



TC.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İMİKİMOD İLE OLUŞTURULAN SIÇAN PSÖRİASİS
MODELİNDE SİSTEMİK KARVAKROLÜN TEDAVİ EDİCİ
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Murat ÇİL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

2022

BOLU



TC.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İMİKİMOD İLE OLUŞTURULAN SIÇAN PSÖRİASİS
MODELİNDE SİSTEMİK KARVAKROLÜN TEDAVİ EDİCİ
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Murat ÇİL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Betül ŞEREFLİCAN

Bu çalışma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje Numarası: 2022.08.25.1543)

2022

BOLU

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Murat ÇİL

TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini paylaşan, eğitimime büyük katkıları olan, tez danışmanlığımı üstlenen ve her aşamasıyla bizzat ilgilenererek desteğini sunan değerli hocam Doç. Dr. Betül ŞEREFLİCAN'a,

Uzmanlık eğitimim sürecinde kendilerinden hekimlik sanatı dışında hayata dair çok şey öğrendiğim, bizlere hem hoca hem arkadaş olan, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mualla POLAT ve Prof. Dr. Ali Haydar PARLAK'a,

Tezimin hazırlanması ve değerlendirilmesinde emeği geçen değerli hocalarım Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA ve Dr. Öğr. Üyesi Selma ERDOĞAN DÜZCÜ'ye,

Asistanlık süresi boyunca beraber çalıştığım Uzm. Dr. Mehmet Çağlar SOYSAL, Uzm. Dr. Arif DEMİR, Uzm. Dr. Gökçe YETKİN ÖZKEÇECİ, Uzm. Dr. Tekden KARAPINAR, Uzm. Dr. Merve DİLCAN, Uzm. Dr. Belgin KÜÇÜKYANGÖZ, Dr. Hilal ÇOLAK ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Fakülte yıllarımdan beri her zaman bana yenilikler katan ve tez sürecimde yardımlarıyla destek olan Dr. Ozan EREL'e,

Tıpta Uzmanlık Sınavı sürecinde ve uzmanlık eğitimim boyunca desteğiyle ve emeğiyle her zaman yanımda olan ve motivasyonumu korumamı sağlayan canım eşim Demet UYGUN ÇİL ve canım kızlarım Derin Meva ÇİL ve Duru Neva ÇİL'e sonsuz teşekkür ederim.

Murat ÇİL

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PSÖRİASİS	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etiyoloji	4
2.1.4.1. Genetik	4
2.1.4.2. Diğer Tetikleyici Faktörler	4
2.1.4.2.1. Travma	5
2.1.4.2.2. Enfeksiyon.....	5
2.1.4.2.3. İlaçlar	5
2.1.4.2.4. Alkol, Sigara ve Obezite	6
2.1.4.2.5. Stres	6
2.1.5. Patogenez.....	6
2.1.6. Klinik Özellikler	8
2.1.6.1. Plak Psöriasis.....	8

2.1.6.2. Guttat Psöriasis	8
2.1.6.3. Eritrodermik Psöriasis	9
2.1.6.4. Püstüler Psöriasis	9
2.1.6.4.1. Generalize Püstüler Psöriasis	9
2.1.6.4.1.1. Von Zumbusch Tip	9
2.1.6.4.1.2. Anüler Tip	10
2.1.6.4.1.3. Ekzantemetik Tip	10
2.1.6.4.1.4. İmpetigo Herpetiformis	10
2.1.6.4.2. Lokalize Püstüler Psöriasis	10
2.1.6.5. İnvers Psöriasis.....	11
2.1.6.6. Saçlı Deri Psöriasisi	11
2.1.6.7. Tırnak Psöriasisi.....	11
2.1.7. Histopatoloji	11
2.1.8. Hastalık Şiddetinin Tanımlanması	12
2.1.9. Komorbiditeler.....	13
2.1.10. Tanı ve Ayırıcı Tanı	14
2.1.11. Tedavi	15
2.1.11.1. Topikal Tedavi	16
2.1.11.2. Foto(kemo)terapi	16
2.1.11.3. Sistemik Konvansiyonel Tedaviler	16
2.1.11.4. Biyolojik Tedaviler	17
2.2. KARVAKROL	18
2.3. DİMETİL SÜLFOKSİT.....	20
2.4. TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR-ALFA.....	21
2.5. TİYOL-DİSÜLFİT HOMEOSTAZI	21
2.6. TOTAL OKSİDAN DURUM ve TOTAL ANTİOKSİDAN DURUM.....	22

2.7. İMİKİMOD İLE UYARILMIŞ PSÖRİASİS MODELİ	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Deney Grupları ve Psöriasis Modeli Oluşturulması	25
3.1.1. Deney Grupları.....	26
3.2. HİSTOPATOLOJİK ve İMMÜNHİSTOKİMYASAL İNCELEMELER.....	27
3.3. BİYOKİMYASAL İNCELEMELER.....	28
3.3.1. Tiyol-Disülfid Dengesi Parametreleri Ölçümü.....	29
3.3.2. Total Antioksidan Durum	29
3.3.3. Total Oksidan Durum	29
3.3.4. Oksidatif Stres İndeksi	30
3.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME	30
3.5. İSTATİKSEL ANALİZ	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. NEGATİF KONTROL GRUBU ile PSÖRİASİS GRUBUNUN İKİLİ KARŞILAŞTIRILMASI	34
4.2. HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR.....	36
4.3. KLİNİK BULGULAR.....	39
4.3.1. Eritem Bulguları.....	39
4.3.2. Skuam Bulguları.....	41
4.3.3. İndürasyon Bulguları.....	42
4.3.4. PASI Bulguları	43
4.3.5 Deri Kalınlık Ölçümü	44
4.4. BİYOKİMYASAL BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
7. KAYNAKLAR	61

8. EKLER.....	71
---------------	----



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.8. PASI skoru hesaplamasında kullanılan kriterler	12
Tablo 2.1.10. Psöriasis ayırıcı tanıları.....	15
Tablo 4.1. Negatif kontrol grubu ile psöriasis grubunun ikili karşılaştırılması	35
Tablo 4.2. Histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular	37
Tablo 4.3.1. Eritem sonuçlarının değerlendirilmesi.....	40
Tablo 4.3.2. Skuam sonuçlarının değerlendirilmesi.....	41
Tablo 4.3.3. İndürasyon sonuçlarının değerlendirilmesi.....	42
Tablo 4.3.4. PASI sonuçlarının değerlendirilmesi	43
Tablo 4.3.5. Deri kalınlık ölçümü sonuçlarının değerlendirilmesi	44
Tablo 4.4. Biyokimyasal bulgular	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.5. Psöriasis patogenezi.....	7
Şekil 2.2. Karvakrolün biyolojik etkileri ve molekül yapısı.....	20
Şekil 3.1. Psöriasis grubunda 7. günde oluşan psöriasis modeli	26
Şekil 4. Dokuların H&E ile incelenmesi	32
Şekil 4.1. Dokuların TNF- α boyası ile boyanması	34
Şekil 4.3. Karvakrol grubunda 14. gün sırt derisi.....	39

KISALTMALAR

ABY: Akut böbrek yetmezliği

ACE-İ: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

AMP: Antimikrobiyal Peptit

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokörleri

COVID-19: Koronavirus Pandemisi 2019

CRP: C Reaktif Protein

DGD: Doktorun Global Değerlendirmesi

DMSO: Dimetil Sülfoksit

DYKİ: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

HİV: İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

HPV: İnsan papilloma virüs

ICAM-1: Hücreler Arası Yapışma Molekülü-1

IFN: İnterferon

MCV: Ortalama Korpüsküler Hacim

mDH: Miyeloid Dentritik Hücre

MMP: Matriks Metaloproteinaz

MTX: Metotreksat

NO: Nitrik Oksit

NSAIDs: Non-steroidal Antiinflamatuvarlar

OSI: Oksidatif Stres İndeksi

PASİ: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi

pDH: Plazmatoid Dentritik Hücre

PPAR: Peroksizom Proliferatörü İle Aktive Olan Reseptör

PSORS: Psoriasis Duyarlılık Geni

RA-FLS: Lipopolisakkaritlerin Stimüle Ettiği Fibroblast Benzeri Sinovit

RDW: Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

SF: Serum Fizyolojik

SH: Native Tiyol

SS: Disülfid

TAS: Total Antioksidan Durum

Th: Yardımcı T hücresi

TLR: Toll Like Reseptör

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- Alfa

TOS: Total Oksidan Durum

TT: Total Tiyol

VYA: Vücut Yüzey Alanı



ÖZET

İmikumod ile Oluşturulan Sıçan Psöriasis Modelinde Sistemik Karvakrolün Tedavi

Edici Etkisinin İncelenmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Bolu, 2022

Psöriasis toplumun yaklaşık olarak %2'sini etkileyen deride eritemli, skuamlı plaklarla karakterize kronik, inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Psöriasis patogenezi karmaşık bir mekanizmaya sahip olup hala araştırmaların sürdüğü bir alandır. Psöriasisin topikal tedavisini uygulamanın zorluğu, konvansiyonel tedavilerin yan etkileri, biyolojik ajanların yüksek maliyeti ve hastalığın kronik seyri psöriasisin hem hastalar hem de devletler üzerindeki yükünü arttırmaktadır.

Bu çalışmada; %5 imikumod krem ile psöriasis modeli oluşturulan sıçanlarda sistemik karvakrolün tedavi edici etkisini histopatolojik, immünohistokimyasal, biyokimyasal ve klinik parametreler kullanarak araştırmayı amaçladık.

Çalışmada 49 adet sıçan rastgele olarak yedişerli 7 grubu ayrıldı. Negatif kontrol grubu dışındaki tüm sıçanların sırt bölgesine %5 imikumod krem 7 gün boyunca uygulanarak psöriasis modeli oluşturuldu. Yedinci gün sonunda psöriasis modeli oluşturulan bir grup ile hiçbir işlem yapılmayan negatif kontrol grubu, oluşan modelin teyit edilmesi için histopatolojik, immünohistokimyasal, biyokimyasal ve klinik parametreler kullanılarak karşılaştırıldı. Kalan gruplara sırasıyla 100mg/kg/gün serum fizyolojik (SF), 20mg/kg/gün karvakrol, 2mg/kg/hafta metotreksat (MTX), 100mg/kg/gün %5 dimetil sülfoksit (DMSO) ve 20mg/kg/gün karvakrol ile birlikte 2mg/kg/hafta metotreksat bir hafta boyunca intraperitoneal olarak uygulandı. Çalışma sonunda gruplardan elde edilen veriler histopatolojik, immünohistokimyasal, biyokimyasal ve klinik parametreler kullanılarak karşılaştırıldı. Yedinci gün sonunda psöriasis grubunda negatif kontrol grubuna kıyasla hiperkeratoz, parakeratoz, granüler tabakada incelme, akantoz, retelerde uzama, epidermal kalınlık, tümör nekroz faktör- alfa (TNF- α) bulguları anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca literatüre paralel olan bu bulgular dışında,

psöriasis grubunda negatif kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha fazla folikülit ve dermoepidermal ayrışma izlendi. Bu bulgulara dayanarak psöriasis model oluşumu teyit edildi. Karvakrol grubunda SF grubuna kıyasla parakeratoz, akantoz ve inflamasyon değerleri ile 14. gün psöriasis alan şiddeti indeksi (psoriasis area severity index, PASI) değerleri anlamlı derecede düşük bulundu. DMSO grubunda hiperkeratoz, akantoz, retelerde uzama, epidermal kalınlık değerleri SF grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulundu. Çalışmamızda 20 mg/kg karvakrol, referans ilaç olan metotreksata göre histopatolojik ve klinik parametrelerde; %5 DMSO ise histopatolojik parametrelerde daha fazla gerileme sağladı. Karvakrol ve metotreksatın birlikte kullanıldığı grupta sadece karvakrol kullanılan gruba kıyasla histopatolojik parametrelerde ve TNF- α seviyelerinde daha az gerilme izlenmiştir. Psöriasis grubunda negatif kontrol grubuna göre oksidatif stres indeksi (OSI) değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Grupların karşılaştırılmasında; doku örneklerinde total antioksidan durum (total antioksidan status, TAS), total oksidan durum (total oksidan status, TOS), OSI ve serum örneklerinde total tiyol (TT), disülfit (SS) ve doğal tiyol (native tiyol, SH) düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık izlemedi.

Sonuç olarak çalışmamızdan elde edilen veriler; sistemik uygulanan karvakrol ve DMSO'nun psöriasis lezyonlarının tedavisinde etkili olabilecek moleküller olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Psöriasis, Karvakrol, Dimetil Sülfoksit, İmikimod ile uyarılmış psöriasis modeli, Oregano, Kekik

ABSTRACT

Investigation of the Therapeutic Effect of Systemic Carvacrol in Imiquimod-Induced Rat Psoriasis Model, Medical Speciality Thesis, Bolu, 2022

Psoriasis is a chronic, inflammatory skin disease characterized by erythematous, scaly plaques on the skin which affects approximately 2% of the population. The pathogenesis of psoriasis has a complex mechanism and is still an area of research. In psoriasis; the difficulty of applying topical agents, the side effects of conventional treatments, the high cost of biological agents and the chronic nature of the disease increase the burden of psoriasis on both patients and states.

In this study; we aimed to investigate the therapeutic effect of systemic carvacrol using histopathological, immunohistochemical, biochemical and clinical parameters in rats with psoriasis model induced with 5% imiquimod cream.

In the study, 49 rats were randomly divided into 7 groups and all groups had 7 rats. A psoriasis model was created by applying 5% imiquimod cream to the back of all rats except the negative control group for 7 days. At the end of the seventh day, a group in which psoriasis model was created and a negative control group which did not undergo any treatment were compared using histopathological, immunohistochemical, biochemical and clinical parameters to confirm the psoriasis model. In the remaining groups, respectively 100mg/kg/day saline (SF), 20mg/kg/day carvacrol, 2mg/kg/week methotrexate, 100mg/kg/day 5% DMSO and 20mg/kg/day carvacrol together with 2mg/kg/week methotrexate was administered intraperitoneally for one week. At the end of the study, the data obtained from the groups were compared using histopathological, immunohistochemical, biochemical and clinical parameters.

At the end of the seventh day, hyperkeratosis, parakeratosis, thinning of the granular layer, acanthosis, elongation of the rete, epidermal thickness and TNF- α findings were found to be significantly higher in the psoriasis group compared to the negative control group. Apart from these findings, which are parallel to the literature, significantly more folliculitis and dermoepidermal separation were observed in the psoriasis group compared to the negative control group. These findings confirmed the psoriasis model formation. In carvacrol group parakeratosis, acanthosis, inflammation values and 14th day PASI values were found to be significantly lower compared to the SF group. In DMSO group hyperkeratosis, acanthosis, elongation of the rete, and epidermal thickness values were found to be significantly lower compared to the SF group. In our study; in histopathological and clinical parameters 20 mg/kg carvacrol, in histopathological parameters 5% DMSO caused a greater decrease compared to the reference drug methotrexate. In the group in which carvacrol and methotrexate were used together, it caused less decrease in histopathological parameters and TNF- α levels compared to the group in which only carvacrol was used. OSI values were found to be significantly higher in the psoriasis group compared to the negative control group. TAS, TOS, OSI levels in tissue samples and TT, SS, SH levels in serum samples did not differ significantly between the groups.

In conclusion, the data obtained from our study show that systemically administered carvacrol and DMSO are molecules that can be effective in the treatment of psoriasis lesions.

Keywords: Psoriasis, Carvacrol, Dimethyl Sulfoxide, Imiquimod induced psoriasis model, Oregano, Thyme

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriasis toplumun yaklaşık %2'sini etkileyen, deride eritemli zeminde üzeri skuamlı papül, plak veya püstüllerle seyreden; kronik, otoinflamatuvar, hiperproliferatif bir cilt hastalığıdır (1, 2). Türkiye'de 1 milyon, dünyada ise 125 milyondan fazla kişiyi etkilediği öngörülmektedir (3). Psöriasisin etiopatogenezi hala net olarak anlaşılamamıştır ve oluşumuna neden olan otoantijen bilinmemektedir (1, 2).

Psöriasis hastalığının tedavisinde ciddi zorluklar yaşanmaktadır. Bu durum hastalarda fiziksel ve psikolojik yönden ciddi sorunlara neden olmaktadır. Vakaların çoğunluğunu teşkil eden hafif şiddette psoriasiste topikal tedaviler kullanılırken, orta ve şiddetli vakalarda artmış inflamasyon sebebiyle, artrit ve diğer komorbiditeleri engellemek veya en aza indirmek için topikal ve sistemik tedavilerin birlikte kullanılması önerilmektedir (2, 4, 5).

Psöriasis ile ilgili yapılan birçok hayvan deneyinde imikimod ile indüklenen psöriasis modelleri kullanılmış ve aday moleküllerin modeller üzerindeki etkisi araştırılmıştır (6, 7). Bu model insanlardaki psöriasisi hayvanlarda en iyi taklit eden modellerden biri olmasının yanı sıra düşük maliyetli, kolay, hızlı ve tekrarlanabilir olması en önemli avantajlarıdır (6, 8).

Hastalığın tedavisinde daha etkili ilaçlar geliştirmek için bugüne kadar birçok molekül araştırılmış ve her geçen gün bunlara yenilerinin eklendiği çalışmalar yayınlanmaktadır (9-12).

Karvakrol kekik ve kerkik otu da dahil olmak üzere çok sayıda aromatik bitki tarafından üretilen monoterpenik bir fenoldür (13). Son yıllarda karvakrolün biyolojik etkilerini belirlemek amacıyla önemli araştırmalar yapılmıştır. Karvakrolün antioksidan, antibakteriyel, antifungal, akarisidal, antineoplastik, antiinflamatuvar, hepatoprotektif, vazorelaksan, antidepresan, spazmolitik ve antitrombosit özellikler gibi birçok biyolojik ve farmakolojik özelliklere sahip olduğu yapılan in vivo ve in vitro çalışmalardan elden edilen sonuçlarla gösterilmiştir (13, 14).

Biz bu çalışmamızda, daha önce psöriasiste çalışılmamış olan sistemik karvakrolün psöriasis lezyonları üzerindeki tedavi edici etkisini, sıçanlar üzerinde imikimod ile indkleyeceğimiz psöriasis modeli üzerinde araştırmayı planlamaktayız.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSÖRIASİS

2.1.1. Tanım

Psöriasis, derinin kronik, proliferatif ve inflamatuvar bir hastalığıdır (15). Travma, enfeksiyonlar, ilaçlar gibi çevresel tetikleyici faktörler yatkın bireylerde hastalığa neden olabilir. Karakteristik olarak; lokalize veya yaygın, keskin sınırlı, gümüşü skuamlı, eritemli plaklar ile seyreder. Histolojisinde epidermiste hiperkeratoz, parakeratoz, akantoz ve dermiste kıvrımlı, dilate olmuş damarlar ve ağırlıklı olarak lenfositlerin baskın olduğu inflamatuvar bir infiltrat izlenir. Psöriasis hastalarının %20-30'una psöriatik artirit eşlik etmekle birlikte, psöriasis hastalarında kalp damar hastalıkları ve metabolik sendrom gibi komorbiditelerin riski artmıştır (16).

2.1.2. Tarihçe

Tarihte psöriasis hastalığı ile ilgili ilk tanımlamalar Hipokrat ve Celsus tarafından yapılmış fakat hastalık için spesifik bir terim kullanılmamıştır (17). Sınıflandırmalarında kuru ve pullu döküntüler “lopoi” başlığı altında gruplandırılmış ve bu grubun psöriasis ve leprayı içerdiği düşünülmektedir. Hebra 1841'de psöriasisin klinik özelliklerini lepradan net olarak ayırmıştır (16). Tanı ve tedavi ile ilgili en büyük gelişmeler 20. yüzyılda yaşanmakla birlikte psöriasis hala patogenezi üzerinde çalışmaların devam ettiği bir hastalıktır (17).

2.1.3. Epidemiyoloji

Psöriasis tüm dünyada gözlenen bir hastalıktır ve sıklığı bölgelere göre farklılık gösterir. Amerika'da nüfusun %2'si psöriasisden etkilenmekle birlikte bu oran Kuzey Avrupa ülkelerinde %11'lere kadar çıkmaktadır. Psöriasis her yaşta gözlemlenebilmektedir fakat başlangıç dönemi için 15-20 ve 55-60 yaşları olmak üzere iki farklı pik dönemi mevcuttur. Psöriasis iki cinsiyeti de eşit sıklıkta tutan bir hastalıktır (3).

2.1.4. Etiyoloji

Psöriasisin etiyojisi net olarak bilinmemektedir, fakat genel olarak T lenfositlerin aracılık ettiği otoinflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Multifaktöryel bir hastalık olup genetik, epigenetik, çevresel ve immünolojik faktörler hastalık oluşumunda birlikte rol oynar (15).

2.1.4.1. Genetik

Çalışma serilerinde psöriasis hastalarının ailelerinde %35 ile %90 arasında pozitif aile öyküsü bildirilmiştir (15). Çift yumurta ikizlerinde psöriasis %15-30 oranlarında gözlenirken, tek yumurta ikizlerinde bu oran dramatik olarak %65-72'lere kadar çıkmaktadır (18). Yapılan genetik çalışmalarda psöriasis ile ilgili 50 farklı gen tespit edilmiştir. "Psöriasis duyarlılık genleri" (PSORS 1-12) olarak adlandırılan bu genler genetik riskin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (19). Bunlardan en önemli olan PSOR1 geni 6. Kromozomda yer alan İnsan Lökosit Antijen (HLA)-Cw6'dır. Bu gen ile psöriasis gelişme riski 10 ile 20 kat arasında artmaktadır. Daha şiddetli ve erken yaşta başlayan Tip 1 psöriasis, guttat psöriasis ve koebner fenomeni birlikteliğinin bu gene eşlik etme ihtimali daha yüksektir (16). Generalize püstüler psöriasiste görülen interlökin (IL)36RN mutasyonu hastalığın daha unstabil formlarıyla ilişkilendirilmiştir (20). LCE3 mutasyonu epitelyal bariyerin hasarlanması durumunda epidermiste izlenen hiperproliferasyon ile ilişkilendirilmiş ve koebner fenomeninde ve psöriatik artritli bazı hastalarda mevcut olduğu gösterilmiştir (19).

2.1.4.2. Diğer Tetikleyici Faktörler

Hem eksternal hem de internal (sistemik) nedenler psöriasis oluşumunda tetikleyici rol oynayabilir (16).

2.1.4.2.1. Travma

Koebner fenomeni, psöriasisli kişilerde başlagıçta normal olan cilt dokusunda kutanöz travma sonrası psöriaziform lezyonların oluşumu olup, psöriasisli kişilerin yaklaşık %25'inde görülür (21). Fiziksel travmanın yanında, friksiyon, böcek ısırıkları, yanıklar, allerjik ve tahriş edici reaksiyonlar, cerrahi insizyon ve radyasyona maruz kalma da koebner fenomenine neden olan sebepler arasında yer alır (22).

2.1.4.2.2. Enfeksiyon

Çoğunlukla bakteriyel enfeksiyonlar olmak üzere enfeksiyonlar psöriasisi indükleyebilir veya ağırlaştırabilir. Özellikle streptokokal farenjit en yaygın nedendir. Ayrıca streptokoklar diş absesi, perianal selülit veya impetigo sonrası psöriasisi tetikleyebilirler. Sıklıkla guttat psöriasis veya mevcut plak psöriasisinde alevlenmelere neden olurlar (16, 23). Psöriasisi indüklediği gösterilen diğer patojenler arasında *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *insan bağışıklık yetmezlik virüsü* (HIV), *human papilloma virüs* (HPV), *Malassezia* ve *Candida* enfeksiyonları yer almaktadır (24).

2.1.4.2.3. İlaçlar

Psöriasisi agreve eden veya ilk kez oluşmasına neden olan bir çok ilaç bildirilmiş olup bunlar arasında antimalaryal ilaçlar, beta blokörler, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-İ), digoksin, amiadoron, lityum, non-steroidal antiinflamatuvarlar (NSAIDs), interferon (IFN) alfa ve gama, anjiotensin reseptör blokörleri (ARB), imikimod, gemfibrozil, fluoksetin, karbamazepin, olanzapin, doksisisiklin, simetidin ve penisilinler bulunmaktadır (23, 25, 26). Psöriasisin tedavisinde oldukça sık kullanılan TNF- α inhibitörlerine bağlı, özellikle palmoplantar psöriasis olmak üzere, paradoksal psöriasis gelişebilmektedir (27, 28). Ayrıca Koronavirüs Pandemisi-2019 (COVID-19) sürecinde, hem COVID-19 enfeksiyonuna hem de

bu virüse karşı kullanılan aşılarla bağı olarak de novo vakalar veya mevcut vakalarda alevlenmelerin gözlemlendiği bildirilmiştir (29-31).

2.1.4.2.4. Alkol, Sigara ve Obezite

Obezite, artmış alkol ve sigara tüketimi psöriasis ile ilişkili bulunmuştur (16). Alkol kullanım oranları psöriasis hastalarında sağlıklı kişilere kıyasla daha yüksek orandadır (%18-%2) (32). Günde 20 adetten fazla tüketilen sigara şiddetli psöriasis gelişimini 20 kat artırmaktadır (33). Sigara tüketimi özellikle püstüler psöriasisle ilişkili bulunmuştur (24). Obez hastalarda psöriasis prevalansı yüksek olmakla birlikte obezite genellikle hastalığın başlangıcından önce mevcuttur (16).

2.1.4.2.5. Stres

Psöriasis bir psikokütanöz hastalık olarak ele alınmaktadır (34). Emosyonel stres, depresyon veya anksiyete psöriasis hastalarında yüksek oranda seyretmektedir (16, 34). Psikolojik destek alan psöriasis hastalarında hastalık şiddetinde azalmalar görülmüştür (35).

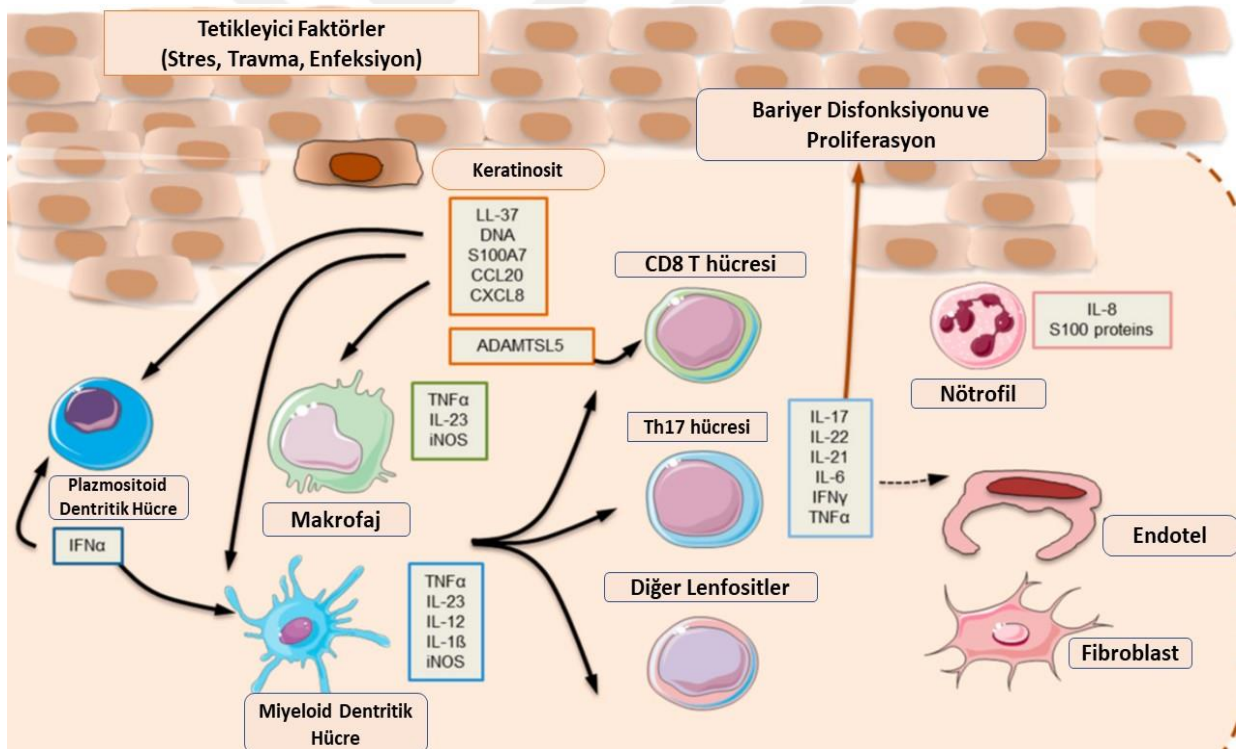
2.1.5. Patogeneze

Psöriasis dermatolojinin majör hastalıklarının başında gelmekte olup etiyopatogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bu konu hakkındaki çalışmalar günümüzde halen devam etmektedir.

Hem edinsel hem de doğal bağışıklık sistemi psöriasis oluşumunda rol oynar. Hastalık oluşumunda immün sistemdeki disregülasyon ve keratinosit hiperproliferasyonu temel olarak sorumlu tutulmaktadır (36).

Keratinositlerin patogeneze olan katkıları, travma, stres, ilaçlar gibi keratinositlerde hasar oluşturan durumlar sonrasında, immün sistemi uyarabilen, birçok sitokin, kemokin ve peptitleri salgılamalarıdır. S100, LL37 gibi antimikrobiyal peptidler (AMP), IL-6, IL-8, IL-10 ve CXCL10, CCL20 bunlar arasındadır. IL-18 bölgeye nötrofillerin göç etmesini sağlar.

Bölgeye gelen nötrofillerden AMP'ler ve patogeneizde anahtar rol oynayan IL-17 sentezi başlar. IL-17 antagonisti olan sekukinumab kullanımı sonrası psöriatik lezyonlardaki nötrofil ve ona bağlı sitokinlerde dramatik bir düşüş meydana gelir. Hasarlı keratinositlerin veya patojenlerin DNA'sı LL37 ile kompleks oluşturarak plazmositoid dendritik hücrelerdeki (pDH) Toll Like Reseptör (TLR)-9'u aktifleştirir. pDH'den IFN- α serbestleştirilir. IFN- α , TNF- α , IL-6, IL-1 β , miyeloid dendritik hücreleri (mDH) aktive eder. Bu aktivasyonla mDH'den salınan IL-12, TNF- α ve IL-23 gibi sitokinler T hücrelerde aktivasyona ve farklılaşmaya neden olur. Aktive olan yardımcı T hücresi (Th)1 ve Th17 ve dendritik hücrelerden salınan IL-7, IL-12, IL-23 IL-1, IL-6 ve TNF- α keratinositlerin tekrar indüklenmesine neden olarak kaskatın tekrarlayarak bir döngü halinde devam etmesine neden olurlar (Şekil 2.1.5) (18, 19, 36, 37).



Şekil 2.1.5 Psöriasis patogenezi (38)

2.1.6. Klinik Özellikler

Psöriasis klasik olarak üzerinde gümüş renkli skuamalar izlenen, eritemli ve keskin sınırlı plaklarla karakterizedir. Lezyonların dağılımı ve morfolojisine göre; kronik plak psöriasis, guttat psöriasis, püstüler psöriasis ve eritrodermik psöriasis gibi klinik tiplere ve alt tiplere ayrılır. Aynı hastada farklı alt tipler birlikte bulunabilir (39).

2.1.6.1. Plak Psöriasis

En sık görülen psöriasis tipidir. Genellikle diz, dirsek, gluteal alan, sakral alan, saçlı deri ve umbilikal bölgelere predileksiyon gösteren eritemli ve skuamlı plaklarla karakterizedir (40). Klinik tanıda yardımcı bazı fenomenlerden ve bulgulardan yararlanılır.

Daha önce normal olan alanlarda, travmaya maruziyet sonrasında psöriatik lezyonların oluşmasına koebner fenomeni denir. Bazı psöriatik lezyonların çevrelendiği beyaz soluk halka Woronoff halkası olarak adlandırılır (16). Künt uçlu bir cisimle lezyon üzerindeki skuamaların kazınmasını takiben, sedefi renkli skuamaların daha görünür hale gelip, parçalanarak dökülmeleri Mum lekesi fenomeni, kazımaya devam edilmesi halinde dermal kapillerin kırmızı noktalar halinde görülmesi Auspitz fenomeni olarak adlandırılır (41). Alevlenmeler esnasında, çoğunlukla lezyonlara kaşıntı eşlik eder. Mevcut plakları çevreleyen uydu papüller, hastalığın anstabil olduğunu gösterir. İltihaplı lezyonlarda hassasiyet olabilir. Bir lezyonun iyileşmesi genellikle merkezde başlar ve anüler halka şeklinde psöriatik lezyonlarla sonuçlanır (16, 41).

2.1.6.2. Guttat Psöriasis

Guttat psöriasis ismi Latince damla anlamına gelen “gutta” kelimesinden türetilmiştir. Genellikle gövde üst kısımlarında ve ekstremit proksimallerinde damla şekilli psöriatik plaklar halinde izlenir. Çocuk ve genç erişkinlerde, Grup A beta hemolitik streptokoklara bağlı üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonraki birkaç hafta içinde gözlenmesi tipiktir. Klasik plak

psöriasisse göre daha iyi prognozludur. Seyri sırasında diğer psöriasis tiplerine dönüşebilir (16, 42, 43).

2.1.6.3. Eritrodermik Psöriasis

Psöriatik lezyonların vücudun en az %75'ini kapladığı, nadir görülen, sistemik semptomların eşlik edebildiği, ciddi seyirli bir psöriasis alt tipidir. Herhangi bir psöriasis formu eritrodermik psöriasisse dönüşebilirken önceden hastalık olmayan kişilerde ilk klinik tip olarak da ortaya çıkabilir (44).

Emosyonel stres, sistemik steroidler başta olmak üzere bazı ilaçlar, psöriasis tedavisinin ani sonlandırılması, deriye uygulanan travma, güneş yanığı, topikal iritanların kullanımı, yoğun fototerapi ve enfeksiyonlar tetikleyici nedenler arasında gösterilebilir. Vücutta sıvı, elektrolit ve protein kaybı oluşur. Üşüme, titreme, hipo-hipertermi, taşikardi, hipotansiyon, dehidratasyon, lenfadenopati gibi sistemik bulgular izlenebilir. Dehidratasyona bağlı, yaşlı hastalarda yüksek debili kalp yetmezliği riski bulunur (44, 45).

2.1.6.4. Püstüler Psöriasis

Püstüler psöriasis, psöriasisin steril püstüllerle kendini gösteren klinik alt tipidir. Generalize ve lokalize formları mevcuttur (46).

2.1.6.4.1 Generalize Püstüler Psöriasis

Von Zumbusch tipi, anüler tip, ekzantematik tip, impetigo herpetiformis generalize alt tiplerdir (47).

2.1.6.4.1.1. Von Zumbusch Tip

Tüm vücutta yaygın olarak yerleşmiş eritemli zeminde birkaç mm çapında steril püstüller tipiktir. Ataklar halinde seyreder ve sistemik semptomlar eşlik edebilir. Ani kesilen sistemik steroid tedavisi, gebelik, diyabet, emosyonel stres, bazı ilaçlar, enfeksiyonlar,

hipokalsemi, topikal iritan tedaviler sık nedenleri arasında sayılabilir. Püstüller birleşerek gölcükler oluşturur ve hafif skuam bırakarak iyileşirler. Cilt lezyonlarında yanma, batma, hassasiyet olabilir veya tablo eritrodermiye kadar ilerleyebilir. Hipo-hipertermi, halsizlik, baş ağrısı, üşüme, titreme, taşikardi, hipotansiyon, takipne eşlik eden diğer sistemik bulgulardır. Güncel çalışmalarda plak psöriasisin eşlik etmediği izole püstüler psöriasisde IL-36RN geninde mutasyonlar saptanmıştır (46, 48).

2.1.6.4.1.2. Anüler Tip

Lezyonların merkezden iyileşirken periferinde aktif püstüllerin eritemin ve deskumasyonların eşlik ettiği anüler görünümlü varyanttır (48).

2.1.6.4.1.3. Ekzantematik Tip

Genellikle bir ilaç veya enfeksiyon gibi tetikleyici nedenlerden sonra vücutta yaygın olarak gelişen fakat sistemik semptomların eşlik etmediği püstüler psöriasis varyantıdır (48).

2.1.6.4.1.4. İmpetigo Herpetiformis

Püstüler psöriasisin gebelik ile ilişkili formudur. Hem bebek hem de anne için risk teşkil eder (48).

2.1.6.4.2 Lokalize Püstüler Psöriasis

Lokalize formlar; Akrodermatitis kontinue of Hallopeau ve palmoplantar püstüler psoriasis olarak sayılabilir (47). En az 3 ay süren steril püstüller ağırlıklı olarak palmar ve plantar bölgede yerleşimli ise palmoplantar püstüler psöriasis; tırnak ve parmaklarda lokalize ise akrodermatitis kontinue of Hallopeau olarak adlandırılır. Plak psöriasisine göre daha kronik ve tedaviye dirençlidir. Sigara içenlerde ve kadın cinsiyette baskındır. Hastaların yaşam kalitesini ciddi olarak etkilemektedir (46-48).

2.1.6.5. İnvers Psöriasis

Psöriasis hastalarının %5'inde görülen, kasıklar, aksilla, meme altı, göbek ve intergluteal alan gibi fleksural alanların tutulduğu psöriasis tipidir. Fleksural alanlardaki nem nedeniyle genellikle lezyonlarda skuam izlenmez ve maserasyona eğilim mevcuttur. Tedaviye dirençli psöriasis tipleri arasında yer almaktadır (49).

2.1.6.6. Saçlı Deri Psöriasisi

Psöriasis hastalarının %80'inde saçlı deri tutulumu mevcuttur. Saçlı deride eritemli, skuamlı, sınırları keskin plaklarla seyreder. Bu bölgeye topikal tedavilerinin uygulanmasının zorluğu nedeniyle daha dirençli seyretmektedir. Klinik ve histopatolojik olarak seboreik dermatit ile karışır (16, 50).

2.1.6.7. Tırnak Psöriasisi

Tüm psöriasisli hastaların %40-50'sinde tırnak tutulumu gözlenirken bu oran psöriatik artritli hastalarda %87'lere kadar çıkabilir. Psöriasis hastalarında tırnağın etkilenmiş olduğu bölgeye göre farklı tırnak bulguları gelişir. Matriks tutulumunda: trakionişi, lökonişi, pitting, lunulada kırmızı leke, yatay oluklanma, Beau çizgileri, onikomadezis gözlenirken; tırnak yatağı tutulumunda: yağ damlası bulgusu (Salmon yamaları), splinter hemoraji, tırnak yatağı hiperkeratozu, onikolizis gözlenen bulgulardandır (51).

2.1.7. Histopatoloji

Psöriasis hastalarında erken evre lezyonların histopatolojik özellikleri tanı koydurucu değildir. Papiler dermiste ödem ve kılcal damarlarda dilatasyon ile birlikte lenfosit ve makrofajlardan oluşan yüzeysel perivasküler infiltrat görülür. Epidermiste ise parakeratoz olmadan hafif epidermal akantoz ve keratinositlerde şişme görülür. Makrofajlar ve lenfositler epidermiste izlenirken erken evrede nötrofiller henüz tespit edilemez (16). Uzamış rete

kenarları ile düzenli akantoz, retelerin alt uçlarında birleşme, suprapapiller incelme, parakeratoz, granüler tabakada incelme veya silinme, stratum korneumdaki nötrofil kümeleri, (Munro mikroabseleri) dermal kapillerde dilatasyon ve uzama tipik psöriatik plaklarda izlenebilen histopatolojik özelliklerdir. Püstüler psöriasisde stratum spinozumdaki nötrofiller ve etrafında spongioz olması özel olarak Kogoj'un spongiform püstülü şeklinde adlandırılır (52, 53).

2.1.8. Hastalık Şiddetinin Tanımlanması

Psöriasis şiddetini her yönüyle belirlemek için standardize edilmiş tek bir yöntem mevcut değildir. Bunlar arasında en çok kullanılanlar: PASİ, Vücut Yüzey Alanı (VYA), Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ), Doktorun Global Değerlendirmesi (DGD)'dir (54).

Psöriasis Alan Şiddet İndeksi (PASİ): En sık kullanılan klinik ölçektir. PASİ'de baş-boyun, gövde, üst ve alt ekstremitedeki lezyonlar tutulum alanlarına göre ayrı ayrı ele alınarak; eritem (E), deskuamasyon (D) ve endürasyon (I) şiddetine göre puanlamaya tabi tutulur (Tablo 2.1.8) (54).

Tablo 2.1.8: PASI skoru hesaplamasında kullanılan kriterler (54)

Tutulum Alanı (A)	Lezyonların Morfoloji Şiddeti (E, D, I)
%0: 0	0: hiç yok
%0-10: 1	1: hafif
%10-29: 2	2: orta
%30-49: 3	3: şiddetli
%50-69: 4	4: çok şiddetli
% 70-89: 5	
%90-100: 6	

PASI hesaplaması aşağıdaki formülle yapılır.

$0,1 \times Ab \times (Eb + Ib + Db) + 0,3 \times Ag \times (Eg + Ig + Dg) + 0,2 \times Aü \times (Eü + Iü + Dü) + 0,4 \times Aa \times (Ea + Ia + Da)$. (b: baş-boyun, g: gövde, ü: üst ekstremiteler, a:alt ekstremiteler) (54).

VYA ≤ 10 , PASİ ≤ 10 , DGD ≤ 2 , DYKİ ≤ 10 olması hafif plak psoriasis; VYA ≤ 10 , PASİ ≤ 10 , DGD > 2 , DYKİ > 10 orta-şiddetli plak psoriasis olarak kabul edilir (55).

2.1.9. Komorbiditeler

Psoriasis, hastalar üzerinde ciddi derecede etkisi olan birçok komorbid durumla ilişkili olabilmektedir. Özellikle orta-şiddetli psoriasis hastalarında, ortak patojenik mekanizmalarla ilişkili olabilen bu komorbiditeler daha yüksek bir oranda görülür (56).

Metabolik sendrom genellikle merkezi obezite, hipertansiyon, insülin direnci ve dislipidemi kombinasyonunun varlığı ile tanımlanır. Çalışmalar hem yetişkin hem de pediatrik popülasyonda metabolik sendromun, psoriasis olan hastalarda olmayanlara kıyasla daha yaygın olduğunu bulmuştur (56, 57).

Psoriasis olan hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri yaygındır. Bu nedenle kardiyovasküler hastalık riskinde artış mevcuttur. Psoriasis, miyokard enfaktüsü için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.(58)

Crohn hastalığı , ülseratif kolit, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, peptik ülser gibi gastrointestinal hastalıklar psoriasise eşlik edebilmektedir (56).

Üvetit, episklerit, keratokonjonktivitis sikka gibi oküler bulguların bazı çalışmalarda psoriais hastalarında daha sık olduğu belirtilmiştir (56).

Diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, psöriatik artrit, uyku apne sendromu, kronik obstruktif akciğer hastalığı, depresyon, distimi, alkolizim, suisid eğilimi, seksüel disfonksiyon

ve artmış enfeksiyon riski psöriasis hastalarına eşlik edebilen diğer komorbid durumlardır (56, 57).

Psöriasis hastalarında yaşla birlikte komorbiditeler daha sık gözlenmektedir. Bir çalışmada, 65 yaşından büyük hastalarda hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, bel-kalça oranı, diyabetes mellitus ve yüksek kan şekeri düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek prevalansa sahip olduğu bildirilmiştir. Sağlıklı kontrollere kıyasla psöriatik hastalarda tip 2 diyabet riskinde 4 kat, miyokard enfarktüsü riskinde 3 kat artış ve yaşam beklentisi 4 yıl kısa bulunmuştur. 65 yaş üstü tüm psöriasis hastalarının yaklaşık yarısında en az üç komorbidite olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Başka bir çalışmada, şiddetli psöriasisi olan hastaların, psöriasis olmayan hastalardan yaklaşık 3-4 yıl önce öldüğü bildirilmiştir (56, 59).

2.1.10. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Psöriasisin kendine özgü laboratuvar bulgusu yoktur. Tanı genellikle klinik bulgulara dayanılarak konulur. Hastalığın özellikle atipik varyantları birçok hastalıkla ayırıcı tanıya girer. Histopatolojik inceleme şart olmayıp tanıda zorlanılan durumlarda yapılabilir (60).

Psöriasis klinik alt tipine göre ayırıcı tanıya giren hastalıkların bazıları Tablo 2.1.10'da belirtilmiştir (16, 60, 61).

Tablo 2.1.10 Psöriasis ayırıcı tanıları

Hastalık Alt Tipi	Ayırıcı Tanı
Kronik plak psoriasis	Mikozis fungoides, parapsöriasis, hipertrofik liken planus, Bowen hastalığı, diskoid lupus eritematozus, seboreik dermatit, liken simpleks kronikus, sifiliz, liken planus, pitriyazis likenoides kronika, subakut lupus eritematozus, psoriasiform ilaç erüpsiyonları
Guttat psöriasis	Pityriasis likenoides kronika, tinea corporis, sifiliz, pityriasis rosea, lenfomatoid papüloz, küçük plak tipi parapsöriasis, mikozis fungoides
Püstüler psöriasis	Akut generalize ekzantematöz püstüloz, subkorneal püstüler dermatit, püstüler miliyarya, immünoglobulin A pemfigusu, pemfigus folyaseus, püstüler ilaç erüpsiyonları
Eritrodermik psöriasis	Tüm eritrodermi nedenleri
Palmoplantar psöriasis	Kronik egzama, pitriyazis rubra pilaris, akkiz keratodermalar, tinea pedis et manum, dishidrotik egzema

2.1.11. Tedavi

Psoriasis hastalarının tedavisi sadece cilt lezyonlarına yönelik değil, aynı zamanda mevcut veya ileride gelişebilecek olan komorbiditelere de odaklanarak oluşturulmalıdır. Her hasta için tedavi bireysel olarak planlanmalıdır. Tedavide mevcut topikal ve sistemik ajanlardan ya da fototerapi seçeneklerinden yararlanılır (16).

2.1.11.1. Topikal Tedavi

Psöriasisin tedavisinde en yaygın kullanılan tedavi biçimi topikal tedavi olup hastaların %70-80'i bu gruptadır. Hafif derecede psöriasiste tek başına ya da orta-şiddetli psöriasiste sistemik tedavilerle kombine olarak kullanılır. Saçlı deri, tırnak, yüz, palmopantar bölge ve genital bölge gibi özel tutulumu olanlarda tek başına topikal tedavi önerilmez. Topikal kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri, D vitamini analogları, tazaroten tedavide birinci basamakta kullanılan ajanlardır. Nemlendiriciler ise her aşamada psöriasis hastalarına destek olarak önerilmelidir. Topikal antralin gibi seçenekler hasta konforunu etkilemesi nedeniyle günümüzde pek tercih edilmemektedir (62).

2.1.11.2. Foto(kemo)terapi

Topikal tedavinin kullanılamadığı ya da yetersiz kaldığı durumlarda fototerapi seçeneği ön plana çıkar. Genellikle sağlık kuruluşlarında ve haftada birkaç kez uygulandığından, fototerapi planlanan hastalarda hastaneye ulaşım, hastanın zamanının uygunluğu gibi değişkenler dikkate alınmalıdır. Psoralen ve ultraviyole A, dar bant UVB, geniş bant UVB, ekzimer lazer gibi hedefe yönelik tedaviler, balneoterapi, ev fototerapisi ve fotodinamik tedavi psöriasiste kullanılan fototerapi seçenekleridir. Günümüzde dar bant UVB yan etkisinin az olması ve kolay kullanımı nedeniyle öncelikle tercih edilmektedir (63, 64).

2.1.11.3. Sistemik Konvansiyonel Tedaviler

Orta ya da şiddetli psöriasiste veya özel bölge tutulumu olan hastalarda sistemik tedaviler kullanılır.

Metotreksat (MTX): MTX bir folik asit antagonisti olup, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek, özellikle hızlı çoğalan hücrelerde mitozu engeller ve hücre çoğalmasını inhibe eder. İmmünsupresif, immünomodülatör ve antiinflamatuvar etki gösterir. Psöriasisin tüm

klirik formlarında etkili olarak kabul edilmektedir. Haftada bir 7.5mg ile 25 mg arası dozlarda oral ya da subkutan enjeksiyon olarak uygulanır (65, 66).

Asitretin: Asitretin ikinci nesil sentetik bir retinoidir. Retinoik asit reseptörlerinden α , β ve γ 'ya bağlanarak; antiinflamatuvar, immünomodülatör, anti-anjiyojenik ve anti-keratinosit etki gösterir. Psöriasis tedavisinde kullanılan diğer sistemik ajanlardan önemli bir farkı immünsüpresif ve sitotoksik özelliklerinin olmamasıdır. Gebelik kategorisi X olduğu için gebelerde ve gebelik planlayan kişilerde kullanımı kontrendikedir. Genellikle günlük 25-50 mg dozlarda oral olarak kullanılır (67, 68).

Siklosporin: Siklosporin bir kalsinörin inhibitörüdür. T lenfositlerinden özellikle IL-2 olmak üzere sitokinlerin salınımını bloke edererek etki gösterir. Günlük 2.5-5 mg/kg arası dozlarda kullanılır. Güçlü immünsüpresif, nefrotoksik, kardiyotoksik olması ve birçok ilaçla etkileşime girmesi nedeniyle dermatologlar tarafından sık tercih edilen bir tedavi ajanı değildir. Uygun hastalarda, hızlı etki istenen durumlarda kısa süreli ya da diğer tedavilerle dönüşümlü olarak kullanımı mümkündür. Toplam kullanım süresi 2 yılı geçmemelidir (69, 70).

2.1.11.4. Biyolojik Tedaviler

Sistemik konvansiyonel tedavilere dirençli ya da bu tedavilerin kullanılmadığı orta-şiddetli psöriasis veya psöriatik artrit olgularında biyolojik ajanlar kullanılabilir. Psöriasisin immünopatogenezi anlaşıldıkça sorumlu sitokinlere yönelik biyolojik ajanların gelişimi hız kazanmıştır. TNF- α 'ya bağlanarak etkilerini nötralize eden biyolojik ajanlar; infliksimab, etanercept, adalimumab, sertolizumab-pegoldür. Hızlı etki istenen durumlarda infliksimab, 4 yaş üstü çocuk hastalarda adalimumab, gebe hastalarda sertolizumab-pegol gibi anti-TNF ajanların kullanımı ön plandadır. Brodalumab, sekukinumab ve iksekizumab IL-17'yi inhibe eden monoklonal antikorlardır. Ustekinumab IL-12 ve IL-23 ün ortak alt ünitesi olan p40'a

bağlanırken; tildrakizumab, guselkumab ve risankuzimab ise IL-23 sitokininin P19 alt ünitesine bağlanarak etki gösteren biyolojik ajanlarıdır (16, 71, 72).

2.2. KARVAKROL

Bitkilerden türetilen ve farklı amaçlarla kullanılan kimyasal bileşiklere fitokimyasallar denir ve fitokimyasalların kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (73). Karvakrol kekik ve kelkik otu da dahil olmak üzere çok sayıda aromatik bitkilerden üretilen monoterpenik bir fenoldür. Günümüzde karvakrol, kozmetik formülasyonlarda bir gıda tatlandırıcı ve koruyucu bileşen olmanın yanı sıra bir koku bileşeni olarak da düşük konsantrasyonlarda kullanılmaktadır (13). Karvakrol, genellikle düşük konsantrasyonlarda güvenli bir kimyasal olarak kabul edilir. Gıdalar içinde katkı maddesi olarak kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır (74).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda karvakrolün antioksidan, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antifungal, akarisidal, hepatoprotektif, antineoplastik, vazorelaksan, antidepresan, spazmolitik ve antitrombosit özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (13, 14).

Karvakrol antiinflamatuvar etkisini; siklooksijenaz-2'nin ekspresyonunu baskılayarak, peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör (PPAR) α ve γ yi aktive ederek ve nitrik oksit (NO) üretimini ve etkilerini inhibe ederek oluşturduğu çalışmalarla gösterilmiştir (13, 75, 76).

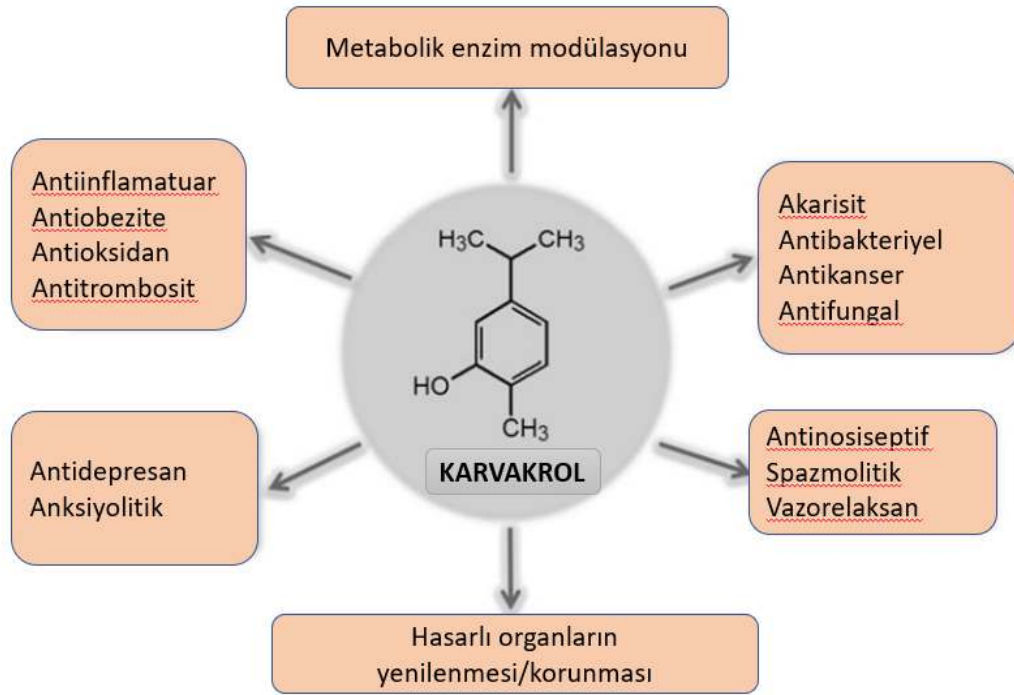
Karvakrol, enzimatik antioksidanların (katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz) aktivitesini ve enzimatik olmayan antioksidanların (C vitamini, glutatyon ve E vitamini) seviyelerini artırarak oldukça yüksek antioksidan ve hepatoprotektif etkiler gösterir (77, 78). Karvakroldeki hidroksil grubunun varlığı ve zayıf asit yapısı serbest radikal (süperoksit radikalleri, NO ve hidrojen peroksit) temizleyici aktivitesinin ana nedenidir (78).

Bir çalışmada yüksek miktarda karvakrol içeren *Origanum ones L.* (kekik türü), triple negatif meme kanserinde kanserli hücre hatlarına karşı önemli ölçüde yüksek antioksidan ve antikanserojenik etki göstermiştir (79).

Karkabunas ve arkadaşlarının 3,4-benzopiren kanser modeli oluşturdukları çalışmalarında; karvakrol ile inkübe edilmiş 3,4-benzopiren uygulanan sıçanlarda, tek başına 3,4-benzopiren uygulanan sıçanlara kıyasla tümör insidansının %30 daha düşük, yaşam sürelerinin belirgin şekilde daha uzun olduğu gösterilmiştir. Bu antikanserojenik durum karvakrolün antioksidan ve antiproliferatif özellikleriyle açıklanmıştır (80).

Karvakrolün antimikrobiyal aktivitesi; serbest hidroksil grubuna sahip olması, hidrofobik özelliği ve fenol parçasının varlığı nedeniyle esansiyel yağlarda bulunan diğer uçucu bileşiklerden daha yüksektir (81). Karvakrol bakterilerin hücre membran geçirgenliğini bozup iyon dengesini değiştirerek antibakteriyel etkisini gösterir. Gıdalarda bulunan ve besin zehirlenmesine neden olabilen birçok gram negatif ve gram pozitif bakterilere karşı geniş bir antimikrobiyal etki spektrumuna sahiptir. *Vibrio cholerae*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica serovar typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Lactobacillus sakei*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Streptococcus mucillus* gibi bakterilere karşı hem bakteriyostatik hem de bakterisid özellikler gösterdiği kanıtlanmıştır (14).

Yapılan çalışmalarda karvakrol, sıçan aortunda sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salımı ve kontraktıl sistemin kalsiyum duyarlılığının artması yoluyla endotelden bağımsız bir şekilde vazodilatasyona neden olmuştur (14).



Şekil 2.2 Karvakrolün biyolojik etkileri ve molekül yapısı (14)

2.3. DİMETİL SÜLFOKSİT

DMSO 19. yüzyılda Almanya’da, odun hamurundan kağıt üretimi için daha ucuz ve verimli yöntemler araştırılırken keşfedilmiştir. DMSO'nun moleküler yapısı, bir polar ve iki nonpolar grup içerir. Bu özellik DMSO'nun hem sulu ortamlarda hem de organik ortamlarda çözünebilmesinin temel nedenini oluşturur. Ayrıca bu özellik sayesinde DMSO, hidrojen bağlarını bozarak suda çözünmeyen bileşikler için oldukça verimli bir çözücü ortam oluşturur. DMSO, hücre zarına nüfuz ederek hücrelerde donma-çözülme yaralanmalarını önleyici özellik gösterir. Bu nedenle laboratuvar ve klinik uygulamalarda hücre ve dokuların dondurularak saklanması sıklıkla kullanılmaktadır (82, 83).

Bilinen klasik özelliklerinin dışında, DMSO'nun son zamanlarda immünmodülatör, antiinflatuar, antikanserojenik, antioksidan, antibakteriyel, analjezik özelliklikler gibi farklı özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (83, 84). Bu özelliklerinden yola çıkarak yapılan

farklı çalışmalarda tip 1 diyabet, osteoartrit, romatoid artrit, ülseratif kolit, interstisyel sistit, kronik prostatit, amiloidoz, otoimmün artrit, meme kanseri, T hücreli lenfoma, şizofreni gibi birçok hastalıkta hastalık oluşumunu azaltıcı veya önleyici etkileri bildirilmiştir (83).

1978'de DMSO, antiinflamatuvar özelliğinden dolayı intravezikal damlatma yoluyla interstisyel sistitin tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (83, 85).

2.4. TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR-ALFA

TNF- α , akut inflamasyon sırasında makrofajlar, monositler ve T hücreleri tarafından üretilen inflamatuvar bir sitokindir. Hücreler içinde nekroz veya apoptoza yol açan çeşitli sinyal olaylarından sorumludur (86). Otoimmün hastalıkların inflamatuvar sürecinin başlamasında ve devam etmesinde önemli rolü bulunmaktadır. Sentez ve salınımını uyaran çok sayıda medyatör mevcut olup, bunlardan en önemlisi lipopolisakkaritlerdir (87). TNF- α , etkilerinin çoğunu, trimerik yapılı TNF Reseptör-1 ve TNF Reseptör-2 olarak adlandırılan hücre zarı reseptörlerine bağlanarak gösterir (86). TNF- α geni insanlarda 6. kromozomun, farelerde ise 17. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş tek kopyalı bir gendir. Ekspresyonu bireyler arasında anlamlı farklılıklar gösterir (86, 87).

Yapılan çalışmalar sonucunda TNF- α , psöriasis oluşum sürecinden sorumlu majör mediyatörlerden biri olarak kabul edilmekte olup psöriasisli bireylerin deri lezyonlarında ve serumlarında yüksek seviyelerde bulunur (88). Artan TNF- α psöriatik plaklarda IL-23 ve IL-17 salınımını uyarak inflamasyonun şiddetlenmesine neden olur. IL17/23 ve TNF- α 'yı bloke eden biyolojik ajanların psöriasis tedavideki yüksek başarı oranı bu durumu desteklemektedir (89).

2.5. THIOL/DİSÜLFİT HOMEOSTAZI

Merkaptanlar olarak da bilinen tiyoller; kükürt, karbon ve hidrojen atomundan oluşan sülfidril grubu içeren organik bileşikler sınıfıdır. Plazma tiyol havuzu esas olarak albümin ve

diğer protein tiyolları tarafından oluşturulurken daha az oranda sistein, sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve γ -glutamilsistein gibi düşük moleküler ağırlıklı tiyollar tarafından oluşturulur. Tiyoller, oksidanlar yoluyla oksidasyon reaksiyonuna girebilir ve disülfid bağları oluşturabilir (90-92).

Oksidatif stres sırasında oluşan oksidanlar tiyoller tarafından etkisizleştirilirler. Bu etkisizleştirme reaksiyonunda disülfid bağları ortaya çıkar. Serbest olan bu disülfid bağları hidrojen ile birleşerek tekrar SH oluşur. Bu döngüye tiyol disülfid homeostazı denir. Dinamik tiyol disülfid homeostazı; antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi ve hücrel sinyal mekanizmalarında kritik rollere sahiptir. Anormal tiyol disülfid homeostaz durumunun; diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek ve karaciğer hastalıkları, edinilmiş immün yetmezlik sendromu, parkinson, alzheimer, Friedreich ataksisi, multipl skleroz ve amiotrofik lateral skleroz gibi hastalıkta izlendiği çalışmalarla gösterilmiştir (90, 93).

2.6. TOTAL OKSİDAN DURUM ve TOTAL ANTİOKSİDAN DURUM

Bir numunenin TOS ve TAS değerleri o numunenin sırasıyla toplam oksidan ve antioksidan durumunu yansıtan belirteçlerdir. Laboratuvarlarda farklı oksidan ve antioksidan türlerinin serum konsantrasyonlarının ayrı ayrı ölçülmesi karmaşık teknikler gerektiren zaman alıcı ve maliyetli bir süreçtir. Farklı oksidan ve antioksidan moleküllerinin ayrı ayrı ölçülmesi pratik olmadığı gibi bu moleküllerin seviyesi birbirlerinden etkilenen dinamik bir yapı gösterirler. Bir molekülün azalması diğeri tarafından kompanse edilebilir. Bu nedenle total ölçüm daha kıymetli veriler sağlar (94-97).

2.7. İMİKİMOD ile UYARILMIŞ PSÖRİASİS MODELİ

Psöriasis patogenezi ile ilişkin araştırmalar, bu insana özgü hastalığın karmaşık fenotipini ve patogenezi laboratuvar hayvanlarında doğal olarak taklit eden bir bozukluğun

olmaması nedeniyle ciddi şekilde kısıtlı kalmıştır (98). Bildirilen iki istisna dışında (rhesus maymunu ve sinomolgus maymunu) hayvanlarda psöriasis gözlenmemiştir. Bununla birlikte, son yirmi yılda, genetik mühendisliği tarafından psöriasisin çeşitli yönlerini yansıtan çok sayıda fare modeli tanımlanmış veya oluşturulmuştur (99).

İmikumod ile uyarılmış akut deri iltihabı, ilk kez 2009 yılında Van der Fits ve ark. tarafından yayınlandığından beri en yaygın kullanılan psöriasis hayvan modeli haline gelmiştir. Diğer tüm psöriasis hayvan modellerinde olduğu gibi bu model de insanlardaki psöriasisi tam olarak özetlemese de psöriasis hastalarında görülene benzer spesifik sitokin ekspresyon paternleri, histopatolojik değişiklikler ve hücrel infiltratlar sunabilmektedir. İmikumodun neden olduğu cilt iltihabı, önceki psöriasis modellerine kıyasla kolay, hızlı, birçok fare ya da sıçan türünde uygulanabilir ve tekrarlanabilir olması gibi çeşitli avantajlara sahiptir. Hayvanlar, ksenotransplantasyon modellerinde görüldüğü gibi patojen içermeyen koşullara ihtiyaç duymazlar ve diğer modellere kıyasla maliyeti nispeten düşüktür. (8) Bu model sıklıkla fareler üzerinde denenmiş olsa da literatürde belirli sıçan türlerinde başarı ile oluşturulmuş birçok çalışma mevcuttur (100-102).

Referans modelde %5 imikumod krem tıraşlanmış fare derisine veya kulak dorsumuna 62,5 mg/gün dozda 5-6 gün boyunca sürülerek oluşturulur (6). Modelde eritem, cilt kalınlığı, skuam derecesi PASI benzeri bir skorlama yöntemi ile veya dalak ağırlığı, IL-17, IL-23 ve TNF- α ekspresyon seviyeleri gibi diğer parametrelerin seviyesine bakılarak dalak veya deriden değerlendirilebilir (103).

İmikumod çeşitli sitokin yollarını etkileyerek hem doğal bağışıklığı hem de kazanılmış bağışıklığı arttıran antiviral, antitümör ve immünregülatör etkili bir ajandır (104). Topikal kullanımı, anogenital siğiller, aktinik keratoz ve yüzeysel bazal hücreli karsinomların tedavisi için FDA tarafından onaylı olmasına rağmen günümüzde bir çok dermatolojik

hastalıkta endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır (105). Psöriasis modelinde muhtemel etki mekanizmasını TLR7 ve TLR8'in dermal dendritik hücreler üzerine ligasyonu yoluyla proinflamatuvar sinyal yollarını aktive ederek oluşturur. (8)



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'nun 08.12.2021 tarih ve 2021/34 numaralı onayı ile Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi 'nde gerçekleştirildi.

Çalışmada Wistar cinsi albino, sütten yeni kesilmiş 200-220 gr erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'den sağlanmış olup, 12 saat karanlık-12 saat aydınlık odada ÜNTES marka havalandırma sistemi ile 19 ± 2 °C sıcaklık ve %50-%60 nispi nem altında ad libitum su ve palet yem ile beslendi.

3.1. DENEY GRUPLARI ve PSÖRİASİS MODELİ OLUŞTURULMASI

Çalışmada toplam 49 adet sıçan, rastgele olarak oluşturulan ve her biri 7 adet sıçan içeren 7 gruba ayrıldı.

İlk olarak çalışmada kullanacak tüm sıçanların sırt derisindeki tüyler tıraşlandı. Tıraşlama işleminin ardından, hiçbir işlem uygulanmayan negatif kontrol grubu dışında kalan tüm sıçanların tıraşlanan sırt bölgesine günlük 62,5 mg/cm² olacak şekilde %5 imikimod içeren krem 7 gün boyunca topikal olarak uygulandı. Yedinci gün sonunda psöriasis modeli oluşumunun teyit etmek için negatif kontrol grubunun tamamı ile %5 imikimod krem sürülen psöriasis grubunun tamamı klinik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak karşılaştırıldı. Diğer 5 gruba %5 imikimod krem uygulanmasının ardından sırasıyla SF, metotreksat, karvakrol, DMSO ve karvakrol ile birlikte metotreksat intraperitoneal olarak uygulandı. Deney bitiminde tüm sıçanlardan 90/10 mg/kg xylazine/ketamin intramüsküler anestezisi altında intrakardiyak 5ml kan alındı, 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serum örnekleri eppendorf tüplere alındı. Kan alma işleminin ardından sıçanların sırt bölgesinden deri dokuları çıkarılarak, bir kısmı histopatolojik değerlendirme için %10'luk tamponlu formaldehid içinde

fikse edilirken, bir kısmı biyokimyasal analiz için eppendorf tüpleri içerisine alındı. Biyokimyasal analiz için alınan serumlar ve doku örnekleri eppendorf tüplerde testin yapılacağı güne kadar -80 °C’de muhafaza edildi.



Şekil 3.1. Psöriasis grubunda 7. günde oluşan psöriasis modeli

3.1.1 Deney Grupları

Çalışmamızda toplam 49 adet sıçan, rastgele olarak oluşturulan yedişerli 7 gruba ayrıldı.

Grup 1 (Negatif Kontrol Grubu, n=7): Hiçbir ilaç uygulanmayan, model oluşturulmayan sağlıklı grup.

Grup 2 (Psöriasis Grubu, n=7): Tıraşlanmış sırt derisine, günlük 62,5 mg/cm² olacak şekilde %5 imikimod içeren krem 7 gün süreyle uygulanan ve model oluşumu teyit edilen grup.

Grup 3 (Pozitif Kontrol, SF grubu, n=7): Tıraşlanmış sırt derisine, 7 gün boyunca günlük 62,5 mg/cm² olacak şekilde %5 imikimod içeren krem uygulanan, sonraki 7 gün boyunca günlük 100mg/kg SF intraperitoneal yoldan uygulanan grup.

Grup 4 (DMSO grubu, n=7): Tıraşlanmış sırt derisine, 7gün boyunca günlük 62,5mg/cm² olacak şekilde %5 imikimod içeren krem uygulanan, sonraki 7 gün boyunca günlük 100mg/kg %5 DMSO intraperitoneal yoldan uygulanan grup.

Grup 5 (Karvakrol grubu, n=7): Tıraşlanmış sırt derisine, 7 gün boyunca günlük 62,5mg/cm² olacak şekilde %5 imikimod içeren krem uygulanan, sonraki 7 gün boyunca günlük 20mg/kg karvakrol intraperitoneal yoldan uygulanan grup.

Grup 6 (Metotreksat grubu, n=7): Tıraşlanmış sırt derisine, günlük 62,5mg/cm² olacak şekilde %5 imikimod içeren krem uygulanan, ardından 8. günde 2 mg/kg metotreksat intraperitoneal yoldan uygulanan grup.

Grup 7 (Karvakrol + Metotreksat grubu, n=7): Tıraşlanmış sırt derisine, 7 gün boyunca günlük 62,5 mg/cm² olacak şekilde %5 imikimod içeren krem uygulanan, sonraki 7 gün boyunca günlük intraperitoneal olarak 20 mg/kg karvakrol ve 8. günde 2 mg/kg metotreksat intraperitoneal yoldan uygulanan grup.

Çalışmamızda kullanılan karvakrol %5 DMSO içinde çözünerek hazırlanmıştır.

3.2. HİSTOPATOLOJİK ve İMMÜNHİSTOKİMYASAL İNCELEMELER

Histopatolojik inceleme için sıçanlardan elde edilen psöriatik deriye ait dokular (deri-punch biyopsi) %10'luk formalin içinde fıkse edilmiştir. Doku örnekleri doku takibine alınarak ve takip sonrasında parafin bloklara gömülmüştür. Hazırlanan parafin bloklardan 3 µm kalınlığında kesitler alınarak hematoksilin-eozin boyası ile boyanmıştır. Kesitler LEICA DM 2000 LED marka ışık mikroskobunda patolog tarafından değerlendirilmiştir.

Deri dokularında hiperkeratoz, hipogranuloz, akantoz, retelerde uzama, parakeratoz, dermoepidermal bileşkede ayrışma (retraksiyon artefaktı), folikülit ve dermisteki inflamasyon semikantitatif olarak değerlendirilmiştir (100). Yoğunluk 0-3, (0=yok, 1=hafif, 2=orta

3=şiddetli) arasında değerlendirilmiştir. Yaygınlık yüzde olarak hesaplanmıştır (%0-100) Yaygınlık ve yoğunluk çarpımından elde edilen H skoru verilmiştir (106). Ayrıca epidermis kalınlığı (keratin tabakasını içerecek şekilde keratinden epidermis bazal tabakasına kadar) ölçülmüştür (Ölçüm ışık mikroskopide x400 lük büyütmede yapılmıştır. Ölçümler mikron cinsindendir) (107).

İmmünohistokimyasal boyamada TNF- α boyası uygulanmıştır. TNF- α psoriasiste biyolojik tedavilerde hedef moleküllerden biridir. Boyama Leica Bond Max immünohistokimyasal boyama cihazında üretici firmanın prospektüsüne uygun olarak yapılmıştır. Plazma hücrelerinde boyanma izlenmesi pozitif kontrol olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme 5 mikroskop alanı sayılarak pozitif boyanan hücre sayısı (keratinosit, lenfosit, endotel hücresi, fibroblast) ve boyanma yoğunluğu çarpımından elde edilen skor dikkate alınarak semikantitatif yapılmıştır. Boyanan hücre sayısı 0-6 arasında skorlanmıştır (0=pozitif hücre yok, 1=1-5 pozitif hücre var, 2=6-10 pozitif hücre var, 3=11-50 pozitif hücre var, 4=51-100 pozitif hücre var, 5=101-150 pozitif hücre var, 6=150'den fazla pozitif hücre var) Boyanma yoğunluğu 0-3 arasında skorlanmıştır (0=boyanma yok, 1=hafif boyanma, 2= orta derecede boyanma, 3= pozitif boyanma) (108).

INFINITY 3 ANALYZE Release 6.5 görüntüleme sistemi ile hematoksilin-eozin boyalı kesitler ve immünohistokimyasal boyama farklı büyütmelerde fotoğraflanmıştır.

3.3. BİYOKİMYASAL İNCELEMELER

Ratlardan alınan doku örnekleri 1/9 oranında (0,1 gr doku: 0,9ml 140 mmol. lık Potasyum Klorür) Potasyum Klorür tamponu ile homojenize edildikten sonra 7000 rpm + 4' de 5 dk santrifüj edildi. MINDRAY BS-400 cihazında ölçüm kitleri (Rel Assay Diagnostic, Türkiye) kullanılarak dokuda TAS, TOS ölçümleri, serumda TT ve SH ölçümleri yapıldı.

3.3.1. Tiyo-Disülfid Dengesi Parametreleri Ölçümü

Ticari olarak mevcut olan TT ve SH ölçüm kitleri (Rel Assay Diagnostics, Türkiye) kullanarak, serum örneklerindeki tiyo-disülfid dengesi parametreleri çalışıldı. Bu parametreleri belirlerken iki farklı ölçme işlemi yapıldı. Öncelikle SH ölçüm kiti kullanarak serumdaki SH miktarı belirlendi. Ardından TT ölçüm kiti kullanarak serumda bulunan disülfid (SS)'ler de SH'lara indirgendikten sonra ölçüm tekrarlandı ve TT değerleri elde edildi. TT ile SH düzeyleri arasındaki farkın yarısı serumdaki SS düzeyini vermektedir. Elde edilen sonuçlarda TT, SH ve SS seviyeleri $\mu\text{mol/L}$ birimi ile ifade edilirken; SS/SH, SS/TT ve TT/SH yüzde ile ifade edildi (90).

3.3.2. Total Antioksidan Durum

Ticari olarak mevcut olan TAS ölçüm kitleri (Rel Assay Diagnostics, Türkiye) kullanarak, doku örneklerindeki TAS düzeyleri çalışıldı. TAS seviyeleri serbest radikallere karşı oluşan total antioksidan kapasitenin bir göstergesidir. Bu otomatikleştirilmiş yöntem, antioksidanlar tarafından daha kararlı bir 2,2'-Azino-bis radikal katyonunun karakteristik renginin ağartılmasına dayanmaktadır. Test, %3'ten daha düşük seviyede mükemmel kesinlik değerlerine sahiptir. Sonuçlar mmol Trolox eşdeğeri/L olarak ifade edildi. (96)

3.3.3. Total Oksidan Durum

Ticari olarak mevcut olan TOS ölçüm kitleri (Rel Assay Diagnostics, Türkiye) kullanarak, doku örneklerindeki TOS düzeyleri çalışıldı. Bu yöntemle göre, numunede mevcut olan oksidan maddeler, demir iyon-o-dianisidin kompleksini ferrik iyonuna oksitlemektedirler. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri tarafından hızlandırılır. Ferrik iyon molekülleri, asidik bir ortamda xilenol orange ile renkli bir kompleks meydana getirirler. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan toplam oksidan molekül miktarının göstergesidir. Test kiti, hidrojen peroksit ile kalibre

edildi ve sonuçlar, litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eşdeğeri/L) cinsinden ifade edildi (97).

3.3.4. Oksidatif Stres İndeksi

TOS ve TAS düzeylerinin yüzdelik oranı OSI olarak kabul edilir ve $(\text{TOS}/\text{TAS}) \times 100$ formülüyle hesaplanır. Birimi Trolox equivalent/L'dir (109).

3.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME

İmikimod %5 krem sürülen tüm sıçanlarda oluşan psöriasis modelinin klinik şiddetini hesaplamak için, PASİ bazlı bir skorelama sistemi kullanıldı. Eritem, skuam ve kalınlık bağımsız olarak 0-4 arası bir ölçekte sınıflandırıldı. (0 yok; 1 hafif; 2 orta; 3 belirgin; 4 şiddetli) Bu skorelama sistemi deney gruplarına 7. ve 14. günlerde uygulandı. Tüm sıçanların sırt derisi kalınlıkları dijital kaliper kullanılarak başlangıçta, 7. ve 14. günlerde ölçüldü.

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmadan elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25.0 versiyon paket programı ile analiz edilmiştir. Verilerin dağılımı tanımlayıcı analiz parametreleri (ortalama, standart sapma, frekans, yüzde) ile gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edilmiş ve verilerin normal dağılıma uymaması nedeniyle verilerin analizinde nonparametrik testler kullanılmıştır. İki bağımsız grup karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H Testi kullanılmıştır. İkiden fazla grup arasındaki karşılaştırmalarda farklılık tespit edilmesi durumunda farklılığa neden olan grubun tespitinde Bonferroni Posthoc testi kullanılmıştır. İki bağımlı grubun karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaret Testi, ikiden fazla bağımlı grubun karşılaştırılmasında ise Friedman Testi kullanılmıştır. Verilerin analizi %95 güven aralığında ($p=0,05$) değerlendirilmiştir.

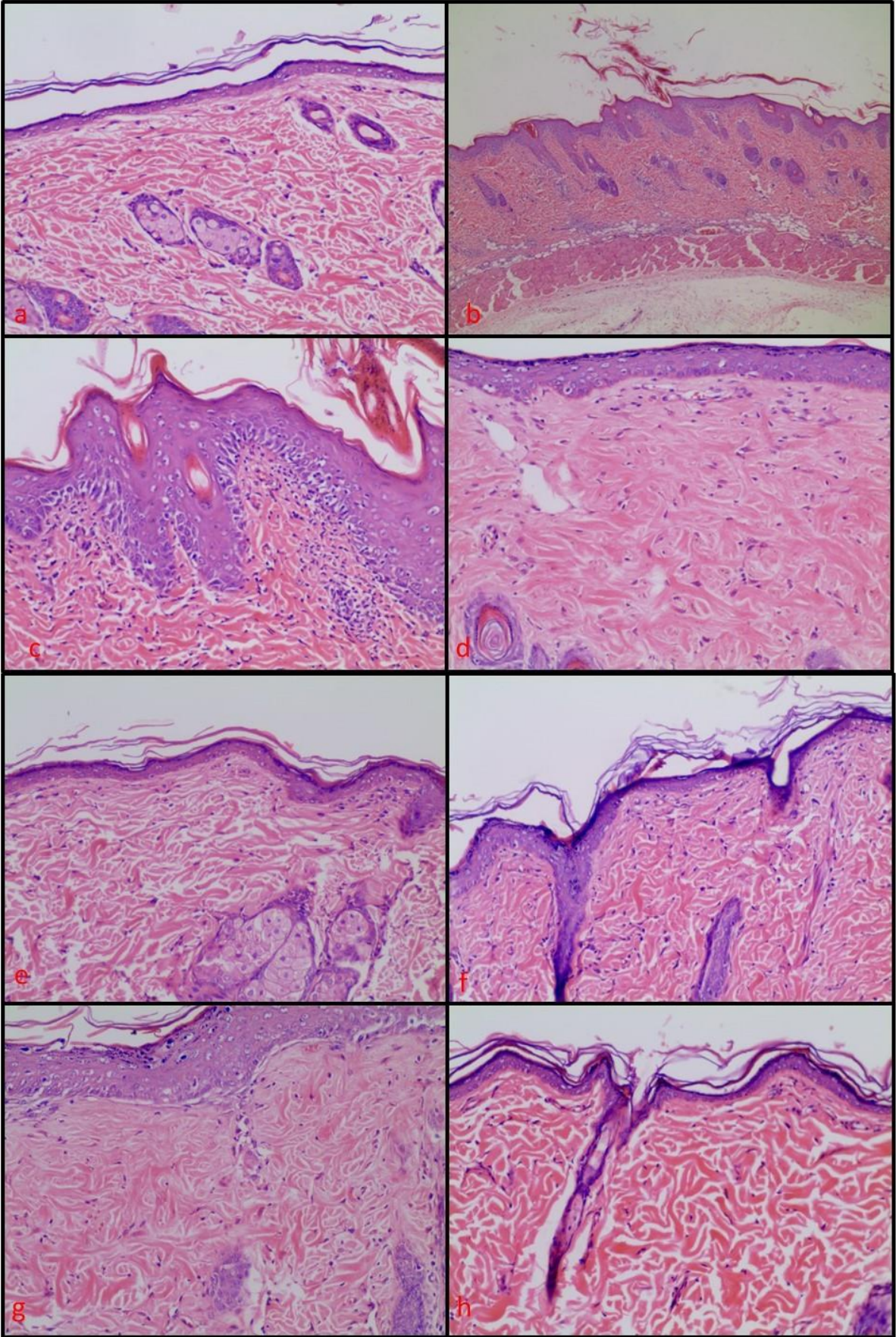
4. BULGULAR

Çalışmaya 49 adet Wistar cinsi albino sıçan dahil edilmiş ve çalışma 49 adet sıçan ile tamamlanmıştır. Çalışmanın 7. gününde negatif kontrol ve psöriasis grubundan, 14. gününde SF, MTX, DMSO, karvakrol ve karvakrol + MTX gruplarından doku ve serum örnekleri elde edilmiştir.

Elde edilen doku örneklerinde yapılan histopatolojik incelemede; epidermiste hiperkeratoz, parakeratoz, granüler tabaka kaybı, akantoz, retelerde uzama, dermoepidermal ayrışma, dermiste inflamasyon ve folikülit bulguları gözlenmiştir (Şekil 4). Bu bulgular yoğunluk ve yaygınlık miktarına göre skorlanarak H skoru elde edilmiştir. Ayrıca epidermis kalınlığı (keratin tabakasını içerecek şekilde keratinden epidermis bazal tabakasına kadar) ölçülmüştür.

Doku örneklerinin TNF- α ile immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesinde keratinositler, lenfositler, endotel hücreleri ve fibroblastlarda boyanma izlenmiştir (Şekil 4.1). Boyanan hücre sayısı ve yoğunluğu dikkate alınarak semikantitatif skrolama yapılmıştır.

Doku örneklerinin biyokimyasal analizinde TAS ve TOS seviyeleri; serum örneklerinin biyokimyasal analizinde TT, SH ve SS seviyeleri çalışılmıştır.



Şekil 4. Dokuların H&E ile incelenmesi

Resim a: Negatif kontrol grubu H&Ex200.

Resim b: Psöriasis grubu H&Ex40.

Resim c: Psöriasis grubunda diğer gruplardan daha fazla gözlenen hiperkeratoz, akantoz, retelerde uzama ve dermal inflamasyon bulguları H&Ex200.

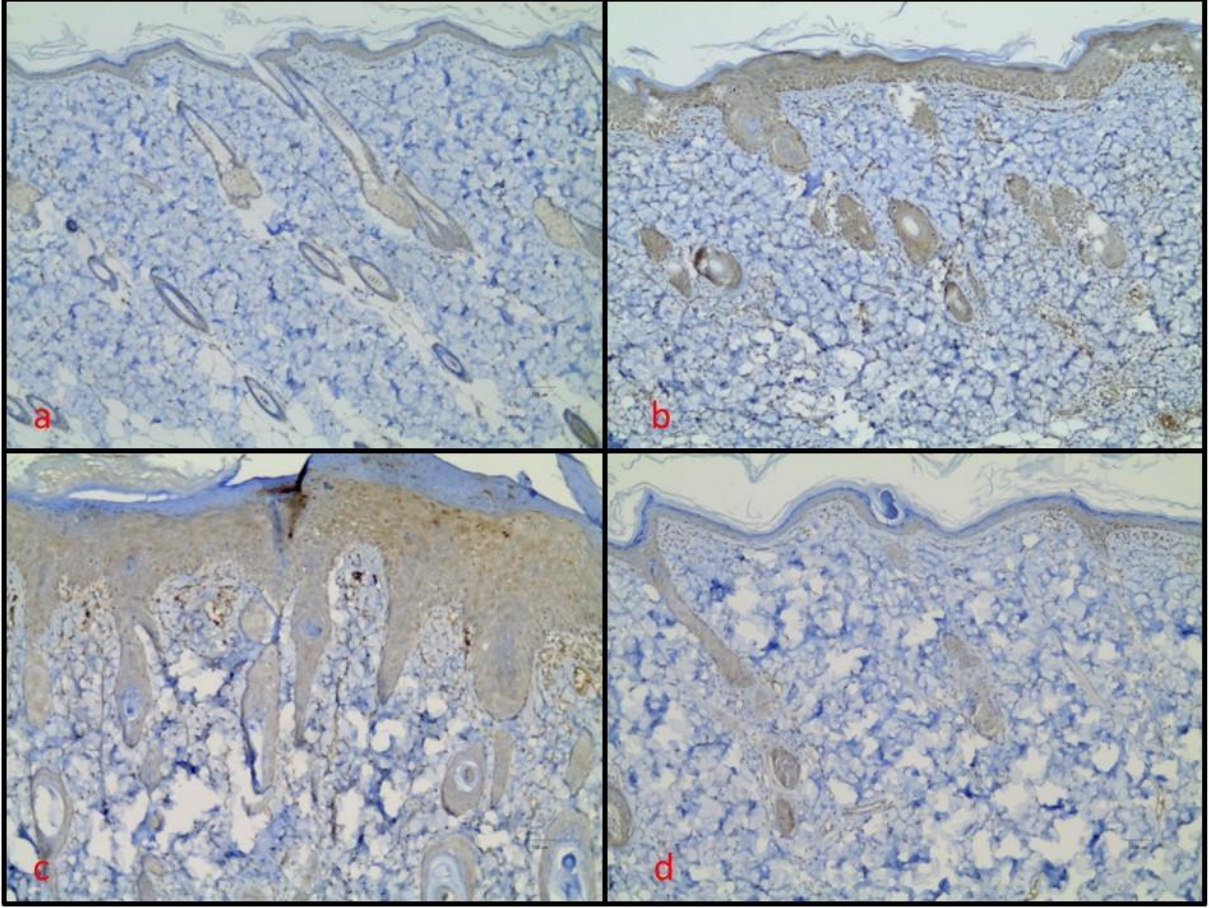
Resim d: SF grubu H&Ex200.

Resim e: DMSO grubu H&Ex200.

Resim f: MTX grubu H&Ex200.

Resim g: Karvakrol + MTX grubu H&Ex200.

Resim h: Karvakrol grubu H&Ex200.



Şekil 4.1 Dokuların TNF- α boyası ile boyanması

Resim a: Negatif kontrol grubu H&Ex100.

Resim b: Psöriasis grubu H&Ex100.

Resim c: SF grubu H&Ex100.

Resim d: Karvakrol grubu H&Ex100.

4.1. NEGATİF KONTROL GRUBU ile PSÖRİASİS GRUBUNUN İKİLİ KARŞILAŞTIRILMASI

Negatif kontrol grubundan ve psöriasis grubundan elde edilen histopatolojik, immünohistokimyasal ve biyokimyasal değerlerin ikili karşılaştırılması Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Negatif kontrol grubu ile psöriasis grubunun ikili karşılaştırılması

Bulgular	Negatif Kontrol Grubu	Psöriosis Grubu	İstatistik
	X ± SS (Min - Max)	X ± SS (Min - Max)	
Hiperkeratoz	67,1 ± 22,1 (30,0 - 100,0)	238,6 ± 49,1 (140,0 - 270,0)	Z=-3,180, p=0,001*
Parakeratoz	1,4 ± 3,8 (0 - 10,0)	60,0 ± 43,2 (0 - 120,0)	Z=-2,797, p=0,005*
Granüler Tabaka Kaybı	0	50,0 ± 48,3 (0 - 140,0)	Z=-2,976, p=0,003*
Akantoz	0	277,1 ± 36,8 (200,0 - 300,0)	Z=-3,390, p=0,001*
Reteler Uzama	0	128,6 ± 44,1 (40,0 - 160,0)	Z=-3,351, p=0,001*
Epidermal Kalınlık (µm)	30690,9 ± 5995,6 (22557,0 - 38355,0)	116282,4 ± 17687,6 (91514,0 - 144218,0)	Z=-3,130, p=0,002*
İnflamasyon	35,7 ± 35,1 (0 - 80,0)	227,1 ± 54,7 (140,0 - 270,0)	Z=-3,165, p=0,002*
TNF-α	6,0 ± 1,2 (4,0 - 8,0)	14,6 ± 3,2 (12,0 - 18,0)	Z=-3,254, p=0,001*
TAS (Trolox Equiv. /L)	0,4 ± 0,1 (0,3 - 0,6)	0,6 ± 0,1 (0,3 - 0,7)	Z=-1,921, p=0,055
TOS (µmol H2O2 Equiv. /L)	3,1 ± 0,5 (2,5 - 4,0)	2,6 ± 0,7 (1,8 - 3,8)	Z=-1,597, p=0,110
OSI (Trolox equivalent/L)	0,8 ± 0,2 (0,4 - 1,1)	0,5 ± 0,3 (0,3 - 1,2)	Z=2,108, p=0,035*
TT (µmol/L)	395,0 ± 93,0 (275,0 - 548,0)	306,4 ± 77,5 (163,0 - 408,0)	Z=-1,727, p=0,084
SH (µmol/L)	261,9 ± 66,7 (163,0 - 354,0)	203,7 ± 81,9 (163,0 - 379,0)	Z=-1,597, p=0,110
SS (µmol/L)	66,6 ± 43,2 (23,5 - 137,5)	51,4 ± 31,1 (6,5 - 86,5)	Z=-0,192, p=0,848
SS/SH (%)	0,3 ± 0,2 (0,1 - 0,6)	0,3 ± 0,2 (0 - 0,5)	Z=-0,192, p=0,848
TT/SH (%)	0,2 ± 0,1 (0,1 - 0,3)	0,2 ± 0,1 (0 - 0,2)	Z=-0,192, p=0,848
SS/TT (%)	0,7 ± 0,2 (0,5 - 0,9)	0,7 ± 0,2 (0,5 - 0,9)	Z=-0,192, p=0,848

X: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum Z: Mann Whitney U Testi, *p<0,05, a: Bonferroni Posthoc Testi (p<0,05)

Elde edilen sonuçlara göre hiperkeratoz, parakeratoz, granüler tabaka kaybı, akantoz, retelerde uzama, epidermal kalınlık, dermal inflamasyon, TNF- α ve OSI değerleri psöriasis grubunda negatif kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.1). Ayrıca doku örneklerinin histopatolojik incelenmesinde psöriasis grubunda yer alan sıçanlarda SF gruplara göre anlamlı olarak daha fazla dermoepideral ayrışma ve folikülit bulguları izlenmiştir (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,003$).

4.2. HİSTOPATOLOJİK ve İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

Doku örneklerinin gruplar arası karşılaştırmasından elde edilen sonuçlara göre hiperkeratoz, parakeratoz, granüler tabaka kaybı, retelerde uzama, dermal inflamasyon, epidermal kalınlık değerleri arasında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.2). Bu farkların hangi gruplardan kaynaklandığının belirlenmesi için Posthoc testleri yapılmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Doku örneklerinin histopatolojik ve immünohistokimyasal karşılaştırılması

Bulgular	Negatif Grup (1)	SF Grubu (2)	MTX Grubu (3)	DMSO Grubu (4)	Karvakrol Grubu (5)	Karvakrol + MTX Grubu (6)	İstatistik
	X ± SS (Min - Max)	X ± SS (Min - Max)	X ± SS (Min - Max)	X ± SS (Min - Max)	X ± SS (Min - Max)	X ± SS (Min - Max)	
Hiperkeratoz	67,1 ± 22,1 (30,0 - 100,0)	150,0 ± 75,9 (20,0 - 240,0)	94,3 ± 66,5 (50,0 - 240,0)	52,9 ± 25,0 (30,0 - 100,0)	85,7 ± 32,6 (50,0 - 120,0)	107,1 ± 35,9 (70,0 - 180,0)	KW=13,355, p=0,020* 2>4 (p=0,025) ^a
Parakeratoz	1,4 ± 3,8 (0 - 10,0)	45,7 ± 62,7 (0 - 180,0)	0,9 ± 1,5 (0 - 4,0)	5,7 ± 7,9 (0 - 20,0)	2,9 ± 7,6 (0 - 20,0)	8,6 ± 15,7 (0 - 40,0)	KW=12,624, p=0,027* 1<2 (p=0,030) 2>5 (p=0,044) ^a
Granüler Tabaka Kaybı	0	25,7 ± 42,8 (0 - 120,0)	5,7 ± 15,1 (0 - 40,0)	0	2,9 ± 7,6 (0 - 20,0)	4,3 ± 7,9 (0 - 20,0)	KW=10,361, p=0,066
Akantoz	0	172,9 ± 95,0 (20,0 - 300,0)	35,7 ± 52,2 (0 - 140,0)	11,4 ± 30,2 (0 - 80,0)	18,6 ± 29,7 (0 - 80,0)	41,4 ± 32,9 (0 - 80,0)	KW=23,184, p=0,000* 1<2 (p=0,000) 2>4 (p=0,003) 2>5 (p=0,042) ^a
Reteler Uzama	0	122,9 ± 102,7 (10,0 - 240,0)	25,7 ± 35,5 (0 - 80,0)	2,9 ± 7,6 (0 - 20,0)	21,4 ± 27,3 (0 - 80,0)	35,7 ± 48,9 (0 - 140,0)	KW=19,467, p=0,002* 1<2 (p=0,002) 2>4 (p=0,009) ^a
Epidermal Kalınlık (µm)	30690,9 ± 5995,6 (22557,0 - 38355,0)	98284,6 ± 45474,1 (48937,0 - 154678,0)	58658,7 ± 30141,9 (33160,0 - 121017,0)	32935,4 ± 5541,8 (22900,0 - 39087,0)	55587,9 ± 33605,8 (24361,0 - 124350,0)	46109,7 ± 15878,9 (28239,0 - 69600,0)	KW=19,772, p=0,001* 1<2 (p=0,001) 2>4 (p=0,007) ^a
İnflamasyon	35,7 ± 35,1 (0 - 80,0)	90,0 ± 56,9 (20,0 - 160,0)	32,9 ± 22,1 (20,0 - 70,0)	41,4 ± 10,7 (30,0 - 50,0)	15,7 ± 11,3 (0 - 30,0)	22,9 ± 18,0 (0 - 40,0)	KW=13,687, p=0,018* 2>5 (p=0,016) ^a
TNF-α	6,0 ± 1,2 (4,0 - 8,0)	5,4 ± 2,9 (2,0 - 9,0)	4,9 ± 2,2 (2,0 - 8,0)	7,9 ± 1,3 (6,0 - 9,0)	5,0 ± 2,1 (2,0 - 8,0)	5,6 ± 2,5 (3,0 - 8,0)	KW=8,852, p=0,115*

X: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum KW: Kruskal Wallis H Testi, *p<0,05, a: Bonferroni Posthoc Testi (p<0,05)

Hiperkeratoz değerlerine uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; SF grubunda yer alan sıçanların hiperkeratoz değerlerinin DMSO grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,025$).

Parakeratoz değerlerine uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; SF grubunda yer alan sıçanların parakeratoz değerlerinin kontrol grubu ve karvakrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $p=0,030$, $p=0,044$).

Akantoz değerlerine uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; SF grubunda yer alan sıçanların akantoz değerlerinin kontrol grubu, DMSO grubu ve karvakrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,003$, $p=0,042$).

Retelerde uzama değerlerine uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; SF grubunda yer alan sıçanların retelerde uzama değerlerinin kontrol grubu ve DMSO grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,009$).

Epidermal kalınlık değerlerine uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; SF grubunda yer alan sıçanların epidermal kalınlık değerlerinin kontrol grubu ve DMSO grubuna göre daha anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,007$).

İnflamasyon değerlerine uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; SF grubunda yer alan sıçanların inflamasyon değerlerinin karvakrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,016$).

4.3. KLİNİK BULGULAR



Şekil 4.3 Karvakrol grubunda 14. gün sırt derisi

4.3.1. Eritem Bulguları

Sıçanlardan elde edilen 7. gün ve 14. gün eritem bulguları değerlendirilmiştir (Tablo 4.3.1).

Tablo 4.3.1 Eritem sonuçlarının değerlendirilmesi

Grup	ERİTEM			14. Gün - 7. Gün				İstatistik
	N	7. Gün	14. Gün		N	Sıralar Ortalaması	Sıralar Toplamı	
		Median (Min - Max)	Median (Min - Max)					
Psöriasis Grubu (1)	7	2,3 (1,0 - 3,0)		Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit				-
SF Grubu (2)	7	2,3 (1,0 - 3,0)	1,1 (1,0 - 2,0)	Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit	6 1 0	4,25 2,50	25,50 2,50	Z=-1,994 p=0,046*
MTX Grubu (3)	7	2,0 (1,0 - 3,0)	1,0 (1,0 - 1,0)	Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit	5 0 2	3,00 0	15,00 0	Z=-2,070 p=0,038*
DMSO Grubu (4)	7	2,0 (1,0 - 3,0)	1,1 (1,0 - 2,0)	Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit	5 0 2	3,00 0	15,00 0	Z=-2,121 p=0,034*
Karvakrol Grubu (5)	7	2,0 (2,0 - 2,0)	1,0 (1,0 - 1,0)	Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit	7 0 0	4,00 0	28,00 0	Z=-2,646 p=0,008*
Karvakrol + MTX Grubu (6)	7	2,4 (1,0 - 4,0)	2,5 (1,0 - 4,0)	Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit	3 3 1	3,50 3,50	10,50 10,50	Z=0,000 p=1,000
İstatistik	KW=2,196 p=0,821		KW=16,344 p=0,003* 3<6 (p=0,013) 5<6(p=0,013) ^a					

SF: Serum Fizyolojik, MTX: Metotreksat, DMSO: Dimetil Sulfoksit, Z: Wilcoxon İşaret Testi, KW: Kruskal Wallis H Testi, * $p<0,05$, a: Bonferroni Posthoc Testi ($p<0,05$)

SF, MTX, DMSO ve karvakrol gruplarında; aynı grubun 7. gün eritem değerleri ile o grubun 14.gün eritem değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0,046$, $p=0,038$, $p=0,034$, $p=0,008$). Yedinci gün eritem değerleri 14. güne göre yüksek bulunmuştur.

Deney grupları arasında 7. gün eritem değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,821$).

Deney grupları arasında 14. gün eritem değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır (KW=16,344, $p=0,003$). Uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; karvakrol +

MTX grubunun 14. gün eritem değeri MTX grubu ve karvakrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $p=0,013$, $p=0,013$).

4.3.2 Skuam Bulguları

Sıçanlardan elde edilen 7. gün ve 14. gün skuam bulguları değerlendirilmiştir (Tablo 4.3.2).

Tablo 4.3.2 Skuam sonuçlarının değerlendirilmesi

Grup	SKUAM			14. Gün - 7. Gün				İstatistik
	N	7. Gün	14. Gün		N	Sıralar Ortalaması	Sıralar Toplamı	
		Median (Min - Max)	Median (Min - Max)					
Psöriasis Grubu	7	2,6 (2,0 - 3,0)		Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit				
SF Grubu	7	2,7 (2,0 - 3,0)	1,6 (1,0 - 3,0)	Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit	5 1 1	3,80 2,00	19,00 2,00	Z=-1,823 p=0,068
MTX Grubu	7	2,4 (2,0 - 3,0)	1,1 (1,0 - 2,0)	Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit	6 0 1	3,50 0	21,00 0	Z=-2,251 p=0,024*
DMSO Grubu	7	2,2 (0 - 3,0)	1,1 (1,0 - 2,0)	Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit	5 1 1	3,70 2,50	18,50 2,5	Z=-1,730 p=0,084
Karvakrol Grubu	7	2,9 (2,0 - 3,0)	1,0 (1,0 - 1,0)	Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit	7 0 0	4,00 0	28,00 0	Z=-2,530 p=0,011*
Karvakrol + MTX Grubu	7	2,5 (1,0 - 4,0)	1,1 (1,0 - 2,0)	Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit	5 0 2	3,00 0	15,00 0	Z=-2,041 p=0,041*
İstatistik		KW=5,352 p=0,374	KW=5,356 p=0,253					

SF: Serum Fizyolojik, MTX: Metotreksat, DMSO: Dimetil Sulfoksit, Z: Wilcoxon İşaret Testi, KW: Kruskal Wallis H Testi, $*p<0,05$

MTX, Karvakrol ve Karvakrol+ MTX gruplarında; aynı grubun 7. gün skuam değerleri ile o grubun 14. gün skuam değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0,024$, $p=0,011$, $p=0,041$). Yedinci gün skuam değerleri 14. güne göre yüksek bulunmuştur.

Deney grupları arasında 7. gün skuam değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,374).

Deney grupları arasında 14. gün skuam değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,253).

4.3.3 İndürasyon Bulguları

Sıçanlardan elde edilen 7. gün ve 14. gün indürasyon bulguları değerlendirilmiştir (Tablo 4.3.3).

Tablo 4.3.3 İndürasyon sonuçlarının değerlendirilmesi

Grup	İNDÜRASYON			14. Gün - 7. Gün				İstatistik
	N	7. Gün	14. Gün		N	Sıralar Ortalaması	Sıralar Toplamı	
		Median (Min - Max)	Median (Min - Max)					
Psöriasis Grubu	7	2,4 (2,0 - 3,0)		Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit				
SF Grubu	7	2,5 (1,0 - 4,0)	3,0 (1,0 - 4,0)	Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit	2 4 1	5,00 2,75	10,00 11,00	Z=-0,106 p=0,915
MTX Grubu	7	2,3 (1,0 - 4,0)	1,4 (0 - 4,0)	Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit	3 1 3	2,67 2,00	8,00 2,00	Z=-1,134 p=0,257
DMSO Grubu	7	1,6 (0 - 3,0)	1,3 (1,0 - 4,0)	Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit	3 3 1	3,50 3,50	10,50 10,50	Z=0,000 p=1,000
Karvakrol Grubu	7	2,3 (2,0 - 3,0)	0,7 (0 - 1,0)	Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit	7 0 0	4,00 0	28,00 0	Z=-2,428 p=0,015*
Karvakrol + MTX Grubu	7	2,3 (2,0 - 4,0)	1,2 (0 - 4,0)	Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit	5 1 1	3,40 4,00	17,00 4,00	Z=-1,382 p=0,167
İstatistik		KW=4,477 p=0,483	KW=9,276 p=0,055					

SF: Serum Fizyolojik, MTX: Metotreksat, DMSO: Dimetil Sulfoksit, Z: Wilcoxon İşaret Testi, KW: Kruskal Wallis H Testi, *p<0,05

Karvakrol grubunda 7. gün indürasyon değerleri ile 14. gün indürasyon değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır (Z=-2,428, p=0,015). Yedinci gün indürasyon değerleri 14. güne göre yüksek bulunmuştur.

Deney grupları arasında 7. gün indürasyon değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,483$).

Deney grupları arasında 14. gün indürasyon değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,055$).

4.3.4 PASI Sonuçları

Araştırmada yer alan deney gruplarının 7. gün ve 14. gün PASI sonuçları değerlendirilmiştir (Tablo 4.3.4).

Tablo 4.3.4 PASI sonuçlarının değerlendirilmesi

Grup	PASI			14. Gün - 7. Gün				İstatistik
	N	7. Gün Median (Min - Max)	14. Gün Median (Min - Max)		N	Sıralar Ortalaması	Sıralar Toplamı	
Psöriasis Grubu (1)	7	7,3 (6,0 - 8,0)		Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit				
SF Grubu (2)	7	7,8 (5,0 - 9,0)	6,0 (3,0 - 8,0)	Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit	4 2 1	4,38 1,75	17,50 3,50	$Z=-1,476$ $p=0,140$
MTX Grubu (3)	7	7,3 (4,0 - 9,0)	3,6 (2,0 - 7,0)	Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit	5 0 2	3,00 0	15,00 0	$Z=-2,032$ $p=0,042^*$
DMSO Grubu (4)	7	6,0 (1,0 - 8,0)	3,3 (3,0 - 8,0)	Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit	5 2 0	4,40 3,00	22,00 6,00	$Z=-1,364$ $p=0,172$
Karvakrol Grubu (5)	7	7,2 (6,0 - 8,0)	2,7 (2,0 - 3,0)	Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit	7 0 0	4,00 0	28,00 0	$Z=-2,414$ $p=0,016^*$
Karvakrol + MTX Grubu (6)	7	7,0 (4,0 - 11,0)	3,2 (2,0 - 7,0)	Negatif sıralar Pozitif sıralar Eşit	7 0 0	4,00 0	28,00 0	$Z=-2,410$ $p=0,016^*$
İstatistik		KW=3,704 $p=0,593$	KW=9,723 $p=0,045^*$ $2>5$ ($p=0,049$) ^a					

SF: Serum Fizyolojik, MTX: Metotreksat, DMSO: Dimetil Sulfoksit, Z: Wilcoxon İşaret Testi, KW: Kruskal Wallis H Testi, * $p<0,05$, a: Bonferroni Posthoc Testi ($p<0,05$)

MTX, Karvakrol, Karvakrol+ MTX gruplarında; aynı grubun 7. gün PASI değerleri ile 14. gün PASI değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0,042$, $p=0,016$, $p=0,016$). Yedinci gün PASI değerleri 14. güne göre yüksek bulunmuştur.

Deney grupları arasında 7. gün PASI değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,593).

Deney grupları arasında 14. gün PASI değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır (KW=9,723, p=0,045). Uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; SF grubunun 14. gün PASI değerlerinin karvakrol grubunun 14. gün PASI değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,049).

4.3.5 Deri Kalınlık Ölçümü

Araştırmada yer alan deney gruplarının 0. gün, 7. gün ve 14. gün deri kalınlıkları değerlendirilmiştir (Tablo 4.3.5).

Tablo 4.3.5 Deri kalınlık ölçümü sonuçlarının değerlendirilmesi

Grup	N	Kalınlık			İstatistik
		0. Gün (1)	7. Gün (2)	14. Gün (3)	
		Median (Min - Max)	Median (Min - Max)	Median (Min - Max)	
Kontrol Grubu (1)	7	1,5 (1,2 - 1,8)			
Psöriasis Grubu (2)	7	1,3 (1,2 - 1,7)	2,7 (2,2 - 3,0)		Z=-2,366 p=0,018*
SF Grubu (3)	7	1,9 (1,6 - 2,6)	3,2 (2,0 - 4,9)	3,6 (2,0 - 5,2)	X ² =10,571 p=0,005* 1<3, 2<3 ^a
MTX Grubu (4)	7	1,4 (1,2 - 1,5)	2,9 (2,0 - 5,3)	2,6 (1,7 - 5,6)	X ² =11,143 p=0,004* 1<3, 2>3 ^a
DMSO Grubu (5)	7	1,4 (1,2 - 1,7)	2,5 (1,7 - 3,6)	2,2 (1,9 - 5,3)	X ² =10,571 p=0,005* 1<3, 2>3 ^a
Karvakrol Grubu (6)	7	1,4 (1,3 - 2,0)	3,0 (2,4 - 3,4)	2,0 (1,6 - 2,3)	X ² =12,074 p=0,002* 1<2 ^a
Karvakrol + MTX Grubu (7)	7	1,4 (1,3 - 2,0)	3,1 (2,7 - 4,9)	2,2 (1,6 - 4,3)	X ² =12,286 p=0,002* 1<2 ^a
İstatistik		KW=16,945 p=0,009* 2<3 (p=0,005) 3>6 (p=0,020) ^a	KW=6,864 P=0,231	KW=7,654 P=0,105	

SF: Serum Fizyolojik, MTX: Metotreksat, DMSO: Dimetil Sulfoksit, Z: Wilcoxon İşaret Testi, KW: Kruskal Wallis H Testi, X²:Friedman Testi, *p<0,05, a: Bonferroni Posthoc Testi (p<0,05)

Psöriasis grubunun 0. gün ile 7. gün arasında deri kalınlık değerleri açısından anlamlı fark bulunmuştur ($Z=-2,366$, $p=0,018$). Psöriasis grubunun 7. gün deri kalınlık değerinin 0. güne göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

MTX grubunun zamana göre deri kalınlık değerleri açısından anlamlı fark bulunmuştur ($X^2=11,143$, $p=0,004$). Uygulanan Posthoc testine göre, MTX grubunun 14. gün deri kalınlık değerinin 0. güne göre yüksek, 7. güne göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

DMSO grubunun zamana göre deri kalınlık değerleri açısından anlamlı fark bulunmuştur ($X^2=10,571$, $p=0,005$). Uygulanan Posthoc testine göre, DMSO grubunun 14.gün kalınlık değerinin 0.güne göre yüksek, 7.güne göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Karvakrol grubunun zamana göre kalınlık değerleri açısından anlamlı fark bulunmuştur ($X^2=10,074$, $p=0,002$). Uygulanan Posthoc testine göre, karvakrol grubunun 7. gün deri kalınlık değerinin 0. güne göre yüksek olduğu saptanmıştır.

Karvakrol + MTX grubunun zamana göre deri kalınlık değerleri açısından anlamlı fark bulunmuştur ($X^2=12,286$, $p=0,002$). Uygulanan Posthoc testine göre, karvakrol + MTX grubunun 7. gün kalınlık değerinin 0. güne göre yüksek olduğu saptanmıştır.

4.4. BİYOKİMYASAL BULGULAR

Elde edilen sonuçlara göre TAS, OSI, SH, SS, SS/SH, SS/TT, SH/TT değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0,005$). TOS ve TT değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p=0,021$, $p=0,040$). Fakat TOS ve TT değerleri için uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Biyokimyasal bulgular

Bulgular	Negatif Grup (1)	SF Grubu (2)	MTX Grubu (3)	DMSO Grubu (4)	Karvakrol Grubu (5)	Karvakrol + MTX Grubu (6)	İstatistik
	X ± SS (Min - Max)	X ± SS (Min - Max)	X ± SS (Min - Max)	X ± SS (Min - Max)	X ± SS (Min - Max)	X ± SS (Min - Max)	
TAS (Trolox Equiv. /L)	0,4 ± 0,1 (0,3 - 0,6)	0,4 ± 0,2 (0,1 - 0,6)	0,5 ± 0,1 (0,2 - 0,6)	0,5 ± 0,1 (0,3 - 0,6)	0,5 ± 0,2 (0,3 - 0,7)	0,5 ± 0,2 (0,2 - 0,7)	KW=2,794, p=0,732
TOS (µmol H2O2 Equiv./L)	3,1 ± 0,5 (2,5 - 4,0)	3,2 ± 0,9 (2,1 - 4,6)	2,4 ± 0,8 (1,7 - 4,0)	2,2 ± 0,3 (1,9 - 2,7)	2,4 ± 0,6 (1,9 - 3,8)	2,5 ± 0,6 (1,7 - 3,4)	KW=13,288, p=0,021*
OSI (Trolox equivalent/L)	0,8 ± 0,2 (0,4 - 1,1)	1,0 ± 0,8 (0,4 - 2,7)	0,6 ± 0,2 (0,4 - 0,9)	0,5 ± 0,2 (0,3 - 0,8)	0,6 ± 0,4 (0,3 - 1,4)	0,5 ± 0,2 (0,3 - 0,9)	KW=8,892, p=0,113
Total Tirol (TT) (µmol/L)	395,0 ± 93,0 (275,0 - 548,0)	337,4 ± 107,7 (210,0 - 529,0)	286,7 ± 62,4 (231,0 - 410,0)	246,9 ± 43,7 (197,0 - 325,0)	286,4 ± 95,7 (198,0 - 436,0)	285,3 ± 173,8 (181,0 - 673,0)	KW=11,615, p=0,040*
Native Tirol (SH) (µmol/L)	261,9 ± 66,7 (163,0 - 354,0)	192,4 ± 69,9 (103,0 - 307,0)	199,3 ± 79,9 (121,0 - 369,0)	149,3 ± 47,4 (100,0 - 219,0)	185,3 ± 103,0 (57,0 - 370,0)	139,6 ± 102,7 (55,0 - 351,0)	KW=10,698, p=0,058
Disülfit (SS) (µmol/L)	66,6 ± 43,2 (23,5 - 137,5)	72,5 ± 34,2 (33,5 - 111,0)	43,7 ± 14,4 (20,5 - 65,5)	48,8 ± 20,1 (6,5 - 69,0)	50,6 ± 25,7 (18,5 - 92,0)	72,9 ± 41,8 (24,0 - 161,0)	KW=5,72, p=0,350
SS/SH (%)	0,3 ± 0,2 (0,1 - 0,6)	0,4 ± 0,3 (0,2 - 1,0)	0,3 ± 0,1 (0,1 - 0,5)	0,4 ± 0,2 (0 - 0,7)	0,4 ± 0,4 (0,1 - 1,2)	0,7 ± 0,4 (0,1 - 1,1)	KW=7,700, p=0,174
TT/SH (%)	0,2 ± 0,1 (0,1 - 0,3)	0,2 ± 0,1 (0,2 - 0,3)	0,2 ± 0,1 (0,1 - 0,2)	0,2 ± 0,1 (0 - 0,3)	0,2 ± 0,1 (0 - 0,4)	0,3 ± 0,1 (0,1 - 0,3)	KW=7,700, p=0,174
SS/TT (%)	0,7 ± 0,2 (0,5 - 0,9)	0,6 ± 0,1 (0,3 - 0,7)	0,7 ± 0,1 (0,5 - 0,9)	0,6 ± 0,2 (0,4 - 0,9)	0,6 ± 0,2 (0,3 - 0,9)	0,5 ± 0,2 (0,3 - 0,8)	KW=7,700, p=0,174

X: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum KW: Kruskal Wallis H Testi, *p<0,05, a: Bonferroni Posthoc Testi (p<0,05)

5. TARTIŞMA

Psöriasis tüm dünyada yaklaşık %2 oranında görülen, her yaşta ortaya çıkabilen, kadın ve erkekleri eşit oranda etkileyen, genellikle deride eritemli ve kalın skuamlı plaklarla karakterize, derinin yaygın, kronik, hiperproliferatif, inflamatuvar bir hastalığıdır (3, 15, 110).

Psöriasis patogeneziyle ilgili çalışmalar hala devam etmekle birlikte, hastalığın oluşumunda genetik, çevresel ve immünolojik faktörler birlikte rol almaktadır (110). Farklı çalışmalarda, psöriasis hastalarında %35-%90 arasında değişiklik gösteren aile öyküsü mevcuttur (15). Streptokokal boğaz enfeksiyonu başta olmak üzere enfeksiyonlar, obezite, stres, sigara ve alkol tüketimi, ruhsal ve fiziksel travmalar, ilaçlar, hormonal faktörler hastalığın ortaya çıkışını kolaylaştıran çevresel etmenlerdir (110, 111).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, doğal ve adaptif bağışıklık hücrelerinin, psöriasisin mevcut kronik ve inflamatuvar patolojik sürecine katkıda bulunduğunu ortaya çıkarmıştır. Özellikle yardımcı T hücrelerinden Th1, Th17, Th22 ve Treg hücreleri psöriasis gelişiminde önemli rolü olan hücrelerdendir. Belirli tetikleyiciler tarafından uyarıldığında, antijen sunan hücrelerden salınan IL-23, IFN- α ve IL-12 gibi proinflamatuvar sitokinler naif T hücrelerini aktive eder ve bu aktive naif T hücreleri ise TNF- α , IFN- γ , IL-17 ve IL-22 gibi sitokinler aracılığıyla keratinositler üzerinde psöriatik inflamasyonu stimüle eden yardımcı T hücrelerinin farklılaşmasını uyarır (112).

Yapılan çalışmalarda psöriasisli bireylerin hem serum örneklerinde hem de aktif psöriatik plaklarında yüksek oranda TNF- α seviyeleri ölçülmüştür (88). Antijen sunan hücreler ve T hücreler tarafından salgılanan TNF- α , hastalık sürecinde majör mediyatörlerden kabul edilmektedir (88). İlerleyen dönemlerde TNF- α 'ya ek olarak Th17/IL-23 aksının patogenezdeki

önemi keşfedilmiştir (113). Bu sitokinlerin ve TNF- α 'nın hedef alındığı biyolojik ajanlarla yapılan tedavilerin son yıllarda psöriasisin tedavisinde devrim yaratması bu durumu güçlü bir şekilde desteklemektedir (110).

Çalışmalar psöriasis patogenezinde oksidatif stresin rolüne işaret etmektedir. Reaktif oksijen türleri (ROS), inflamatuvar süreçte yer alan MAPK, NF-kB ve JAK-STAT gibi belirli yolları düzenler. TNF- α , keratinositlerde ROS oluşumuna yol açar ve ROS, kronik inflamasyonu başlatmaktan ve sürdürmekten sorumludur. ROS'un nötrofiller üzerindeki kemotaktik etkisi, bu inflamatuvar hücrelerin psöriasis lezyonlarında birikmesine katkıda bulunur. Ayrıca, son araştırmalara göre, T hücre reseptörünün aracılık ettiği ROS üretimi, T hücresi aktivasyonunda rol oynar. Psöriasis hastalarında malondialdehit, tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri ve karbonillenmiş proteinler gibi oksidatif stres ürünlerinin yüksek seviyeleri saptanmıştır. Ayrıca süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerinde azalma tespit edilmiştir. Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin değişmesi, psöriasis hastalığının şiddeti ile ilişkilidir (114, 115).

Psöriasisli dokularda izlenen hiperkeratoz, parakeratoz, granüler tabakada incelme veya kaybolma, uzamış rete kenarları ile düzenli akantoz, retelerin alt uçlarında birleşme, suprapapiller incelme, stratum korneumda nötrofil kümeleri (Munro mikroabseleri), stratum spinosumda nötrofiller ve etrafında spongiyoz (Kogoj'un spongiform püstülü), dermal kapillerde dilatasyon, uzama ve dermiste lenfositik infiltrasyon gibi bulgular tipik histopatolojik bulgulardır. İnsanlardakine benzer şekilde psöriasis oluşturulan sıçanlarda da hiperkeratoz, parakeratoz, akantoz, granüler tabakada incelme, Munro mikroabseleri, retelerde uzama ve birleşme, dermal lenfositik infiltrasyon gibi histopatolojik bulgular izlenmektedir (116). Çalışmamızda psöriasis model oluşumunu teyit etmek ve tedavi edici ajanların gruplar arası etkinliklerini kıyaslamak için; histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme, PASI bazlı

klirik skorlama, dokuda ve serumda oksidan ve antioksidan parametrelerin düzeyleri değerlendirilmiştir.

Karvakrol kekik başta olmak üzere çok sayıda aromatik bitki tarafından bir fenoldür (13). Karvakrolün başta antioksidan ve antiinflamatuvar etki olmak üzere; antibakteriyel, antifungal, akarisidal, antikanser, spazmolitik, vazodilatatör, antidepresan, analjezik, antitrombosit, antidiyabetik, hepatoprotektif, nöroprotektif ve kardiyoprotektif özellikler gibi birçok biyolojik ve farmakolojik özellikleri çalışmalarla gösterilmiştir. (13, 14, 78).

Gholijania ve arkadaşları 2019 yılında yaptıkları çalışmada 10 mg/mL ısıyla öldürülen tam Freund adjuvanı ile romatoid artrit sıçan modeli oluşturmuş ve karvakrolün romatoid artrit üzerine etkisini incelemişlerdir. Yazarlar sıçanlara 100 mg zeytinyağı içerisinde    nm ş karvakrol ve 375 mg nanopartikül formunda hazırlanmış karvakrol  dört hafta boyunca, üç günde bir intraperitoneal yoldan uygulamışlardır. Çalışma sonunda nanopartikül formundaki karvakrolde daha fazla olmak üzere karvakrol verilen iki grupta da klinik artrit şiddeti, C reaktif protein (CRP), NO ve IL-17 gen ekspresyon seviyelerinde belirgin azalma izlenmiştir (117).

Li ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları çalışmada insanlardaki romatoid artrit patogenezinde önemli rolü olan lipopolisakkaritlerin stimüle ettiği fibroblast benzeri sinovit (RA-FLS)  zerinde karvakrolün iyileştirici etkisini araştırmışlardır.  alışmalarında karvakrolün TNF- , IL-6 ve IL-8 dahil olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak sinovit oluşumunu azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca, lipopolisakkarit stim lasyonunun neden olduğu Matriks Metaloproteinaz (MMP)-1, MMP-3 ve MMP-13 dahil olmak üzere MMP'lerin indüksiyonu, RA-FLS'lerde karvakrol tarafından inhibe edilmiştir (118).

Souzaa ve arkadaşları 2017 yılında yaptıkları çalışmada, farelere rektal yoldan %5 asetik asit vererek indükledikleri ülseratif kolit modelinde karvakrolün etkisini incelemişlerdir.

Fareler, indüksiyondan önce üç gün boyunca her 12 saatte bir oral yoldan 25, 50 veya 100 mg/kg karvakrol ile ön işleme tabi tutulmuş ve sonrasında indüksiyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Karvakrol verilen tüm gruplarda, abdominal hiperaljezi, kolon miyeloperoksidaz aktivitesi, TNF- α ve IL-1 β seviyelerinde önemli ölçüde azalma görülmüştür. 50 ve 100 mg/kg karvakrol dozlarında makroskopik ve mikroskopik hasarda azalma gözlenmiştir. Karvakrol ile ön tedavi, lipid peroksidasyonunu (tüm dozlar için) ve sülfhidril gruplarını (100 mg/kg'da) önemli ölçüde azaltmıştır. Bu bulgularla yazarlar karvakrolün, fareler üzerindeki inflamatuvar, nosiseptif ve oksidatif hasarları azaltarak asetik asit kaynaklı kolitten koruduğu sonucuna varmıştır (119).

Mahmoodi ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları bir çalışmada deneysel multiple skleroz (otoimmün ensefalit) modeli oluşturdukları sıçanlar üzerinde karvakrolün iyileştirici etkisini incelemiştir. Sıçanlarda otoimmün ensefalit oluşturulduktan 12 gün sonra, bir gruba 17 gün boyunca 20mg/kg karvakrol verilerek kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Karvakrol ile tedavi edilen grubun, terapötik uygulamadan sonra hastalık klinik skorlamasında kontrol grubuna göre daha düşük puan aldığı bildirimiştir. Karvakrol ile tedavi edilen gruptaki gen ekspresyonu analizinde, TNF- α , NF- κ B ve IL-17 gen ekspresyonunda azalma izlenirken; MBP ve OLIG2 gibi remiyelinizasyon belirteçlerinde artış izlenmiştir. Karvakrol ile tedavi edilen grupta, omurilik bölümlerinin inflamatuvar hücre infiltrasyonu miktarında dikkate değer bir azalma olduğu belirtilmiştir. Yazarlar bu sonuçlarla, karvakrolün multiple skleroz hastalığında klinik skorları önemli ölçüde azaltan, miyelin onarımını destekleyen yararlı bir terapötik etkiye ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (120).

Günel ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları çalışmada; Wistar cinsi albino sıçanlarda karvakrolün yara iyileşmesi üzerindeki etkisini araştırmıştır. On iki gün boyunca sıçanlara %2 ayçiçek yağında çözünen %12,5 karvakrol uygulanmış ve 12. gün sonunda karvakrol grubunda kontrole kıyasla lezyon yüzey seviyesi, granülasyon dokusu ve lezyon derinliğinde anlamlı

azalmalar izlenmiştir. Ayrıca, karvakrolün doku onarımı boyunca TNF- α , TGF- α ve IL-1b salınımını modüle edebildiği gözlenmiştir (121).

Bu çalışmalardan yola çıkarak biz de çalışmamızda %5 imikimod içeren krem ile indüklenen sıçan psöriasis modelinde karvakrolün tedavi edici etkisini araştırdık. Psöriasis modeli oluşturulduktan sonra bir hafta süreyle gruplara intraperitoneal yoldan sırasıyla 100mg/kg SF, 100mg/kg %5 DMSO, 20mg/kg karvakrol, 2mg/kg MTX ve 20mg/kg karvakrol ile birlikte 2 mg/kg MTX verilmiştir. Negatif kontrol grubu ve psöriasis grubuyla birlikte 7 gruptan oluşan çalışma 49 fare ile tamamlanmıştır. Çalışmamızda negatif kontrol grubu ve psöriasis grubunun ikili karşılaştırılmasında literatürdeki çalışmalara paralel olarak psöriasis grubunda hiperkeratoz, parakeratoz, granüler tabakada incelme, akantoz, retelerde uzama, epidermal kalınlık artışı bulguları ve TNF- α seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca literatüre paralel olan bu bulgular dışında psöriasis grubunda negatif kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha fazla folikülit ve dermoepidermal ayrışma bulguları izlenmiştir. Yedinci günde imikimod uygulanan tüm gruplarda klinik olarak belirgin eritem, skuam ve deride kalınlık artışı izlenmiştir. Histopatolojik, immünohistokimyasal ve klinik bulgulardan yola çıkarak psöriasis modelinin başarılı bir şekilde oluşturulduğu söylenebilir.

Gruplar arası karşılaştırmada SF grubuna kıyasla karvakrol grubunda parakeratoz, akantoz ve inflamasyon değerlerinde anlamlı derecede azalma bulunmuştur. Ayrıca anlamlı derecede olmasa da hiperkeratoz, granüler tabakada incelme, retelerde uzama ve TNF- α değerlerinde karvakrol grubunda SF grubuna oranla gerileme izlenmiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak karvakrolün keratinositler üzerinde antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkiyle histopatolojik bulgularda gerilemeye neden olduğu söylenebilir. On dördüncü gün PASI skorları gruplar arasında karşılaştırıldığında karvakrol grubu SF grubundan anlamlı derecede düşük değer almıştır. Bu durum karvakrolün psöriasisin klinik şiddetini azaltmada etkin bir molekül olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda karvakrol DMSO içerisinde çözünerek hazırlanmıştır. DMSO'nun biyolojik olarak aktif etkileri bulunduğundan dolayı çalışmamızda sadece DMSO'nun uygulandığı farklı bir grup oluşturulmuştur.

DMSO uzun süredir suda çözünemeyen kimyasal bileşiklerin çözünmesinde kullanılan güçlü bir solventtir. Klasik kullanımının dışında son dönemlerde immünmodülatör, antiinflamatuvar, antikanserojenik, antioksidan, antibakteriyel ve aneljezik özelliklikleriyle dikkat çekmektedir (82, 83). Klinik uygulamalarda DMSO, çok sayıda hastalığı tedavi etmek için terapötik amaçlarla kullanılmıştır (83).

DMSO uygulamasının, Crohn hastalığından kaynaklanan renal amiloidozlu hastalarda böbrek fonksiyonlarını düzelterek lokalize amiloidozu iyileştirdiği bildirilmiştir. Bu çalışmadan yola çıkarak, DMSO'nun bir amiloid-fibril denatüre edici ajan olarak hareket ettiği bildirilmiştir (83, 122).

DMSO antiinflamatuvar aktivitesi ve ROS süpürücü etkisi nedeniyle, çeşitli inflamatuvar veya ROS ile ilgili hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır (83).

İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada eklem içine uygulanan DMSO, glukokortikosteroidler ile kombine edilerek romatoid artrit tedavisi için kullanılmış olup, antiinflamatuvar etkileri sayesinde tek başına glukokortikosteroidler ile tedavi edilenden daha iyi bir iyileşme göstermiştir (123).

Enkapsülen skerozan peritonitli (EPS) fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, DMSO uygulamasının parietal periton ve visseral periton kalınlaşmasını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. DMSO uygulamasının ardından EPS farelerinin dalak ve periton boşluğunda IFN- γ üreten CD4 ve CD8 T hücrelerinin yüzdelерinin azaldığı, IL-4 ve IL-10 üreten CD4 hücreleri ve Treg hücrelerin arttığı bildirilmiştir (124).

Elisia ve arkadaşları %2 DMSO ile tedavinin, insan tam kan hücrelerinde *Escherichia coli* enfeksiyonu veya *herpes simplex virüs-1* enfeksiyonu tarafından ortaya çıkarılan TNF- α , IFN- α , IFN- γ gibi inflamatuvar sitokin üretimini baskıladığını belirtmiştir. Yine Elisia ve arkadaşları başka bir çalışmada, farelerinin arka pençelerinin günde iki kez %70 DMSO'ya daldırılmasının K/BxN ile indüklenen artrit oluşmasını etkili bir şekilde azalttığını bildirmişlerdir (125).

Başka bir çalışmada, sistit oluşturulan farelerde intravezikal olarak uygulanan %50 DMSO tedavisinin; fare mesanesinde IFN- γ , monosit kemoatraktan protein-1, IL-6, TNF- α sitokin ekspresyonlarını ve Th1 hücrelerinin mesaneye infiltrasyonunu azaltarak akut ve kronik sistitte inflamasyonu azaltıcı etkiler gösterdiği belirtilmiştir (126).

Bilir ve arkadaşları DMSO'nun farelerde meme kanseri hücrelerinde S-fazını önemli ölçüde azaltarak %71,7'lik bir büyüme inhibisyonu yaptığını göstermiştir (127).

Lin ve arkadaşları bir çalışmada NOD farelerinde 0.22 g/kg/gün'lük bir dozla DMSO uygulamasının, Tip 1 diyabetin başlamasını engellediği belirtilmiştir (83).

Javaid ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınlanan çalışmalarında TNF- α yüksek konsantrasyonlarda DMSO ile inkübe edildiğinde TNF- α tarafından salgılanan IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin azaldığı ve sonuç olarak DMSO'nun antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (128).

Saki ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladıkları çalışmalarında; maküler amiloidozlu bireylerde topikal %50 DMSO ile topikal %0,5 tretinoin kremin lezyonlar üzerindeki etkisini karşılaştırmışlardır. Her iki ajan da kaşıntı ve pigmentasyonda gerilemeye neden olurken bu etkiler DMSO grubunda tretinoin grubuna göre daha belirgin gerçekleşmiştir (129).

Engel ve arkadaşları 1967 yılındaki çalışmalarında farklı dozlardaki topikal DMSO'nun psöriasis, skleroderma, keloid ve hipertrofik skar üzerindeki tedavi edici etkisini

araştırmışlardır. Psöriasis hastalarında lezyonlar üzerinde iyileştirici etki gözlenmezken sklerodermalı hastalarda cilt esnekliği ve hareket açıklığında artma olduğu, akral ülserlerde ise yara iyileşmesinin hızlandığı ve lezyonlarda belirgin derecede analjezik etki olduğu belirtilmiştir. Keloid ve hipertrofik skarlı hastalarda lezyonlarda düzleşme görülmüştür (130).

Duimel-Peeters ve arkadaşları tarafından hazırlanan sistematik bir derlemede, topikal DMSO'nun dekübit ülserleri üzerinde yara iyileştirici etkisi incelenmiştir. Sonuç olarak DMSO dekübit ülserlerinde iyileşmeyi hızlandırıcı etki gösterirken; özellikle eritem başta olmak üzere, ısı artışı, ödem ve ağrı bulgularında azalma oluşturarak antiinflamatuvar etki göstermiştir (131).

DMSO iki farklı çalışmada bazal hücreli karsinom ve bowen hastalığı olan insanlarda 5-aminolevulinik asit ile birlikte topikal olarak uygulanmıştır. Bu çalışmalar sonunda DMSO 5-aminolevulinik asitin cilde penetrasyonunu artırarak lezyonların gerilemesine katkıda bulunmuştur. Ayrıca DMSO dermatolojik pratikte keratolitik etkisinden yararlanılarak ciltteki fungal hifaları tespit etmede KOH ile birlikte en yaygın kullanılan ajanlardan biridir (132).

Çalışmamızda gruplar arası karşılaştırmada, SF grubuna kıyasla DMSO grubunda hiperkeratoz, akantoz, retelerde uzama ve epidermal kalınlık bulgularında anlamlı derecede azalma bulunmuştur. Ayrıca DMSO grubunda, anlamlı derecede olmasa da parakeratoz, granüler tabakada incelme ve inflamasyon değerleri SF grubuna oranla daha düşük, TNF- α değerleri daha yüksek izlenmiştir. DMSO'nun bu histopatolojik bulgularla antiproliferatif etkisiyle epidermal bulgulara gerilemeye neden olabileceği söylenebilir. İnflamasyon bulgularında anlamlı gerileme olmaması ve TNF- α seviyelerinin DMSO grubunda yüksek çıkması; DMSO'nun yapılan farklı çalışmalarda düşük dozlarda antiinflamatuvar etki göstermemesi, yüksek dozlarda antiinflamatuvar etkisinin başlaması, özetle doz bağımlı etkinliğinden kaynaklanıyor olabilir (128, 133). Karvakrol grubunda TNF- α değerleri SF grubundan daha düşük olarak bulunmuştur fakat anlamlı sonuç elde edilememiştir. Bu durum

çalışmamızda DMSO'da çözünerek kullanılan karvakrolün muhtemel anti-TNF- α özelliklerinin DMSO tarafından baskılanmış olabileceğini düşündürmektedir. On dördüncü gün PASI değerleri karşılaştırıldığında, DMSO grubu ile SF grubu arasında anlamlı farklılık izlenmemiş olup bu sonuca göre psöriatik lezyonlarda DMSO klinik olarak iyileşme sağlamamıştır. Karvakrolün, başka klinik çalışmalarla psöriasis üzerindeki etkisi araştırılırken DMSO dışı farklı çözücüler kullanılarak hazırlanması karvakrolün çözücünden tamamen bağımsız etkilerini görmek açısından faydalı olacağını düşünmekteyiz. Bununla beraber, çalışmamızda DMSO'nun psöriasis modelinde anlamlı antiproliferatif etkileri görülürken, inflamatuvar değerlerde anlamlı değişikliğe yol açmaması, karvakrol grubundaki antiinflamatuvar etkinliğin DMSO'dan bağımsız olarak sadece karvakrolden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca PASI değerlerinde karvakrol grubunda anlamlı azalma görülürken DMSO grubunda anlamlı bir gerilemeye rastlanmaması da karvakrolün hem antiproliferatif hem de antiinflamatuvar özelliklerinin psoriasiste hedefe yönelik tedavide etkili olabileceğini göstermektedir.

Metotreksat psöriasis tedavisinde etkinliği kanıtlanmış, uzun yıllardan beri kullanılan sistemik tedaviler arasında yer almaktadır. Çalışmamızda MTX grubunda SF grubuna kıyasla anlamlı derecede olmasa da hiperkeratoz, parakeratoz, granüler tabakada incelme, akantoz, retelerde uzama, inflamasyon ve epidermal kalınlık artışı bulguları ile TNF- α seviyeleri düşük bulunmuştur. Çalışmamızda karvakrol histopatolojik ve klinik bulgularda; DMSO ise histopatolojik bulgularda referans ilaçtan daha fazla gerileme sağlamıştır.

MTX, Karvakrol, Karvakrol+ MTX gruplarında; aynı grubun 7. gün PASI değerleri 14. gün PASI değerlerine göre anlamlı derecede düşük değer almıştır. Fakat Karvakrol + MTX grubundaki PASI skorlarındaki azalma tek karvakrol verilen gruptan daha düşük bulunmuştur. Karvakrol + MTX grubu sadece karvakrol kullanılan gruba göre histopatolojik bulgularda ve TNF- α seviyelerinde daha az gerileme sağlamıştır. Bu durum bu iki ilacın birlikte kullanımının

sinerjistik etkili olmadığını hatta birbirlerinin etkilerini azaltmış olabileceğini düşündürmektedir.

Oksidatif stres psöriasis patogeneğinde önemli bir rol oynamasına rağmen, insanlarda oksidatif stres biyobelirteç seviyeleri ile psöriasis arasındaki ilişki tartışmalıdır (134). Birçok çalışma, psöriasis hastalarında oksidatif stres biyobelirteç seviyelerinde önemli ve anormal bir artış olduğunu göstermiştir (115, 134). Redoks imbalansı psöriasis patogeneğinde giderek daha fazla yer almakta ve hastalık sürecince kendini göstermektedir (135).

Karababa ve arkadaşlarının 2013 yılında, 39 psoriasis hastasını içeren çalışmalarında, psöriasis grubunun kontrol grubuna kıyasla daha yüksek TOS düzeylerine ve daha düşük TAS düzeylerine sahip olduğu bildirilmiştir (136). Fakat Gavan ve arkadaşları 1997’de, 7 psöriasis hastasını içeren çalışmalarında, psöriasis grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek TAS düzeylerine sahip olduğunu bulmuşlardır (137). Benzer şekilde, Asha ve arkadaşları 2017’de psöriasisli hastalarda malondialdehit düzeyinin normal kişilere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir.(138) Toker ve arkadaşları 2009 yılında 30 psöriasis hastasının normal deneklerle karşılaştırıldığı çalışmalarında ise, malondialdehit ve TAS düzeyleri açısından hastalar ve kontroller arasında anlamlı bir fark bildirmemişlerdir (139). Kızılyel ve arkadaşlarının 2019 yılında herhangi sistemik tedavi almamış 50 psöriasis hastası ve 45 sağlıklı deneği serum TAS, TOS, malondialdehit ve 8-hidroksi 2'-deoksiguanozin seviyeleri açısından karşılaştırmıştır. Psöriasis hastalarının serum TOS seviyeleri sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Fakat TAS, malondialdehit ve 8-hidroksi 2'-deoksiguanozin seviyeleri arasında anlamlı farklılık bildirilmemiştir (140). Kılıç ve arkadaşlarının 2013 yılında 26 psöriasis hastasını, 8 haftalık metotreksat tedavisi öncesinde ve tedavi sonrasında karşılaştırdıkları klinik çalışmalarında serum TAS, TOS ve OSI seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır (141). Zhang ve arkadaşlarının 2022 yılında 28 vaka kontrol çalışmasından elde edilen sonuçları derledikleri toplam 2724 denek (1485 psoriasis hastası ve

1239 sağlıklı kontrol) içeren meta-analizinde; psöriasis hastalarında serum TAS ve katalaz düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmuş olup, TOS ve malondialdehit düzeyleri ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca, bu meta-analizde elde edilen sonuçlar; hafif-orta psöriasis ve orta-şiddetli psöriasisi olan hastalarda TAS, malondialdehit ve katalaz düzeylerinin anlamlı bir farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur (134).

Literatürde daha önce imikimod ile psöriasis modeli oluşturulan sıçanlarda dokuda ve serumda TAS, TOS ve OSI seviyelerinin incelendiği çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız psöriasis modeli oluşturulan sıçanlarda, psöriatik dokuda TAS, TOS ve OSI seviyelerinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda psöriasis grubu ve negatif kontrol grubu arasında TAS ve TOS değerleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir. OSI değerleri psöriasis grubunda anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Bu durum psöriasis patogenezindeki basamaklardan olan oksidatif stresin psöriasis patogenezinde rol oynadığı bilgisiyle örtüşmektedir. Bu konuda daha önce yapılan insan deneylerindeki sonuçlar çelişkili olup daha fazla deneysel çalışma yapılması gerekmektedir.

Oksidatif stres, oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizliği temsil eder ve çok çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Tiyoller, antioksidan savunmada en önemli bileşiklerdir. Tiyoller ve dinamik tiyol-disülfid homeostazı olarak bilinen oksitlenmiş formları disülfidler arasında bir denge vardır (114).

Emre ve arkadaşlarının 2017 yılında son 6 ay içerisinde herhangi bir sistemik tedavi almamış 90 psöriasisli ve 76 adet sağlıklı bireyi serum tiyol dengesi parametreleri açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında psöriasisli hastaların venöz kan örneklerinde SH ve TT seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Yazarlar bu çalışmadaki psöriasis hastalarında tiyol-disülfid dengesinin tiyol yönüne kaymasını psöriasis patogenezindeki keratinosit proliferasyonunun artışının sonucu olarak yorumlamışlardır (142).

Kılıç ve arkadaşlarının 92 psöriasis hastası ve 71 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunu serum TT, SH ve SS düzeyleri açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında; psöriasis hastalarında daha yüksek antioksidan durumun göstergesi olarak sağlıklı gruba oranla daha düşük plazma S ve daha yüksek SH seviyeleri bulmuşlardır (143). Pektaş ve arkadaşlarının psöriasis hastalarında ortalama korpüsküler hacim (MCV), kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) ve tiyol-disülfid homeostazının nasıl değiştiğini değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmalarında; psöriasis hastalarının serumunda kontrol grubuna kıyasla SS, SS/SH ve SS/TT değerlerini daha yüksek, SH ve SH/TT değerlerini daha düşük olarak bulmuşlardır. Ayrıca SS, SS/SH, SS/TT ve SH/TT değerlerinin hem PASI skorlarıyla hem de hastalık süresiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (144). Üstüner ve arkadaşlarının 2018 yılında 29 psöriasis hastası ve 30 sağlıklı bireyi serum tiyol-disülfid dengesi parametreleri açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında serum SH ve TT seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmazken, SS seviyelerinin psöriasis hastalarından oluşan grupta anlamlı derecede yüksek olduklarını göstermişlerdir (145).

Literatürde daha önce psöriasis oluşturulan sıçanlarda serumda tiyol-disülfid dengesi parametrelerinin incelendiği çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız bu konudaki ilk çalışma olma özelliği göstermektedir. Daha önce yapılan insan çalışmalarındaki sonuçlar farklılıklar göstermektedir. Bizim çalışmamızda, sıçanlar arasında tiyol-disülfid dengesi parametreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olup daha fazla deneysel çalışma yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, karvakrolün psöriasis lezyonları üzerindeki tedavi edici etkisini araştırmak için toplam 49 adet Wistar cinsi sıçan ile gerçekleştirildi. Sıçanların doku ve serum örneklerine ait parametreler tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldı.

- I. %5 imikimod krem 62,5 mg/cm² olacak şekilde 7 gün boyunca uygulanarak psöriasis modeli histopatolojik, imünohistokimyasal ve klinik sonuçlar ile değerlendirildiğinde başarılı bir şekilde oluşturulmuştur.
- II. Karvakrol grubunda parakeratoz, akantoz ve inflamasyon değerleri SF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
- III. On dördüncü gün PASI değerleri yedinci gün PASI değerlerine göre, karvakrol grubunda SF grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
- IV. Karvakrol, MTX ve karvakrol + MTX gruplarının on dördüncü gün PASI değerleri yedinci gün PASI değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
- V. DMSO grubunda hiperkeratoz, akantoz, retelerde uzama, epidermak kalınlık değerleri SF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
- VI. 20 mg/kg karvakrol histopatolojik ve klinik parametrelerde referans ilaç olan metotreksattan daha etkili bulunmuştur.
- VII. %5 DMSO histopatolojik parametrelerde referans ilaçtan daha etkili bulunmuştur.

- VIII. Karvakrol ve metotreksatın birlikte kullanımı sadece karvakrol kullanımına kıyasla histopatolojik bulgulara, TNF- α seviyelerinde ve PASI skorlarında daha başarısız olmuştur.
- IX. Psöriasis grubunda negatif kontrol grubuna kıyasla OSI değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
- X. TAS, TOS, OSI, TT, SS, SH düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; immünohistokimyasal parametrelerde sadece TNF- α 'ya bakılması, klinik değerlendirmede kullanılan PASI benzeri skorlamanın subjektif olması ve karvakrol hazırlanırken kullanılan çözeltilinin DMSO gibi biyolojik aktif özellikleri olan bir molekül olmasıdır.

Sonuç olarak çalışmamızdan elde edilen veriler sistemik uygulanan karvakrol ve çözücü olarak kullanılan DMSO'nun psöriasis lezyonlarının tedavisinde etkili olabilecek moleküller olduğunu göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):490-5.
2. Akyol M, Alper S, Atakan N, Bülbül Başkan E, Grer M. A, Koç E. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu. *Trkdern.* 2016; 50 (1): 1–56.
3. Yaylı S, Baykal Selçuk L. Psöriyazis: Epidemiyoloji. Alpsoy E, editör. Psöriyazis. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.1-5.
4. Nast A, Rosumeck S, Sammain A, Erdmann R, Sporbeck B, Rzany B. [S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris--methods report]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9 Suppl 2:e64-84.
5. Mrowietz U, Steinz K, Gerdes S. Psoriasis: to treat or to manage? *Exp Dermatol.* 2014;23(10):705-9.
6. van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, Kant M, Boon L, Laman JD, 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.
7. Jabeen M, Boisgard AS, Danoy A, El Kholti N, Salvi JP, Boulieu R, et al. Advanced Characterization of Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Mouse Model. *Pharmaceutics.* 2020;12(9).
8. Horvth S, Komldi R, Perkecz A, Pintr E, Gyulai R, Kemny . Methodological refinement of Aldara-induced psoriasiform dermatitis model in mice. *Scientific Reports.* 2019;9(1):3685.
9. Dimitris D, Ekaterina-Michaela T, Christina K, Ioannis S, Ioanna SK, Aggeliki L, et al. Melissa officinalis ssp. altissima extracts: A therapeutic approach targeting psoriasis in mice. *J Ethnopharmacol.* 2020;246:112208.
10. Luo T, Ma Y, Wei W. Murine models of psoriasis and its applications in drug development. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2020;101:106657.
11. Nişescu DA, Muşetescu A, Nişescu M, Costescu M, Coman OA. Experimental research in topical psoriasis therapy (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22(3):971.
12. Okasha EF, Bayomy NA, Abdelaziz EZ. Effect of Topical Application of Black Seed Oil on Imiquimod-Induced Psoriasis-like Lesions in the Thin Skin of Adult Male Albino Rats. *Anat Rec (Hoboken).* 2018;301(1):166-74.
13. Mbese Z, Aderibigbe BA. Biological Efficacy of Carvacrol Analogues. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2018;13(3):207-16.
14. Suntres ZE, Coccimiglio J, Alipour M. The bioactivity and toxicological actions of carvacrol. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015;55(3):304-18.
15. Nair PA, Badri T. Psoriasis. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

16. van de Kerkhof PC, Nestlé FO. Papulosquamous and eczematous dermatosis, psoriasis. In: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L. (Eds.). *Dermatolog*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018:138-59.
17. Şendur N. Hastalığın Tarihsel Süreci ve Tanımlanması In: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N, editors. *Tüm Yönleriyle Psoriasis*. İstanbul: Galenos yayınevi; 2020. p. 3-6. .
18. Ergun T. Psöriyazis Etiyopatogenezinde Güncel Bilgiler. Alpsoy E, editör. *Psöriyazis*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.6-11.
19. Ergun T. Psoriasis Etiyopatogenesinde Güncel Bilgiler. In: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N, editors. *Tüm Yönleriyle Psoriasis*. İstanbul: Galenos yayınevi; 2020. p. 19-29.
20. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraitag S, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*. 2011;365(7):620-8.
21. Arias-Santiago S, Espiñeira-Carmona MJ, Aneiros-Fernández J. The Koebner phenomenon: psoriasis in tattoos. *Cmaj*. 2013;185(7):585.
22. Sagi L, Trau H. The Koebner phenomenon. *Clin Dermatol*. 2011;29(2):231-6.
23. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *Br J Dermatol*. 2004;151(1):3-15.
24. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18).
25. Huerta C, Rivero E, Rodríguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol*. 2007;143(12):1559-65.
26. Lee EB, Wu KK, Lee MP, Bhutani T, Wu JJ. Psoriasis risk factors and triggers. *Cutis*. 2018;102(5s):18-20.
27. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat*. 2009;20(2):100-8.
28. Nidegger A, Mylonas A, Conrad C. [Paradoxical psoriasis induced by anti-TNF - a clinical challenge]. *Rev Med Suisse*. 2019;15(644):668-71.
29. Krajewski PK, Matusiak Ł, Szepietowski JC. Psoriasis flare-up associated with second dose of Pfizer-BioNTech BNT16B2b2 COVID-19 mRNA vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(10):e632-e4.
30. Ozaras R, Berk A, Ucar DH, Duman H, Kaya F, Mutlu H. Covid-19 and exacerbation of psoriasis. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13632.
31. Miladi R, Janbakhsh A, Babazadeh A, Aryanian Z, Ebrahimpour S, Barary M, et al. Pustular psoriasis flare-up in a patient with COVID-19. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(11):3364-8.
32. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(2):107-10.
33. Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol*. 2005;141(12):1580-4.

34. Sathyanarayana Rao TS, Basavaraj KH, Das K. Psychosomatic paradigms in psoriasis: Psoriasis, stress and mental health. *Indian J Psychiatry*. 2013;55(4):313-5.
35. Aydemir EH, Sukan MY. Psychosomatic factors and psychologic status in psoriatic patients and approach to the psoriatic patients/Psoriasisste psikosomatik faktorler, psikolojik durum ve psoriasisli hastaya yaklasim. *Archives of the Turkish Dermatology and Venerology*. 2008:26+.
36. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6).
37. Hawkes JE, Gonzalez JA, Krueger JG. Autoimmunity in Psoriasis: Evidence for Specific Autoantigens. *Current Dermatology Reports*. 2017;6:104-12.
38. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(6):1475.
39. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *Jama*. 2020;323(19):1945-60.
40. Brandon A, Mufti A, Gary Sibbald R. Diagnosis and Management of Cutaneous Psoriasis: A Review. *Adv Skin Wound Care*. 2019;32(2):58-69.
41. Alpsoy E. Plak Tipi Psoriasis (Psoriasis Vulgaris). In: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N, editors. *Tüm Yönleriyle Psoriasis*. İstanbul: Galenos yayınevi; 2020. p. 39-46.
42. Villeda-Gabriel G, Santamaría-Cogollos LC, Pérez-Lorenzo R, Reyes-Maldonado E, Saúl A, Jurado-Santacruz F, et al. Recognition of *Streptococcus pyogenes* and skin autoantigens in guttate psoriasis. *Arch Med Res*. 1998;29(2):143-8.
43. McCall CO. Psoriasis: Clinical Features and Pathology. *AJSP: Reviews & Reports*. 2011;16(1):2-9.
44. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, Brodsky M, Atanelov Z, Farahnik B, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2016;6:93-104.
45. Boyd AS, Menter A. Erythrodermic psoriasis. Precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21(5 Pt 1):985-91.
46. Akyol M, Berksoy Hayta S. Püstüler Psöriyazisde Tedavi. Alpsoy E, editör. *Psöriyazis*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.67-71.
47. Shah M, Al Aboud DM, Crane JS, Kumar S. Pustular Psoriasis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
48. Alpsoy E. Yaygın püstüler psoriasis. In: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N, editors. *Tüm Yönleriyle Psoriasis*. İstanbul: Galenos yayınevi; 2020. p. 67-74.
49. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin, Springer-Verlag,2000.p.585-608.
50. Guenther L. Current management of scalp psoriasis. *Skin Therapy Lett*. 2015;20(3):5-7.

51. Kıran R. Tırnak Psöriyazisinde Tedavi. Alpsoy E, editör. Psöriyazis. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.72-5.
52. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet. 2007;370(9583):263-71.
53. Kartal SP, Gökçe A. Psoriasis histopatolojisi. In: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N, editors. Tüm Yönleriyle Psoriasis. İstanbul: Galenos yayınevi; 2020. p. 101-6.
54. Yalçın B. Psöriyazis Şiddet Ölçekleri. Alpsoy E, editör. Psöriyazis. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.20-9.
55. Başkan EB: Hastalık Şiddetinin Tanımlanması. Turkderm 2016;50(Suppl 1):6-8.
56. Aurangabadkar SJ. Comorbidities in psoriasis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2013;79 Suppl 7:S10-7.
57. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. J Am Acad Dermatol. 2017;76(3):377-90.
58. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. Jama. 2006;296(14):1735-41.
59. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. J Dermatol. 2021;48(6):732-40.
60. Lisi P. Differential diagnosis of psoriasis. Reumatismo. 2007;59 Suppl 1:56-60.
61. AKKAYA VB, CEYHAN AM. Psoriyazide tanı ve ayırıcı tanı. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi. 2005;1(13):62-7.
62. Yaylı S Topikal Tedavi In: Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021 Psoriasis Derneği ; 2021 p 7-10
63. Arca E. Psoriasisde Kullanılan Tedavi Seçenekleri. In: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N, editors. . Tüm Yönleriyle Psoriasis. İstanbul: Galenos yayınevi; 2020. p. 211-17.
64. Akyol M. Fototerapi. In: Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021 . 2021. p. 11-17. .
65. Adışen E, Gülekon A. Psoriasisde Kullanılan Tedavi Seçenekleri. In: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N, editors. . Tüm Yönleriyle Psoriasis. İstanbul: Galenos yayınevi; 2020. p. 237-42.
66. Şentürk N. Metotreksat. In: Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021 . 2021. p. 18-20.
67. Kundakçı N. Türkiye Psoriasis Kılavuzu 2021 . Psoriasis Derneği ; 2021. 21–24.
68. Karadağ AS. Psoriasisde Kullanılan Tedavi Seçenekleri. In: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N, editors. Tüm Yönleriyle Psoriasis. İstanbul: Galenos yayınevi; 2020. p. 257-75.
69. Gürsoy D. Psoriasisde Kullanılan Tedavi Seçenekleri. In: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N, editors. . Tüm Yönleriyle Psoriasis. İstanbul: Galenos yayınevi; 2020. p. 244-55.
70. Onsun N. Siklosporin. In: Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021 . 2021. p. 25-27.

71. Alper S, Koç E. Biyolojik Ajan Kullanımı . In: Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021 . 2021. p. 28–31.
72. Jackson JM, Callen JP. Systemic Immunomodulators, targeted immune modulators. In: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L. (Eds.). *Dermatolog*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018:2244-53.
73. Lai PK, Roy J. Antimicrobial and chemopreventive properties of herbs and spices. *Curr Med Chem*. 2004;11(11):1451-60.
74. Ghorani V, Alavinezhad A, Rajabi O, Mohammadpour AH, Boskabady MH. Safety and tolerability of carvacrol in healthy subjects: a phase I clinical study. *Drug Chem Toxicol*. 2021;44(2):177-89.
75. Hotta M, Nakata R, Katsukawa M, Hori K, Takahashi S, Inoue H. Carvacrol, a component of thyme oil, activates PPARalpha and gamma and suppresses COX-2 expression. *J Lipid Res*. 2010;51(1):132-9.
76. Guimarães AG, Oliveira GF, Melo MS, Cavalcanti SC, Antonioli AR, Bonjardim LR, et al. Bioassay-guided evaluation of antioxidant and antinociceptive activities of carvacrol. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010;107(6):949-57.
77. Gursul S, Karabulut I, Durmaz G. Antioxidant efficacy of thymol and carvacrol in microencapsulated walnut oil triacylglycerols. *Food chemistry*. 2019;278:805-10.
78. Imran M, Aslam M, Alsagaby SA, Saeed F, Ahmad I, Afzaal M, et al. Therapeutic application of carvacrol: A comprehensive review. *Food Science & Nutrition*. 2022.
79. Sharifi-Rad M, Varoni EM, Iriti M, Martorell M, Setzer WN, del Mar Contreras M, et al. Carvacrol and human health: A comprehensive review. *Phytotherapy Research*. 2018;32(9):1675-87.
80. Karkabounas S, Kostoula OK, Daskalou T, Veltsistas P, Karamouzis M, Zelovitis I, et al. Anticarcinogenic and antiplatelet effects of carvacrol. *Experimental oncology*. 2006;28(2):121-5.
81. Sharifi-Rad M, Varoni EM, Iriti M, Martorell M, Setzer WN, Del Mar Contreras M, et al. Carvacrol and human health: A comprehensive review. *Phytother Res*. 2018;32(9):1675-87.
82. Lovelock JE, Bishop MWH. Prevention of Freezing Damage to Living Cells by Dimethyl Sulphoxide. *Nature*. 1959;183(4672):1394-5.
83. Huang S-H, Wu C-H, Chen S-J, Sytwu H-K, Lin G-J. Immunomodulatory effects and potential clinical applications of dimethyl sulfoxide. *Immunobiology*. 2020;225(3):151906.
84. Brayton CF. Dimethyl sulfoxide (DMSO): a review. *Cornell Vet*. 1986;76(1):61-90.
85. Parkin J, Shea C, Sant GR. Intravesical dimethyl sulfoxide (DMSO) for interstitial cystitis—a practical approach. *Urology*. 1997;49(5, Supplement 1):105-7.
86. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech*. 2000;50(3):184-95.
87. Çayakar A. What is Tumor Necrosis Factor Alpha ? *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine*. 2018;3:67-76.

88. Yost J, Gudjonsson JE. The role of TNF inhibitors in psoriasis therapy: new implications for associated comorbidities. *F1000 Med Rep.* 2009;1.
89. Pirowska M, Podolec K, Lipko-Godlewska S, Sułowicz J, Brzewski P, Obtułowicz A, et al. Level of inflammatory cytokines tumour necrosis factor α , interleukins 12, 23 and 17 in patients with psoriasis in the context of metabolic syndrome. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36(1):70-5.
90. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014;47(18):326-32.
91. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2000;72(2):653S-69S.
92. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem.* 2013;288(37):26489-96.
93. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med.* 2010;48(6):749-62.
94. Quiles JL, Huertas JR, Mañas M, Battino M, Ochoa JJ, Mataix J. Plasma antioxidants are strongly affected by iron-induced lipid peroxidation in rats subjected to physical exercise and different dietary fats. *Biofactors.* 1998;8(1-2):119-27.
95. Romay C, Pascual C, Lissi EA. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Braz J Med Biol Res.* 1996;29(2):175-83.
96. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37(4):277-85.
97. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38(12):1103-11.
98. Boehncke WH, Schön MP. Animal models of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):596-605.
99. Gudjonsson JE, Johnston A, Dyson M, Valdimarsson H, Elder JT. Mouse models of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2007;127(6):1292-308.
100. Smajlović A, Haverić A, Alić A, Hadžić M, Smajlović A, Mujezinović I, et al. Molecular and histopathological profiling of imiquimod induced dermatosis in Swiss Wistar rats: contribution to the rat model for novel anti-psoriasis treatments. *Mol Biol Rep.* 2021;48(5):4295-303.
101. Parmar KM, Jagtap CS, Katare NT, Dhobi M, Prasad SK. Development of a psoriatic-like skin inflammation rat model using imiquimod as an inducing agent. *Indian J Pharmacol.* 2021;53(2):125-31.
102. Rashid SA, Bashir S, Naseem F, Farid A, Rather IA, Hakeem KR. Olive Oil Based Methotrexate Loaded Topical Nanoemulsion Gel for the Treatment of Imiquimod Induced Psoriasis-like Skin Inflammation in an Animal Model. *Biology (Basel).* 2021;10(11).
103. Rather IA, Bajpai VK, Han J-H, Nam G-J. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mouse model. *Bangladesh Journal of Pharmacology.* 2016;11:849-51.

104. Sauder DN. Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimod. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(1 Pt 2):S6-11.
105. Hanna E, Abadi R, Abbas O. Imiquimod in dermatology: an overview. *Int J Dermatol*. 2016;55(8):831-44.
106. Ampawong S, Kengkoom K, Sukphopetch P, Aramwit P, Muangkaew W, Kanjanapruthipong T, et al. Evaluating the effect of rice (*Oryza sativa* L.: SRNC05053-6-2) crude extract on psoriasis using in vitro and in vivo models. *Sci Rep*. 2020;10(1):17618.
107. Rujimongkon K, Ampawong S, Reamtong O, Buaban T, Aramwit P. The therapeutic effects of Bombyx mori sericin on rat skin psoriasis through modulated epidermal immunity and attenuated cell proliferation. *J Tradit Complement Med*. 2021;11(6):587-97.
108. Morar, II, Tabăran FA, Mocan T, Jianu EM, Orăsan MS, Pop AD, et al. Immunohistochemical study of psoriatic plaques and perilesional skin in psoriasis vulgaris patients: A pilot study. *Exp Ther Med*. 2019;18(2):888-94.
109. Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(6):1070-4.
110. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker J. Psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10281):1301-15.
111. Branisteanu DE, Cojocaru C, Diaconu R, Porumb EA, Alexa AI, Nicolescu AC, et al. Update on the etiopathogenesis of psoriasis (Review). *Exp Ther Med*. 2022;23(3):201.
112. Hu P, Wang M, Gao H, Zheng A, Li J, Mu D, et al. The Role of Helper T Cells in Psoriasis. *Front Immunol*. 2021;12:788940.
113. Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10275):754-66.
114. Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, Matei C, Popa GL, Erel O, et al. Thiol-Disulfide Homeostasis in Skin Diseases. *J Clin Med*. 2022;11(6).
115. Peluso I, Cavaliere A, Palmery M. Plasma total antioxidant capacity and peroxidation biomarkers in psoriasis. *J Biomed Sci*. 2016;23(1):52.
116. Korman NJ, Zhao Y, Pike J, Roberts J, Sullivan E, Kemhus M. Satisfaction with current psoriasis treatment: misalignment between physician and patient perceptions. *Dermatol Online J*. 2016;22(7).
117. Küçükünal A, Altunay İK, Aktaş E, Demirci GT. Knowledge, Beliefs and Attitudes of Psoriasis Patients About the Disease. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*. 2013;47(2):103-8.
118. Korman NJ, Zhao Y, Pike J, Roberts J, Sullivan E. Patient satisfaction with current psoriasis treatment: a real-world study in the USA. *Dermatol Online J*. 2016;22(2).
119. Baker BS, Brent L, Valdimarsson H, Powles AV, al-Imara L, Walker M, 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.

120. Gholijani N, Abolmaali SS, Kalantar K, Ravanrooy MH. Therapeutic Effect of Carvacrol-loaded Albumin Nanoparticles on Arthritic Rats. *Iran J Pharm Res.* 2020;19(1):312-20.
121. Li Y, Xu JZ, Gu CX, Liu GL, Tian K. Carvacrol suppresses inflammatory responses in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *J Cell Biochem.* 2018.
122. de Santana Souza MT, Teixeira DF, de Oliveira JP, Oliveira AS, Quintans-Júnior LJ, Correa CB, et al. Protective effect of carvacrol on acetic acid-induced colitis. *Biomed Pharmacother.* 2017;96:313-9.
123. Mahmoodi M, Amiri H, Ayoobi F, Rahmani M, Taghipour Z, Ghavamabadi RT, et al. Carvacrol ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis through modulating pro- and anti-inflammatory cytokines. *Life Sci.* 2019;219:257-63.
124. Gunal M, Heper A, Zaloglu N. The Effects of Topical Carvacrol Application on Wound Healing Process in Male Rats. *Pharmacognosy Journal.* 2014;6:10-3.
125. Iwakiri R, Sakemi T, Fujimoto K. Dimethylsulfoxide for renal dysfunction caused by systemic amyloidosis complicating Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 1999;117(4):1031-2.
126. Murav'ev IV. Treatment of rheumatoid synovitis by intra-articular administration of dimethyl sulfoxide and corticosteroids. *Terapevticheskii arkhiv.* 1986;58(7):104-5.
127. Lin GJ, Wu CH, Yu CC, Lin JR, Liu XD, Chen YW, et al. Adoptive transfer of DMSO-induced regulatory T cells exhibits a similar preventive effect compared to an in vivo DMSO treatment for chemical-induced experimental encapsulating peritoneal sclerosis in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019;378:114641.
128. Elisia I, Nakamura H, Lam V, Hofs E, Cederberg R, Cait J, et al. DMSO Represses Inflammatory Cytokine Production from Human Blood Cells and Reduces Autoimmune Arthritis. *PLOS ONE.* 2016;11(3):e0152538.
129. Kim R, Liu W, Chen X, Kreder KJ, Luo Y. Intravesical dimethyl sulfoxide inhibits acute and chronic bladder inflammation in transgenic experimental autoimmune cystitis models. *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* 2011;2011.
130. Yamasaki T, Klein G, Ljunggren H-G, Höglund P, Öhlén C, Petersson MGE, et al. Effects of Dimethyl Sulfoxide Treatment on H-2 Expression and Susceptibility to NK— or Cytotoxic T— Lymphocyte—Mediated Lysis of the YAC-1 Lymphoma and Its $\beta 2$ —Microglobulin—Deficient Variant12. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 1988;80(4):263-9.
131. Javaid N, Patra MC, Seo H, Yasmeen F, Choi S. A Rational Insight into the Effect of Dimethyl Sulfoxide on TNF- α Activity. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24).
132. Saki N, Ahramiyanpour N, Heiran A, Alipour S, Parvizi MM. Efficacy of topical dimethyl sulfoxide (DMSO) 50% solution vs tretinoin 0.5% cream in treatment of patients with primary macular amyloidosis: A split-side single-blinded randomized clinical trial. *Dermatologic Therapy.* 2020;33(3):e13305.
133. Engel MF. Indications and contraindications for the use of DMSO in clinical dermatology. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1967;141(1):638-45.

134. Duimel-Peeters I, Houwing R, Teunissen C, Berger M, Snoeckx L, Halfens R. A systematic review of the efficacy of topical skin application of dimethyl sulfoxide on wound healing and as an anti-inflammatory drug. *Wounds*. 2003;15(11):361-70.
135. Capriotti K, Capriotti JA. Dimethyl sulfoxide: history, chemistry, and clinical utility in dermatology. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5(9):24-6.
136. de Abreu Costa L, Henrique Fernandes Ottoni M, Dos Santos MG, Meireles AB, Gomes de Almeida V, de Fátima Pereira W, et al. Dimethyl Sulfoxide (DMSO) Decreases Cell Proliferation and TNF- α , IFN- γ , and IL-2 Cytokines Production in Cultures of Peripheral Blood Lymphocytes. *Molecules*. 2017;22(11).
137. Zhang Y, Li Z, Ma Y, Mu Z. Association of total oxidant status, total antioxidant status, and malondialdehyde and catalase levels with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10):2659-71.
138. Lai R, Xian D, Xiong X, Yang L, Song J, Zhong J. Proanthocyanidins: novel treatment for psoriasis that reduces oxidative stress and modulates Th17 and Treg cells. *Redox Rep*. 2018;23(1):130-5.
139. Karababa F, Yesilova Y, Turan E, Selek S, Altun H, Selek S. Impact of depressive symptoms on oxidative stress in patients with psoriasis. *Redox Rep*. 2013;18(2):51-5.
140. Gavan N, Popa R, Orasan R, Maibach H. Effect of percutaneous absorption of fluocinolone acetonide on the activity of superoxide dismutase and total antioxidant status in patients with psoriasis. *Skin Pharmacol*. 1997;10(4):178-82.
141. Asha K, Singal A, Sharma SB, Arora VK, Aggarwal A. Dyslipidaemia & oxidative stress in patients of psoriasis: Emerging cardiovascular risk factors. *Indian J Med Res*. 2017;146(6):708-13.
142. Toker A, Kadi M, Yildirim AK, Aksoy H, Akçay F. Serum lipid profile paraoxonase and arylesterase activities in psoriasis. *Cell Biochem Funct*. 2009;27(3):176-80.
143. Kızılyel O, Akdeniz N, Metin MS, Elmas Ö F. Investigation of oxidant and antioxidant levels in patients with psoriasis. *Turk J Med Sci*. 2019;49(4):1085-8.
144. Kilic S, Emre S, Metin A, Isikoglu S, Erel O. Effect of the systemic use of methotrexate on the oxidative stress and paraoxonase enzyme in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*. 2013;305(6):495-500.
145. Emre S, Demirseren DD, Alisik M, Aktas A, Neselioglu S, Erel O. Dynamic thiol/disulfide homeostasis and effects of smoking on homeostasis parameters in patients with psoriasis. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017;36(4):393-6.
146. Kilic A, Yorulmaz A, Erdogan S, Cakmak SK, Guney E, Sen O, et al. An evaluation of thiol/disulphide homeostasis in patients with psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34(5):464-7.
147. Demir Pektas S, Pektas G, Tosun K, Dogan G, Neselioglu S, Erel O. Evaluation of Erythroid Disturbance and Thiol-Disulphide Homeostasis in Patients with Psoriasis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9548252.

148. Üstüner P, Balevi A, Özdemir M, Olmuşçelik O, Ülfer G, Yiğitbaşı T. The role of thiol/disulfide homeostasis in psoriasis: Can it be a new marker for inflammation? *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol.* 2018;52(4):120-5.

