikimod uygulamaya devam etmemize rağmen ilk grupta ortalama PASI skorlarında artış olmaması, skorların sabit kalması ve eritem puanlarında minimal düşme izlenmesi bu durum ile açıklanabilir.

PASI değerleri incelendiğinde, tedavi gruplarında 14. gün izlenen sonuçlar 7. gün ile kıyaslandığında üç tedavi grubunda da azalma izlenmiş olup, bu azalma değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0,05$). On dördüncü gün PASI değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında; imikimod uygulanan ilk grup, dördüncü ve beşinci gruplardan istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Düşük doz dapson uygulanan ikinci grup ise sadece beşinci gruptan istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durum fare psoriasis modelimizdeki en başarılı klinik iyileşmeyi betametazon valerat kremin sağladığını gösterdi. Yüksek doz dapson uygulanan üçüncü grupta benzer skorlar elde edilse de istatistiksel açıdan betametazon valerat

grubunun gerisinde kaldı. Düşük doz dapson uygulanan ikinci grup ise tedavi grupları arasında en az klinik iyileşme izlenen grup oldu.

PASI değerleri gruplar arasında 14.gün tekrar incelendiğinde dietilen glikol monoetil eter kullanılan beşinci grupta ilk 7 günde izlenen PASI değerlerinde artış 7. ile 14. günler arasında da izlendi. Bu durum daha önce de bahsettiğimiz üzere dietilen glikol monoetil eterin kontakt dermatite yol açmasına bağlandı (188,189).

Histopatolojik değerlendirmede, psoriasisın klinik şiddetini yansıtan uluslararası kabul gören skalası yoktur. Yoon Kim ve ark. psoriasisli hastaların histopatoloji örneklerini; retelerin düzenli uzaması, dermal papillaların uzaması, dermal papillalarda ödem, dilate kan damarları, suprapapiller plakanın incelmesi, aralıklı parakeratoz, granüler tabakanın yokluğu, perivasküler ve dermal lenfosit infiltrasyonları, Kogoj püstülleri ve Munro mikroapsesi gibi bulgular açısından incelediklerinde bu bulguların şiddetine göre 0 ile 4 arasında puan verdiklerini ifade ettiler. Ayrıca klinik hastalık şiddetini PASI ölçeği aracılığıyla değerlendirip sonuçlarını histopatolojik şiddet puanları ile karşılaştırdılar. Çalışmanın sonucunda iki parametrenin birbiriyle korelasyon göstermediğini söyleyerek bu duruma iki ölçeğin de subjektifliğinin yol açmış olabileceğini belirttiler (190).

Baker ve ark. immün çıplak (nude) farelere psoriasisli hastaların cilt greftlerini implante ederek oluşturdukları fare psoriasis modelinde keratin tabaka, epidermis ve dermisteki değişiklikleri, bu değişikliklerin daha önceki çalışmalardaki görülme sıklığını göz önüne alarak belirledikleri önem katsayısı ile çarparak kendi ismiyle anılan histopatolojik şiddet skorlamasını buldular. Çalışmanın sonucunda psoriasis histopatolojik şiddet skorlarının hastalık belirtileri gösteren deride daha yüksek, hastalık belirtileri göstermeyen deride ise daha düşük izlendiği bildirildi (191).

Aydın ve ark. 'nın plak tipi psoriasisli hastalarda metotreksat sonrası klinik iyileşme ile histopatolojik iyileşmenin korelasyonunu değerlendirdikleri çalışmada; hiperkeratoz ve parakeratoz, retelerde uzama ve alt bölgelerde genişleme, suprapapiller epidermiste incelmeye, granüler tabaka değişiklikleri, Munro mikroapseleri ve Kogoj'un püstülleri, dermal papillalarda dilate, kıvrımlı damarlar ve dermal infiltrasyon gibi histopatoloji bulgularına, bu bulguların şiddetine göre 0 ile 3 arasında puan verdiklerini belirttiler.

Sonrasında bu histopatoloji kriterlerinin şiddet puan değerini, 1 ile 3 arasında verilen bu bulgunun tanındaki önem katsayısı ile çarparak total histopatolojik skoru buldular. Çalışma sonucunda metotreksat tedavisi alan hastalarda histopatolojik iyileşmenin klinik iyileşmeye göre daha geç olduğunu saptadılar (177). Biz de çalışmamızda Aydın ve ark.'nın geliştirmiş olduğu psoriasis histopatolojik skora sistemini kullandık.

Total histopatolojik skor incelendiğinde, sadece imikimod uygulanan ilk grupta en yüksek ortalama ($10,88 \pm 3,04$) saptandı. Düşük doz dapson uygulanan ikinci grupta en yüksek ikinci histopatolojik skor ortalaması ($7,88 \pm 2,53$) izlenirken, yüksek doz dapson uygulanan üçüncü grupta ($7,50 \pm 2,61$) ve betametazon valerat uygulanan dördüncü grupta ($7,50 \pm 1,60$) benzer ortalama değerleri saptandı. En düşük histopatolojik skor ortalamasına ise dietilen glikol monoetil eter uygulanan beşinci grupta ($4,38 \pm 3,04$) rastlanıldı. İlk grupta en yüksek, beşinci grupta ise en düşük histopatolojik skor ortalamasına rastlanması beklenen sonuçlarla uyumlu olarak bulundu. Gruplar total histopatolojik skor açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında ise farklılıklar birinci grup ile üç, dört ve beşinci gruplar arasında; ayrıca ikinci grup ile beşinci grup arasında saptandı. Bu durum yüksek doz dapson ve betametazon valerat krem tedavilerinin psoriasis histopatoloji bulgularının gerilemesinde daha başarılı sonuçlar verdiğini gösterdi. Düşük doz dapson tedavisi ise bu iki tedavinin gerisinde kaldı.

Hiperkeratoz ve parakeratoz gruplar arasında değerlendirildiğinde anlamlı fark sadece betametazon valeratın uygulandığı dördüncü grup ile dietilen glikol monoetil eterin uygulandığı beşinci grup arasında bulundu. Bu durum beklentimizin dışındaydı. Yan etkileri arasında dermal atrofi bulunan betametazon valeratın hiperkeratoz ve parakeratoza yol açması rutinde beklediğimiz bir durum değildir (192). Literatürde betametazon valerat teması sonrası gelişen alerjik kontakt dermatit vakaları bulunmaktadır (193,194). Young ve ark. sıçanlarda oksazolona bağlı kulakta gelişen anjioödem azaltmada kortikosteroidlerin etkisini değerlendirdikleri çalışmada betametazon valerat ve triamnisolon asetonid birlikte verildiğinde betametazon valeratın anti-kortikosteroid etki gösterdiğini belirttiler (195). Betametazon valeratın türe özgü farklı etkiler gösterebilmesi, histopatolojik bulguların şiddetinin psoriasis

klirik şiddetini direkt yansıtmması, tedavilerin kısa süreli kullanılması bu durumu açıklamada yardımcı olabilir.

Retelerde uzama ve alt bölgelerde genişleme değeriendirildiğinde; gruplar arasında anlamlı fark, dietilen glikol monoetil eterin uygulandığı beşinci grup ile ilk dört grup arasında saptandı ($p<0,05$). Düşük doz dapson, yüksek doz dapson ve betametazon valerat kullanılan üç tedavi grubu da retelerde uzama ve alt bölgelerde genişleme histopatoloji bulgularının regresyonunda yetersiz kaldı. Bu durum tedavi süresinin 7 gün ile sınırlı olması, psoriasiste izlenen histopatoloji bulgularının klinik yanıtı göre daha geç yanıt vermesi ile açıklanabilir.

Suprapapiller epidermis incelmesi değeriendirildiğinde anlamlı fark sadece betametazon valeratın uygulandığı dördüncü grup ile dietilen glikol monoetil eterin uygulandığı beşinci grup arasında bulundu. Beklentimizin dışında olan bu durum, daha önce bahsettiğimiz gibi betametazon valeratın türe özgü farklı etkiler gösterebilmesi, histopatolojik bulguların şiddetinin psoriasis klinik şiddetini direkt yansıtmması ve tedavi süresinin kısıtlı tutularak beklenen etkinin görülememesi ile açıklanabilir (193-195).

Granüler tabakadaki değışiklikler değeriendirildiğinde anlamlı farklar dietilen glikol monoetil eterin uygulandığı beşinci grup ile yüksek doz dapson uygulanan üçüncü ve betametazon valeratın uygulandığı dördüncü gruplar arasında tespit edildi ($p<0,05$). Dapson tedavisi alan ikinci, üçüncü gruplarda ve betametazon tedavisi alan dördüncü gruptaki değerielerin sadece imikimod alan birinci gruba kıyasla düşük olması beklentimizde uyumlu olmasına rağmen dietilen glikol monoetil eter kullanılan grupta yüksek değerieler izlenmesi beklentimizin dışındadır. Bu durumun dietilen glikol monoetil eterin kontakt dermatit oluşturmasına bağlı olabileceği düşünöldü.

Munro mikroapseleri ve Kogoj püstöleri psoriasiste en spesifik bulgulardan biri olmasına rağmen bu çalışmada toplamda sadece birkaç hayvanda tespit edildi. Bu duruma bağlı olarak gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Munro mikroapseleri ve Kogoj püstölerine Trozak ve ark. psoriasis hastalığının aktivitesini gösterdiği için diğer histopatolojik bulgulardan daha fazla önem atfetmişlerdir (196). Swindell ve ark. ise yaptıkları fare psoriasis modelinde deneklerde imikimod

uygulanması sonrası erken dönemde oluşan nötrofil ağırlıklı infiltratı izlediklerini, imikimoda devam edildikçe zamanla Langerhans ve makrofaj ağırlıklı infiltratın baskın hale geldiğini belirtmişti (149). Bizim çalışmamızda histopatolojik inceleme 14. günde yapıldığı için nötrofil ağırlıklı mikroapseleri az sayıda izlememiz bu şekilde açıklanabilir.

Dermal papillada dilate damarlar ve dermal infiltrasyon bulgusu gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark birinci grup ile iki, dört ve beşinci gruplar arasında saptandı ($p>0,05$). Farklılıklar birinci gruptan kaynaklandı. Birinci grup dışında diğer gruplar arasında ise anlamlı fark saptanmadı. Tedavide kullanılan ilaçların tedavi süresinin kısa olması, histopatolojik bulguların tedaviye geç yanıt vermesi bu durumu açıklamakta faydalı olabilir.

Histopatolojik bulgular incelendiğinde bulguların bazılarında beklentimizin dışında sonuçlar elde etsek de bulguların tümünü onlara atfedilen önem katsayıları ile çarptığımızda bulduğumuz total histopatolojik skor, klinik şiddetle uyumlu sonuçlar verdi. Bu durum histopatolojik parametrelerin tek başlarına şiddetlerinin klinik olarak anlamsız olduğunu ve klinik şiddeti sadece total histopatolojik skor ile karşılaştırabileceğimizi gösterdi. Bu sonuçlar eşliğinde total histopatolojik skoru değerlendirdiğimizde betametazon valerat ve yüksek doz dapson (125 mg/kg) tedavileri histopatolojik bulguların regresyonunda başarılı bulundu. Düşük doz dapson (62,2 mg/kg) tedavisi ise histopatolojik iyileşme açısından bu tedavilerden daha geri planda kaldı.

Epidermis kalınlığı gruplar arasında karşılaştırıldığında en düşük değerlere dietilen glikol monoetil eterin uygulandığı beşinci grupta rastlanıldı ve farklılıklar da bu grup ile ilk dört grup arasında saptandı ($p<0,05$). Bu sonuçlar düşük/yüksek doz dapson ve betametazon valerat tedavilerinin epidermis kalınlığını azaltmada yetersiz olduğunu gösterdi. Bu durum tedavi sürelerinin 7 gün ile sınırlı olması ile açıklanabilir.

Literatürde imikimod uygulanması ile oluşturulan fare psoriasis modellerinde sitokin düzeylerinde değişikliklerin değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda Balb/c türü farelere 5-6 gün boyunca imikimod uygulanması sonrası IL-6, IL-1 β ve IL-17A, IL-17F, TNF- α ve IL-23A sitokin düzeylerinde artış olduğu

gösterilmiştir (187,195,197-199). Bu sitokin miktarı artışı bazı çalışmalarda kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) tekniği kullanılarak mRNA ekspresyonu ile gösterilirken, bazı çalışmalarda da ELISA yöntemi aracılığıyla sitokin düzeyleri ölçülerek gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da maaliyetinin düşük olması sebebiyle ELISA yöntemi tercih edilmiş olup TNF- α , IL-17A ve IL-23A sitokin düzeyleri bu yöntemle ölçülmüştür. Literatürdeki bu çalışmalar aşağıda belirtilmiştir.

Jabeen ve ark. Balb/c türü farelere 8 gün imikimod uyguladıktan sonra oluşturdukları psoriasis modelinde deride IL-6, IL-1 β ve IL-17A sitokin düzeylerinin arttığını ve serumda da TNF- α ve IL-17A düzeylerinin arttığını tespit ettiler. Literatürden farklı olarak TNF- α dışındaki diğer sitokin düzeylerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum deneklerin sayısının azlığına ve farelerdeki bireysel farklılıklara yorumlandı (197).

Van der Fits ve ark. Balb/c türü farelere imikimod uygulaması sonrası derideki IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-23 sitokin gen ekspresyonlarını kantitatif PCR tekniği ile ölçtüler. Sitokinlerin tümünde mRNA ekspresyonlarının 48-72. saatler arasında en yüksek düzeye çıktığını sonrasında azalma gösterdiğini belirttiler (195).

Gao ve ark. Balb/c türü farelerde oluşturdukları imikimodla uyarılan fare psoriasis modelinde deri örneklerinde IL-17A, TNF- α , IL-23A ve IL-6 sitokinlerinin gen ekspresyonlarını kantitatif PCR tekniği ile ölçtüler. İmikimod uygulanan grupta IL-6, TNF- α , IL-17A ve IL-23A sitokinlerinin gen ekspresyonlarının anlamlı bir şekilde arttığını tespit ettiler (198).

Literatürde Balb/c türü farelerin imikimod ile uyarılıp tedavide kanıtlı olmayan bazı çeşitli bitki ekstraktlarının etkisinin sitokin gen ekspresyonu ve ELISA yöntemi ile ölçüldüğü bazı çalışmalar vardır. Bu çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

Zhang ve ark. Balb/c ve C57bl/6 türü farelerde oluşturdukları imikimodla uyarılan fare psoriasis modelinde hiperforin isimli bitki ekstraktının psoriasis üzerine etkisini incelediler. Hiperforin, sarı kantaron (St John's Wort) bitkisinden elde edilen bir ekstrakt olup antidepresan, antioksidan ve antiinflamatuvar amaçlarla kullanılmaktadır. Antiinflamatuvar etkileri sebebiyle psoriasisde faydalı olabileceğini düşünerek Balb/c

ve C57bl/6 türü farelere intraperitoneal olarak 6 gün boyunca verilmiştir. Deneyin sonunda kontrol grubu olarak sadece imikimod uygulanan grupta dalak ve lenf nodlarında IL-17A gen ekspresyonunun, serumda ise TNF- α ve IL-6 sitokin seviyelerinin arttığını gösterdiler. Hiperforinin imikimodla birlikte uygulandığı grupta sadece imikimod uygulanan gruba kıyasla sitokin ve gen ekspresyon seviyelerini daha düşük düzeylerde tespit ettiler (199).

Hung ve ark. Balb/c türü farelerde oluşturdukları imikimodla uyarılan fare psoriasis modelinde baikain isimli flavonoidin psoriasisteki etkisini incelediler. Baikain, Çin tıbbında kullanılan *Scutellaria baicalensis* isimli bitkiden elde edilen antineoplastik, antiviral, antiinflamatuvar amaçlarla kullanılan bir flavonoiddir. Antiinflamatuvar etkileri sebebiyle psoriasiste faydalı olabileceği düşünülerek Balb/c türü farelere 5 günlük imikimod uygulamasından sonra imikimoda ek olarak 4 gün boyunca topikal yolla kullanılmıştır. Deneyin sonunda kontrol grubu olarak sadece imikimod uygulanan grupta sırt derisi örneklerinde TNF- α , IL-17A, IL-22 ve IL-23 sitokin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Bu sitokin düzeyleri, baikainin imikimodla birlikte uygulandığı grupta sadece imikimod uygulanan gruba kıyasla daha düşük seviyelerde tespit edilmiştir (187).

Bizim çalışmamızda 14. günde fare sırt derilerinde TNF- α , IL-17A ve IL-23A sitokin düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak ölçüldü. IL-17A ve IL-23A düzeyleri imikimod dışında başka krem uygulanmayan ilk grupta en yüksek ortancaya sahipken, dietilen glikol monoetil eter uygulanan beşinci grupta ise en düşük ortanca saptandı. TNF- α düzeyleri gruplar arasında değerlendirildiğinde ise diğer sitokinlerden farklı olarak düşük doz dapson uygulanan ikinci grupta daha yüksek ortancaya sahipti. Bu duruma grupların sayısal azlığına bağlı normal dağılım göstermemesi ve farelerde oluşan bireysel farklılıkların sebep olabileceği düşünülmektedir.

Tedavi gruplarında (düşük doz dapson, yüksek doz dapson, betametazon valerat) sitokin (TNF- α , IL-17A ve IL-23A) düzeyleri incelendiğinde üç tedavi grubu da sadece imikimod uygulanan ilk gruptan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Bu durum tedavi gruplarında kullanılan ilaçların da sitokin düzeyini azaltmada yeterli başarı gösteremediğini kanıtladı. Tüm gruplar karşılaştırıldığında ise sadece imikimod uygulanan birinci grup ile dietilen glikol monoetil eter uygulanan

beşinci grup arasında üç sitokin düzeyinde de (TNF- α , IL-17A ve IL-23A) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı ($p<0,05$). Bu durum ise psoriasis modelini başarıyla oluşturduğumuzu ve üç sitokin düzeyinin de imikimod uygulanmasıyla birlikte arttığını gösterdi. TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında düşük doz dapson uygulanan ikinci grup ve yüksek doz dapson uygulanan üçüncü grup; dietilen glikol monoetil eter uygulanan beşinci gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,05$). Bu durum düşük doz ve yüksek doz dapson tedavilerinin TNF- α düzeylerini azaltmada betametazon valerat tedavisine göre daha az etkili olduğunu gösterdi.

Literatürde imikimod ile uyarılan fare psoriasis modelinde çeşitli özütler ve D vitamini analoglarının etkisini topikal kortikosteroidler ile karşılaştıran çalışmalar mevcuttur (200,201) Biz de çalışmamızda topikal dapson tedavisinin etkinliğini orta-güçlü bir topikal kortikosteroid olan betametazon valerat ile karşılaştırdık. Literatürdeki çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

Khaledi ve ark. imikimod ile indüklenen fare psoriasis modelinde bir deniz süngeri olan Dysidea avara özütünün etkisini incelediler. Dysidea avara deniz ekosisteminde yabancı maddelere karşı kimyasal savunma mekanizmaları içeren antiinflamatuvar etkilere sahip bir deniz süngeri türüdür. Antiinflamatuvar etkileri sebebiyle psoriasiste faydalı olabileceği düşünülerek Balb/c türü farelere 11 gün boyunca sırt derilerine imikimod uygulaması sonrası imikimoda ek olarak ekstrakt şeklinde 3 gün boyunca topikal olarak uygulanmıştır. Çalışmada kontrol grubundaki farelere ise 11 günlük imikimod uygulaması sonrası imikimoda ek olarak betametazon valerat krem uygulanmıştır. Betametazon valerat krem uygulanan kontrol grubunda 14. günde ölçülen TNF- α , IL-17A ve IL-22 düzeylerinin sadece imikimod uygulanan kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptanmıştır (200).

Hau ve ark. imikimod ile indüklenen fare psoriasis modelinde psoriasis tedavisinde kanıtli moleküller olan vitamin D analogu olan maksakalsitiol ve betametazon valeratı birbiri ile karşılaştırdılar. Birinci gruptaki farelerin sırt derisine 3 gün sadece imikimod uygulandıktan sonra 3 gün de imikimodla birlikte betametazon valerat krem uygulanmıştır. İmikimoda ek olarak betametazon valerat uygulanan bu grupta TNF- α , IL-17A ve IL-23A gen ekspresyon düzeyleri sadece imikimod uygulanan gruba kıyasla

daha düşük seviyelerde tespit edilmiştir; fakat bunlardan sadece TNF- α ve IL-17A düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir (201).

Bizim çalışmamızda da imikimoda ek olarak betametazon valerat uygulanan dördüncü grupta; sadece imikimod uygulanan birinci gruba ve imikimoda ek olarak dapson uygulanan ikinci ve üçüncü gruplara kıyasla deri örneklerinde TNF- α , IL-17A ve IL-23A sitokin düzeyleri daha düşük olarak saptanmıştır; fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmamıştır ($p>0,05$). Tedavi süresinin kısıtlı tutulması, ölçümde kullanılan kitlerin farklılığı, ölçüm yöntemlerinin farklılığı ve ölçümü yapan klinisyenin deneyimi bu farklılığı açıklayabilir. Pikogram düzeyinde sonuç veren bu ölçüm metodu, kullanılan kitin farklılıklarından ve klinisyen tecrübesinden etkilenmektedir. Ayrıca serum yerinde dokuda çalışılması nedeniyle Lowry formülü gerekmektedir. Lowry formülü ismiyle adlandırılan protokolde doku protein miktarının da kimyasal tepkime yoluyla ölçülmesi gerektiğinden işlem standart ELISA yönteminden daha çok hata içermektedir.

Dapsonun dokuda TNF- α düzeyini düşürmesi ile ilgili literatürde birkaç çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan bir tanesi hücre kültürü ile ilgiliyken diğerleri hayvan deneyleri ile ilgilidir.

Abe ve ark. lupus eritematozuslu hastalardan alınan deri örneklerini hücre kültürüne ektikten sonra lipopolisakkaritler ile uyarımını sağladılar. Bu uyarım sonrası hücre kültüründe TNF- α , IL-8, IL-6, IL-1 β sitokin düzeylerinin arttığını gösterdiler. Hücre kültürüne dapson eklendiğinde ise bu sitokin düzeylerinde belirgin azalma saptadıklarını bildirdiler (169).

Caferi ve ark. 4,6-trinitrobenzensülfonik asit ile indüklenen sıçan kolit modelinde tedavide sıçanlara dapsonu 10-20 mg/kg doz aralığında oral gavajla verdiklerinde kolon mukozasında TNF- α düzeylerinin belirgin şekilde azalma gösterdiğini tespit ettiler (202).

Nezamoleslami ve ark. renal arterlerin klemplenmesi ile oluşturulan sıçan renal iskemi modelinde klemp açılması sonrası oluşan iskemik olayda tedaviye dapson

eklediklerinde TNF- α düzeylerinin kontrol grubuna göre 3 kat daha fazla düşüş gösterdiğini bildirdiler (203).

Bizim çalışmamızda dapson tedavileri her iki konsantrasyonda da TNF- α düzeylerini azaltmada yetersiz bulundu. Hayvanlardaki bireysel farklılıklar, dapson tedavisinin sistemik yerine topikal uygulanması, verilen tedavi süresinin kısıtlı olması daha önce bahsedilen metodolojik farklılık ve hatalar yine bu durumu açıklamaya yardımcı olabilir.

Literatürde dapsonun IL-17A ve IL-23A düzeyleri üzerine etkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda düşük ve yüksek doz dapson tedavileri her iki sitokin düzeyini de (IL-17A, IL-23A) azaltmada yetersiz bulundu.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamız topikal dapson tedavisinin fare psoriasis modelinde etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermiştir. Kulak kalınlığı ölçümleri, klinik inflamatuvar şiddet skoru (PASI) ve histopatolojik skorlar incelendiğinde yüksek doz dapson uygulanan grup betametazon valerat uygulanan grupla benzer sonuçlar elde etmiştir. Bu durum dapsonun tedavi başarısının doza bağımlı olduğunu göstermiştir. ELISA yöntemi aracılığıyla ölçülen sitokin düzeyleri (TNF- α , IL-17A ve IL-23A) incelendiğinde düşük/yüksek doz dapson tedavileri imikimod uygulanan tedavi amaçlı krem uygulanmayan birinci grup ile benzer sonuçlar elde etmiştir. Bu durum dapson tedavilerinin sitokin düzeyini düşürmede yeterince etkili olmadığını göstermektedir. Betametazon valerat uygulanan gruptaki sitokin düzeyleri, sadece imikimod uygulanan birinci grup ve dapson uygulanan iki gruba göre daha düşük saptanmasına rağmen sadece imikimod uygulanan birinci gruptan istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturamamıştır. Beklentimizin dışında oluşan bu durum tedavi süresinin kısa olması, denek azlığı, metodolojik farklılık ve hatalara bağlandı. Çalışmamızın sonucunda dapsona bağlı herhangi bir yan etki izlenmemiş olup, hayvan kaybı gözlenmemiştir. Bu durum dapsonun etkililiğinin yanı sıra güvenilirliğini de göstermiştir.

Topikal dapson tedavisi fare psoriasis modelinde etkili ve güvenilir bulunmakla birlikte insanlar üzerinde aynı etkiyi gösterip göstermeyeceğini öğrenmek için ileri faz çalışmalarına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Yamanaka K, Yamamoto O, Honda T. Pathophysiology of psoriasis: A review. *J Dermatol* 2021;48(6):722-31.
2. Nedoszytko B, Sokołowska-Wojdyło M, Ruckemann-Dziurdzińska K, Roszkiewicz J, Nowicki RJ. Chemokines and cytokines network in the pathogenesis of the inflammatory skin diseases: atopic dermatitis, psoriasis and skin mastocytosis. *Postepy Dermatol Alergol* 2014;31(2):84-91.
3. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci* 2019;20(6):1475.
4. Dilek N, Dilek AR, Taşkın Y, Erkinüresin T, Yalçın Ö, Saral Y. Contribution of myeloperoxidase and inducible nitric oxide synthase to pathogenesis of psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol* 2016;33(6):435-9.
5. Yaylı S. Topikal tedavi. In: Türkiye Psoriasis Tedavi Klavuzu. Ed Adışen E, Koc E, Akyol M. 1.baskı. İstanbul, Çınar Matbaacılık, 2021; 7-10.
6. Wolf R, Matz H, Orion E, Tuzun B, Tuzun Y. Dapsone. *Dermatol Online J* 2002;8(1):2.
7. Ghaoui N, Hanna E, Abbas O, Kibbi AG, Kurban M. Update on the use of dapsone in dermatology. *Int J Dermatol* 2020;59(7):787-95.
8. Guglielmetti A, Conlledo R, Bedoya J, Ianiszewski F, Correa J. Inverse psoriasis involving genital skin folds: successful therapy with dapsone. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2012;2(1):15.
9. Sheu JS, Divito SJ, Enamandram M, Merola JF. Dapsone therapy for pustular psoriasis: case series and review of the literature. *Dermatology* 2016;232(1):97-101.
10. Macmillan AL, Champion RH. Generalized pustular psoriasis treated with dapsone. *Br J Dermatol* 1973;88(2):183-5.
11. Farley E, Menter A. Psoriasis: comorbidities and associations. *G Ital Dermatol Venereol* 2011;146(1):9-15.
12. Stokar E, Goldenberg G. The history of psoriasis. *Psoriasis Forum* 2014;20:152-6.
13. Holubar K. Psoriasis and parapsoriasis: since 200 and 100 years, respectively. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(2):126-7.

14. Johnson A. The man behind the eponym William John Munro. (1863-1908). *Am J Dermatopathol* 1983;5(5):477-8.
15. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(2):205-12.
16. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;133(2):377-85.
17. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(3):394-401.
18. Ergun T. Etiopathogenesis of psoriasis. *Turk Dermatol Venerol* 2008;42(2):18-22.
19. López-Esteban JL, Sánchez-Carazo JL, Sulleiro S. Effect of a family history of psoriasis and age on comorbidities and quality of life in patients with moderate to severe psoriasis: Results from the ARIZONA study. *J Dermatol* 2016;43(4):395-401.
20. Elder JT, Nair RP, Guo SW, Henseler T, Christophers E, Voorhees JJ. The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol* 1994;130(2):216-24.
21. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 1997;6(5):813-20.
22. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *Br J Dermatol* 2018;178(4):854-62.
23. Marrakchi S, Puig L. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2022;23(1):13-9.
24. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;(2):37-9
25. Gupta AK, Sibbald RG, Knowles SR, Lynde CW, Shear NH. Terbinafine therapy may be associated with the development of psoriasis de novo or its exacerbation: four case reports and a review of drug-induced psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(52):858-62.

26. Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, Korzenik JR. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(11-12):1318-27.
27. Rousset L, Halioua B. Stress and psoriasis. *Int J Dermatol* 2018;57(10):1165-72.
28. Snast I, Reiter O, Atzmony L, et al. Psychological stress and psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2018;178(5):1044-55.
29. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004;135(1):1-8.
30. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol* 1992;128(1):39-42.
31. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25(2):107-10.
32. Michaëlsson G, Gustafsson K, Hagforsen E. The psoriasis variant palmoplantar pustulosis can be improved after cessation of smoking. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(4):737-8.
33. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol* 2005;153(4):706-14.
34. Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(5):931-8.
35. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes* 2012;2(12):54.
36. Benhadou F, Mintoff D, Del Marmol V. Psoriasis: Keratinocytes or immune cells- which is the trigger? *Dermatology* 2019;235(2):91-100.
37. Kim J, Krueger JG. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin* 2015;33(1):13-23.

38. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005;152(6):1098-107.
39. Wollenberg A, Wagner M, Günther S, et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 2002;119(5):1096-102.
40. Gilliet M, Conrad C, Geiges M, et al. Psoriasis triggered by toll-like receptor 7 agonist imiquimod in the presence of dermal plasmacytoid dendritic cell precursors. *Arch Dermatol* 2004;140(12):1490-5.
41. Glowacka E, Lewkowicz P, Rotsztein H, Zalewska A. IL-8, IL-12 and IL-10 cytokines generation by neutrophils, fibroblasts and neutrophils- fibroblasts interaction in psoriasis. *Adv Med Sci* 2010;55(2):254-60.
42. van de Kerkhof PC, Lammers AM. Intraepidermal accumulation of polymorphonuclear leukocytes in chronic stable plaque psoriasis. *Dermatologica* 1987;174(5):224-7.
43. Bryant P, Ploegh H. Class II MHC peptide loading by the professionals. *Curr Opin Immunol* 2004;16(1):96-102.
44. Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Zaba LC, et al. A subpopulation of CD163-positive macrophages is classically activated in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2010; 130:2412-22.
45. Mehta H, Mashiko S, Angsana J, et al. Differential changes in inflammatory mononuclear phagocyte and T-Cell profiles within psoriatic skin during treatment with Guselkumab vs. Secukinumab. *J Invest Dermatol* 2021;141(7):1707-18.
46. Xia YP, Li B, Hylton D, Detmar M, Yancopoulos GD, Rudge JS. Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis. *Blood* 2003;102(1):161-8.
47. Mashiko S, Bouguermouh S, Rubio M, Baba N, Bissonnette R, Sarfati M. Human mast cells are major IL-22 producers in patients with psoriasis and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(2):351-9.
48. Tobin AM, Lynch L, Kirby B, O'Farrelly C. Natural killer cells in psoriasis. *J Innate Immun* 2011;3(4):403-10.

49. Nikaein A, Phillips C, Gilbert SC, et al. Characterization of skin-infiltrating lymphocytes in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 1991;96(1):3-9.
50. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009;129(6):1339-50.
51. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371(4):326-38.
52. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 trials of Ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2016;375(4):345-56.
53. Bai F, Li GG, Liu Q, Niu X, Li R, Ma H. Short-term efficacy and safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 inhibitors brodalumab, secukinumab, ixekizumab, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, and risankizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: A Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Immunol Res* 2019;2546161.
54. Murphy KM, Reiner SL. The lineage decisions of helper T cells. *Nat Rev Immunol* 2002;2(12):933-44.
55. Cheuk S, Wikén M, Blomqvist L, et al. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J Immunol* 2014;192(7):3111-20.
56. Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, van Erp PE, Woestenenk R, Joosten I, Koenen HJ. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. *J Invest Dermatol* 2011;131(9):1853-60.
57. Stockenhuber K, Hegazy AN, West NR, et al. Foxp3(+) T reg cells control psoriasiform inflammation by restraining an IFN- γ -driven CD8(+) T cell response. *J Exp Med* 2018;215(8):1987-98.
58. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev* 2014;13(4-5):490-5.
59. Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(2):51-6.
60. Bülbül EB. Hastalık şiddetinin tanımlanması. In: Türkiye Psoriasis Tedavi Klavuzu. Ed Adışen E, Koc E, Akyol M. 1.baskı. İstanbul, Çınar Matbaacılık, 2021; 3-6.

61. Levine D, Gottlieb A. Evaluation and management of psoriasis: an internist's guide. *Med Clin North Am* 2009;93(6):1291–303.
62. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25(6):510-8.
63. Sampogna F, Gisondi P, Melchi CF, et al. Prevalence of symptoms experienced by patients with different clinical types of psoriasis. *Br J Dermatol* 2004;151(3):594-9.
64. Penneys NS, Ziboh V, Simon P, Lord J. Pathogenesis of Woronoff ring in psoriasis. *Arch Dermatol* 1976;112(7):955-7.
65. Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, et al. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol* 2014;53(6):676-84.
66. Bachelez H. Pustular psoriasis and related pustular skin diseases. *Br J Dermatol* 2018;178(3):614-8.
67. Takahashi T, Fujimoto N, Kabuto M, Nakanishi T, Tanaka T. Mutation analysis of IL36RN gene in Japanese patients with palmoplantar pustulosis. *J Dermatol* 2017;44(1):80-3.
68. Twelves S, Mostafa A, Dand N, et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(3):1021-6.
69. Boyd AS, Menter A. Erythrodermic psoriasis precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989;21(5-1):985-91.
70. Ye F, Gui X, Wu C, Yu X, Jin H. Severity evaluation and prognostic factors in erythrodermic psoriasis. *Eur J Dermatol* 2018;28(6):851-3.
71. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(4):655-62.
72. Ko HC, Jwa SW, Song M, Kim MB, Kwon KS. Clinical course of guttate psoriasis: long-term follow-up study. *J Dermatol* 2010;37(10):894-9.
73. Garritsen FM, Kraag DE, de Graaf M. Guttate psoriasis triggered by perianal streptococcal infection. *Clin Exp Dermatol* 2017;42:536-8.

74. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(1):114-35.
75. Wilson JK, Al-Suwaidan SN, Krowchuk D, Feldman SR. Treatment of psoriasis in children: is there a role for antibiotic therapy and tonsillectomy? *Pediatr Dermatol* 2003;20(1):11-5.
76. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol* 2007;156(2):258-62.
77. Lee E, Zarei M, LaSenna C, Villada G, Romanelli P. Psoriasis targeted Therapy: characterization of interleukin 17A expression in subtypes of psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2015;14(10):1133-6.
78. Bissonnette R, Nigen S, Langley RG, et al. Increased expression of IL-17A and limited involvement of IL-23 in patients with palmo-plantar (PP) pustular psoriasis or PP pustulosis; results from a randomised controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(10):1298-305.
79. Syed ZU, Khachemoune A. Inverse psoriasis: case presentation and review. *Am J Clin Dermatol* 2011;12(2):143-6.
80. Kalb RE, Bagel J, Korman NJ, et al. Treatment of intertriginous psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(1):120-4.
81. Saber M, Brassard D, Benohanian A. Inverse psoriasis and hyperhidrosis of the axillae responding to botulinum toxin type A. *Arch Dermatol* 2011;147(5):629-30.
82. Wilsmann-Theis D, Bieber T. Psoriasis and eczema on the scalp. *Hautarz* 2014;65(12):1043-9.
83. Oram Y, Akkaya AD. Treatment of nail psoriasis: common concepts and new trends. *Dermatol Res Pract* 2013;180496.
84. Van Laborde S, Scher RK. Developments in the treatment of nail psoriasis, melanonychia striata, and onychomycosis. A review of the literature. *Dermatol Clin* 2000;18(1):37-46.

85. Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO. Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of veterans affairs cooperative study group on seronegative spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1999;26(8):1752-6.
86. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(1):1-27.
87. Garg A, Gladman D. Recognizing psoriatic arthritis in the dermatology clinic. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(5):733-48;49-50.
88. Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Pasch MC. Nail psoriasis: a questionnaire-based survey. *Br J Dermatol* 2013;169(2):314-9.
89. Benham H, Norris P, Goodall J, et al. Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Res Ther* 2013;15(5):136.
90. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens* 2013;31(3):433-42;42-3.
91. Bonifati C, Mussi A, Carducci M, et al. Endothelin-1 levels are increased in sera and lesional skin extracts of psoriatic patients and correlate with disease severity. *Acta Derm Venereol* 1998;78(1):22-6.
92. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes* 2012;2(12):54.
93. Paller AS, Mercy K, Kwasny MJ, Choon SE, Cordoro KM, Girolomoni G, et al. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol* 2013;149(2):166-76.
94. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Margolis DJ, Gelfand JM. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2012;148(9):995-1000.
95. Armstrong AW, Guérin A, Sundaram M, et al. Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(6):968-77.

96. Malhotra A, Shafiq N, Rajagopalan S, Dogra S, Malhotra S. Thiazolidinediones for plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Med* 2012;17(6):171-6.
97. Rodríguez-Zúñiga MJM, García-Perdomo HA. Systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and metabolic syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(4):657-66.
98. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* 2018;36(1):21-8.
99. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(4):416-22.
100. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc* 2013;2(2):62.
101. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(2):3-11.
102. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, et al. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J Intern Med* 2013;273(2):197-204.
103. Akkaya VB, Ceyhan AM. Psoriyazisde tanı ve ayırıcı tanı. *Türk Klin J Intern Med Sci* 2005;1(13): 61–67.
104. Elmetts CA, Leonardi CL, Davis DMR, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(4):1073-113.
105. Sgouros D, Apalla Z, Ioannides D, et al. Dermoscopy of common inflammatory disorders. *Dermatol Clin* 2018;36(4):359-68.
106. Pan Y, Chamberlain AJ, Bailey M, Chong AH, Haskett M, Kelly JW. Dermatoscopy aids in the diagnosis of the solitary red scaly patch or plaque-features distinguishing superficial basal cell carcinoma, intraepidermal carcinoma, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(2):268-74.
107. Ferreli C, Pinna AL, Pilloni L, Tomasini CF, Rongioletti F. Histopathological aspects of psoriasis and its uncommon variants. *G Ital Dermatol Venereol* 2018;153(2):173-84.

108. Meier M, Sheth PB. Clinical spectrum and severity of psoriasis. *Curr Probl Dermatol* 2009;38:1-20.
109. Puzenat E, Bronsard V, Prey S, et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(2):10-6.
110. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353(16):1711-23.
111. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(1):1-15;6-8.
112. Wood Heckman LK, Davallow Ghajar L, Conaway M, Rogol AD. Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression following cutaneous use of topical corticosteroids in children: a meta-analysis. *Horm Res Paediatr* 2018;89(6):389-96.
113. Miller JJ, Roling D, Margolis D, Guzzo C. Failure to demonstrate therapeutic tachyphylaxis to topically applied steroids in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(4):546-9.
114. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int* 2013;92(2):77-98.
115. Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *Bmj* 2000;320(7240):963-7.
116. Jacobi A, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2015;5(1):1-18.
117. Thami G, Sarkar R. Coal tar: past, present and future. *Clin Exp Dermatol* 2002;27(2):99-103.
118. Paghdal KV, Schwartz RA. Topical tar: back to the future. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(2):294-302.
119. Chandraratna RA. Tazarotene--first of a new generation of receptor-selective retinoids. *Br J Dermatol* 1996;135(49):18-25.
120. Dando TM, Wellington K. Topical tazarotene: a review of its use in the treatment of plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2005;6(4):255-72.

121. Malecic N, Young H. Tacrolimus for the management of psoriasis: clinical utility and place in therapy. *Psoriasis (Auckl)* 2016;6:153-63.
122. Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, et al. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol* 1998;134(9):1101-2.
123. Siegfried EC, Jaworski JC, Hebert AA. Topical calcineurin inhibitors and lymphoma risk: evidence update with implications for daily practice. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(3):163-78.
124. McGill A, Frank A, Emmett N, Turnbull DM, Birch-Machin MA, Reynolds NJ. The anti-psoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. *Faseb J* 2005;19(8):1012-4.
125. Berth-Jones J, Chu AC, Dodd WA, et al. A multicentre, parallel-group comparison of calcipotriol ointment and short-contact dithranol therapy in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1992;127(3):266-71.
126. Torsekar R, Gautam MM. Topical therapies in psoriasis. *Indian Dermatol Online J* 2017;8(4):235-45.
127. Tan SY, Buzney E, Mostaghimi A. Trends in phototherapy utilization among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2015. *J Am Acad Dermatol* 2018;79(4):672-9.
128. Totonchy MB, Chiu MW. UV-based therapy. *Dermatol Clin* 2014;32(3):399-413.
129. Raaby L, Zachariae C, Østensen M, et al. Methotrexate use and monitoring in patients with psoriasis: A Consensus report based on a Danish expert meeting. *Acta Derm Venereol* 2017;97(4):426-32.
130. Brun PJ, Yang KJ, Lee SA, Yuen JJ, Blaner WS. Retinoids: potent regulators of metabolism. *Biofactors* 2013;39(2):151-63.
131. Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of acitretin and etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(3):25-33.
132. Ighani A, Partridge ACR, Shear NH, et al. Comparison of management guidelines for moderate-to-severe plaque psoriasis: A Review of phototherapy, systemic therapies, and biologic agents. *J Cutan Med Surg* 2019;23(2):204-21.

133. Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(6):925-46;47-8.
134. Atwan A, Ingram JR, Abbott R, et al. Oral fumaric acid esters for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(8):97.
135. van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F, Polman CH, Wattjes MP. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N Engl J Med* 2013;368(17):1658-9.
136. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161(5):987-1019.
137. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, 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(5):826-50.
138. Segaeert S. Etanercept, improved dosage schedules and combinations in the treatment of psoriasis: an update. *J Inflamm Res* 2009;2:29-36.
139. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010;4(5):603-5.
140. Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, et al. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology* 2012;142(1):149.
141. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, et al. Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: A Prospective observational cohort study from the British Association of Dermatologists biologic interventions register *J Invest Dermatol* 2015;135(11):2632-40.
142. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III Navigate trial. *Br J Dermatol* 2018;178(1):114-23.
143. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results

- from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet* 2018;392(10148):650-61.
144. Fitzpatrick LR. Novel Pharmacological approaches for inflammatory bowel disease: targeting key intracellular pathways and the IL-23/IL-17 Axis. *Int J Inflam* 2012;389404.
 145. Liu L, Lu J, Allan BW, et al. Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J Inflamm Res* 2016;9:39-50.
 146. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res* 2019;71(1):2-29.
 147. Caruso R, Botti E, Sarra M, et al. Involvement of interleukin-21 in the epidermal hyperplasia of psoriasis. *Nat Med* 2009;15(9):1013-5.
 148. Chuang SY, Lin CH, Sung CT, Fang JY. Murine models of psoriasis and their usefulness for drug discovery. *Expert Opin Drug Discov* 2018;13(6):551-62.
 149. Swindell WR, Michaels KA, Sutter AJ, et al. Imiquimod has strain-dependent effects in mice and does not uniquely model human psoriasis. *Genome Med* 2017;9(1):24.
 150. Avci P, Sadasivam M, Gupta A, et al. Animal models of skin disease for drug discovery. *Expert Opin Drug Discov* 2013;8(3):331-55.
 151. Rebholz B, Haase I, Eckelt B, et al. Crosstalk between keratinocytes and adaptive immune cells in an IkappaBalpha protein-mediated inflammatory disease of the skin. *Immunity* 2007;27(2):296-307.
 152. Boehncke WH, Schön MP. Animal models of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25(6):596-605.
 153. Fromm E, Wittmann J. Derivate des p-nitrophenols. *Berichte Deutsch Chem Ges* 1908;41:2264-2273.
 154. Fourneau E, Trefouel J, Nitti F, et al. Action anti-streptococcique des derives sulfures organiques. *Compt Rend Acad Sci* 1937;204:1763-1766.
 155. Feinstone W, Bliss E, Ott E, et al. Observations concerning the toxicity, absorption and therapeutic effect of sulphoanilamide and certain related

- organic sulphur-containing compounds in experimental infections in mice. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1938;62:565-592.
156. Faget G, Pogge R, Johansen F, Dinan J. The promin treatment of leprosy. *Pub Health Rep* 1943;58:1729-1741.
157. Esteves J, Brandao F. Acerca da accao das sulfamideas e das sulfoneas na doenca de Duhring. *Trab Soc Portuguesa Dermatol Venereol* 1950;8:209-217.
158. Zuidema J, Hilbers-Modderman ES, Merkus FW. Clinical pharmacokinetics of dapsone. *Clin Pharmacokinet* 1986;11(4):299-315.
159. Ellard GA, Gammon PT, Helmy HS, Rees RJ. Dapsone acetylation and the treatment of leprosy. *Nature* 1972;239(5368):159-60.
160. Mitra AK, Thummel KE, Kalhorn TF, et al. Metabolism of dapsone to its hydroxylamine by CYP2E1 in vitro and in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58(5):556-66.
161. Coleman MD, Russell RM, Tingle MD, Park BK. Inhibition of dapsone-induced methaemoglobinaemia by cimetidine in the presence of trimethoprim in the rat. *J Pharm Pharmacol* 1992;44(2):114-8.
162. Lang PG, Jr. Sulfones and sulfonamides in dermatology today. *J Am Acad Dermatol* 1979;1(6):479-92.
163. Bozeman PM, Learn DB, Thomas EL. Inhibition of the human leukocyte enzymes myeloperoxidase and eosinophil peroxidase by dapsone. *Biochem Pharmacol* 1992;44(3):553-63.
164. Barranco VP. Inhibition of lysosomal enzymes by dapsone. *Arch Dermatol* 1974;110(4):563-6.
165. Booth SA, Moody CE, Dahl MV, Herron MJ, Nelson RD. Dapsone suppresses integrin-mediated neutrophil adherence function. *J Invest Dermatol* 1992;98(2):135-40.
166. Debol SM, Herron MJ, Nelson RD. Anti-inflammatory action of dapsone: inhibition of neutrophil adherence is associated with inhibition of chemoattractant-induced signal transduction. *J Leukoc Biol* 1997;62(6):827-36.

167. Kanoh S, Tanabe T, Rubin BK. Dapsone inhibits IL-8 secretion from human bronchial epithelial cells stimulated with lipopolysaccharide and resolves airway inflammation in the ferret. *Chest* 2011;140(4):980-90.
168. Wozel G, Lehmann B. Dapsone inhibits the generation of 5-lipoxygenase products in human polymorphonuclear leukocytes. *Skin Pharmacol* 1995;8(4):196-202.
169. Abe M, Shimizu A, Yokoyama Y, Takeuchi Y, Ishikawa O. A possible inhibitory action of diaminodiphenyl sulfone on tumour necrosis factor-alpha production from activated mononuclear cells on cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(6):759-63.
170. Bozeman PM, Learn DB, Thomas EL. Inhibition of the human leukocyte enzymes myeloperoxidase and eosinophil peroxidase by dapsone. *Biochem Pharmacol* 1992;44(3):553-63.
171. Hashimoto K, Singer K, Lazarus GS. The effect of corticosteroids, dapsone and gold upon plasminogen activator synthesis and secretion by human epidermal cells cultured with pemphigus antibody. *Br J Dermatol* 1984;110(3):293-7.
172. Coleman MD, Coleman NA. Drug-induced methaemoglobinaemia. Treatment issues. *Drug Saf* 1996;14(6):394-405.
173. Coleman MD. Dapsone-mediated agranulocytosis: risks, possible mechanisms and prevention. *Toxicology* 2001;162(1):53-60.
174. Prussick R, Shear NH. Dapsone hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996;35(2):346-9.
175. Katoch K, Ramu G, Ramanathan U. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). A case report. *Lepr India* 1983;55(1):133-5.
176. Neu SD, Strzepa A, Martin D, Sorci-Thomas MG, Pritchard KA, Jr., Dittel BN. Myeloperoxidase inhibition ameliorates plaque psoriasis in mice. *Antioxidants* 2021;10(9).
177. Aydın F, Yıldız L, Şentürk N. Psoriasiste metotreksat etkinliğinin değerlendirilmesinde PASI-histopatolojik skor ilişkisi. *Turkderm* 2002;36(2):110-114.

178. Yu HJ, Park JW, Park JM, Hwang DK, Park YW. A case of childhood generalized pustular psoriasis treated with dapsone. *J Dermatol* 2001;28(6):316-9.
179. Chaves YN, Cardoso DN, Jorge PF, Follador I, Oliveira Mde F. Childhood pustular psoriasis: case report. *An Bras Dermatol* 2010;85(6):899-902.
180. Peachey RD. Atypical pustular psoriasis treated with dapsone. *Br J Dermatol* 1977;97(15):64-6.
181. Staughton R. Infantile generalized pustular psoriasis responding to dapsone. *Proc R Soc Med* 1977;70(4):286-7.
182. Guglielmetti A, Conlledo R, Bedoya J, Ianiszewski F, Correa J. Inverse psoriasis involving genital skin folds: successful therapy with dapsone. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2012;2(1):15.
183. Singh N, Thappa DM. Circinate pustular psoriasis localized to glans penis mimicking 'circinate balanitis' and responsive to dapsone. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74(4):388-9.
184. Swain SS, Paidesetty SK, Dehury B, Das M, Vedithi SC, Padhy RN. Computer-aided synthesis of dapsone-phytochemical conjugates against dapsone-resistant *Mycobacterium leprae* *Sci Rep* 2020;10(1):6839.
185. van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol* 2009;182(9):5836-45.
186. Alvarez P, Jensen LE. Imiquimod treatment causes systemic disease in mice resembling generalized pustular psoriasis in an IL-1 and IL-36 dependent manner. *Mediators Inflamm* 2016:6756138.
187. Hung CH, Wang CN, Cheng HH, et al. Baicalin ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like inflammation in mice. *Planta Med* 2018;84(15):1110-7.
188. Schliemann-Willers S, Bauer A, Elsner P. Occupational contact dermatitis from diethylene glycol monobutyl ether in a podiatrist. *Contact Dermatitis* 2000;43(4):225.
189. Cranch AG, Smyth HF, Carpenter CP. External contact with monoethyl ether of diethylene glycol (carbitol solvent). *Archives of dermatology and syphilology* 1942;45(3):553-9.

190. Kim BY, Choi JW, Kim BR, Youn SW. Histopathological findings are associated with the clinical types of psoriasis but not with the corresponding lesional psoriasis severity index. *Ann Dermatol* 2015;27(1):26-31.
191. Baker BS, Brent L, Valdimarsson H, et al. Is epidermal cell proliferation in psoriatic skin grafts on nude mice driven by T-cell derived cytokines? *Br J Dermatol* 1992;126(2):105-10.
192. Wrench R, Didierjean L. Antibodies to orthokeratotic keratinocytes in monitoring the drug-induced inhibition of parakeratotic differentiation in adult and infant mice. *Arch Dermatol Res* 1985;277(3):201-8.
193. Sommer S, Wilkinson SM, English JS, et al. Type-IV hypersensitivity to betamethasone valerate and clobetasol propionate: results of a multicentre study. *Br J Dermatol* 2002;147(2):266-9.
194. Kilpiö K, Hannuksela M. Corticosteroid allergy in asthma. *Allergy* 2003;58(11):1131-5.
195. Young JM, Wagner BM, Fisk RA. Topical betamethasone 17-valerate is an anticorticosteroid in the rat. Anti-inflammatory and anti-lymphocyte activities. *Br J Dermatol* 1978;99(6):665-73.
196. Trozak DJ. Histologic grading system for psoriasis vulgaris. *Int J Dermatol* 1994;33(5):380-1.
197. Jabeen M, Boisdard AS, Danoy A, et al. Advanced characterization of imiquimod induced psoriasis-like mouse model. *Pharmaceutics* 2020;12(9).
198. Gao J, Chen F, Fang H, Mi J, Qi Q, Yang M. Daphnetin inhibits proliferation and inflammatory response in human HaCaT keratinocytes and ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesion in mice. *Biol Res* 2020;53(1):48.
199. Zhang S, Zhang J, Yu J, et al. Hyperforin Ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like murine skin inflammation by modulating IL-17A-producing $\gamma\delta$ T Cells. *Front Immunol* 2021;12:1-15.
200. Khaledi M, Sharif MZB, Rezaie A, Nazemi M, Safdarian M, Nabavi MB. Chemical profiling and anti-psoriatic activity of marine sponge (*Dysidea avara*) in induced imiquimod-psoriasis-skin model. *PLoS One* 2020;15(11):1-17.

201. Hau CS, Shimizu T, Tada Y, et al. The vitamin D (3) analog, maxacalcitol, reduces psoriasiform skin inflammation by inducing regulatory T cells and downregulating IL-23 and IL-17 production. *J Dermatol Sci* 2018;92(2):117-26.
202. Mohammad Jafari R, Shayesteh S, Ala M, et al. Dapsone ameliorates colitis through TLR4/NF-kB pathway in TNBS induced colitis model in rat. *Arch Med Res* 2021;52(6):595-602.
203. Nezamoleslami S, Sheibani M, Jahanshahi F, Mumtaz F, Abbasi A, Dehpour AR. Protective effect of dapsone against renal ischemia-reperfusion injury in rat. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2020;42(3):272-9.



8. EKLER

Ek-1

tez

ORJİNALLİK RAPORU

% 10	% 9	% 4	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	acikerisim.uludag.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
4	www.gaib.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	acikerisim.omu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
7	cdn.comu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	www.erdemironline.com İnternet Kaynağı	<% 1
9	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



KURUL KARARI

KARAR NO: 2023/03	Proje KABUL NO: 2023-03	KARAR TARİHİ: 26.01.2023
“Fare Psöriasis Modelinde Topikal 4’4 diaminodifenil sülfon(Dapson) Jelin Tedaviye Etkisi”		
YÜRÜTÜCÜ Prof. Dr. Fatma AYDIN		
E-POSTA		
KURUM Tıp Fakültesi		
- Yukarıda tanımlanan Laboratuvar Hayvanları ile yapılan çalışmayı; belirtilen araştırmacılar ile gerçekleştireceğini, ekip dışında başka kişileri HADYЕК ten izin almadan iştirak ettirmeyeceğini, çalışmanın başından sonuna kadar başkaları ile paylaşmayacağını ve yayın haline dönüştüğünde belirtilen katkı sırasına göre yayınlayacağını, - Üniversitemiz WEB sayfasında güncel hali yayınlanan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine uygun olarak çalışacağını, - Onay alınmış Projede belirtilen Deney Hayvanları Kullanımına müsaade edilen kişilerin haricinde başkalarına hayvanlarda herhangi bir Deneyssel işlem yaptırmayacağını ve Proje sürecinde işlemlerde ve çalışma ekibinde yapılacak her türlü değişiklikler için HADYЕК’e izin başvurusunda bulunacağını ve onay gelinceye kadar çalışmalarını durduracağını, - Proje onay tarihinden itibaren her 6(altı) ay sonrasında HADYЕК’e gelişim raporu vereceğini ve Proje bitim tarihini müteakiben 3 ay içerisinde çalışma sonucunu HADYЕК’e bildireceğini, Bu Proje süresince, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesinde yer alan etik ilkelerle uyumlayan veya beklenmeyen ters bir etki veya olay olduğunda derhal Yerel Etik Kurul’a bildireceğini Kabul ve taahhüt eden kimlik ve iletişim bilgileri yukarıda yazılı yürütücünün Araştırma Projesi, Etik Kurul Üyeleri tarafından OMU HADYЕК yönergesi kapsamında Hayvan Hakları ve Deney Etik İlkelerine UYGUN bulunmuştur.		
KATILMADI Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY Üye	İMZA Prof. Dr. S. Sırrı BİLGE Üye	KATILMADI Dr. Öğr. Üyesi İsmail Alper TARIM Üye
İMZA Doç. Dr. Umut Sami YAMAK Üye	KATILMADI Prof. Dr. H. Tahsin KEÇELİGİL Üye	İMZA Prof. Dr. N. Umut SAKALLIOĞLU Üye
İMZA Doç. Dr. Gökhan ARSLAN Üye	İMZA Prof. Dr. Aysun GÜMÜŞ Üye	İMZA Doç. Dr. Enes ATMACA Üye
İMZA Doç. Dr. Leman TOMAK Üye	İMZA Arş. Gör. Dr. Efe KARACA Üye	İMZA Doç. Dr. Berfin M GÖLCÜ Üye
İMZA Mak. mülh. Reşat KURT Üye		KATILMADI Ahmet Ali BULUT Üye
İMZA Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ Başkan		

5070 Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile üretilmiş yazı ekidir.
Evrak teyidi <https://ebyssorgu.omu.edu.tr> adresinden ilgi yazıda belirtilen kod ile yapılabilir.