

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK PLAK TİP PSORİASİS HASTALARINDA SERUM
NEOPTERİN, PROKALSİTONİN, ASO VE CRP SEVİYELERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. YAŞAR İBRAHİMBAŞ

BOLU

2009

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK PLAK TIP PSORİASİS HASTALARINDA SERUM
NEOPTERİN, PROKALSİTONİN, ASO VE CRP SEVİYELERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yaşar İBRAHİMBAŞ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Mualla POLAT

BOLU

2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında sağladıkları uyumlu, titiz ve bilimsel çalışma ortamıyla eğitimimde destek ve yardımlarını gördüğüm, yanlarında çalışmaktan her zaman onur duyduğum, hiç bir zaman sabır, özveri ve hoşgörülerini bizden esirgemeyen hocalarıma, Dermatoloji Anabilim Dalı başkanı değerli hocam Doç. Dr. Ali Haydar Parlak başta olmak üzere, tez danışmanım olarak da yardım ve desteğini aldığım Yrd. Doç. Dr. Mualla Polat'a ve değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Nadir Göksügür'e, ayrıca asistanlık eğitimimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, katkı ve yardımlarını gördüğüm asistan arkadaşlarım Dr. Berna Kılıç, Dr. Betül Şereflican, Dr. Yasemin Tahtacı ve Dr. İsmail Örs'e, çalışma sırasında laboratuvar imkânlarını kullanımına açan Biyokimya Anabilim Dalı başkanı hocam Yrd. Doç Dr. Erdinç Serin'e, Biyokimya Anabilim Dalı asistanı arkadaşım Dr. Murat Çağlayan'a, laboratuvar çalışmalarını yapan laboratuvar teknisyeni Gülten Beyde'ye, verilerin istatistik analizini yapan Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ertan Yetkin'e, asistanlığım süresince uyum içinde çalıştığım, her zaman yardım ve dostluklarını gördüğüm hemşirelere ve hastane personeline, projeye finansal destek sağlayan Roche ve Glaxo Smithkline ilaç firmalarına, beni bu güzel hayata hazırlayan annem ve babama, her türlü kahrımı çeken hayat arkadaşıma, en değerli varlıklarım olan çocuklarıma

teşekkürlerimi ve minnettarlığımı sunarım.

Dr. Yaşar İbrahimbaş

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv- v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Psoriasis Vulgaris	3
2.1.1 Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etyoloji ve Patogenez	4
2.1.3 Klinik Özellikleri	7
2.1.4. Klinik Tipleri	8
2.1.4.1 Kronik Plak Psoriasis	8
2.1.4.2 Guttat (Erüptif) Psoriasis	8
2.1.4.3 Eritrodermik Psoriasis	8
2.1.4.4 Generalize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch)	9
2.1.4.5 Lokalize Püstüler Psoriasis	9
2.1.4.6 Tırnak Psoriasis	9
2.1.4.7 Psoriatik Artrit	10
2.1.5 Tetikleyici Faktörler	10
2.1.5.1 Enfeksiyonlar	10
2.1.5.2 İlaçlar	11
2.1.5.3 Sigara İçmek	11
2.1.5.4 Alkol tüketimi	11
2.1.5.5 Stres	12
2.1.5.6 Travma	12
2.1.6 Histopatoloji	12
2.1.7 Tanı ve Ayırıcı Tanı	13

2.1.8 Tedavi	13
2.1.8.1 Topikal tedavi	13
2.1.8.2 Ultraviyole ile tedavi	15
2.1.8.3 Sistemik tedavi	16
2.1.8.4 Biyolojik ajanlar	17
2.2 Prokalsitonin	19
2.2.1 Prokalsitonin ve sitokin ilişkisi	20
2.2.2 Prokalsitoninin fonksiyonları	20
2.2.3 Prokalsitoninin klinikte kullanımı	20
2.2.4 Prokalsitonin ve inflamasyon	21
2.3 Neopterin	22
2.3.1 Neopterinin Klinik Önemi	23
2.4 C- Reaktif Protein	24
2.5 Antistreptolizin O	26
3. MATERYAL VE METOD	27
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
7. KAYNAKLAR	54

ŞİMGELER VE KISALTMALAR

ASO: Antistreptolizin O

CLA: Cutaneous lymphocyte- associated antigen

CRP: C reaktif protein

ICAM: İnterselüler adhezyon molekülü

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

HLA: Human lökosit antijen

LFA: Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen

MICA: Major Histocompatibility Complex Class I Chain Related Gene A

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

PASI: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi

PCT: Prokalsitonin

TNF: Tümör nekroz faktör

VCAM: Vasküler selüler adhezyon molekülü

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörünün

VLA: Very Late Activation Antigen

ŞEKİLLER**Sayfa**

Şekil 4.1: Hasta ve kontrol grubunun ASO değerleri	37
Şekil 4.2: Hasta ve kontrol grubunun CRP değerleri	38
Şekil 4.3: Hasta ve kontrol grubunun neopterin değerleri	38
Şekil 4.4: Hasta ve kontrol grubunun PCT değerleri	39
Şekil 4.5: PASI skoru ile neopterin arasındaki ilişki	41
Şekil 4.6: PASI skoru ile CRP arasındaki ilişki	42

TABLolar	Sayfa
Tablo 3.1: PASI Skorlaması	28
Tablo 4.1: Hasta grubuna ait veriler	33
Tablo 4.2: Kontrol grubuna ait veriler	34
Tablo 4.3: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet özellikleri ve yaş ortalamaları	35
Tablo 4.4: Hasta ve kontrol grubu arasındaki cinsiyet ve yaş ortalamalarının farklılığın karşılaştırılması	35
Tablo 4.5: Psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda cinsiyete göre ASO, CRP, PCT ve neopterin seviyeleri ve PASI	40
Tablo 4.6: Psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda ASO, CRP, PCT ve neopterin seviyeleri ve PASI skoru	41
Tablo 4.7: Psoriasisli hastalarda ASO, CRP, PCT ve Neopterin seviyeleri ile PASI korelasyonu	42

ÖZET

Yaşar İbrahimbaş. Kronik plak tip psoriasis hastalarında serum neopterin, prokalsitonin, ASO ve CRP seviyeleri. Uzmanlık Tezi, BOLU, 2008.

Psoriasis ciltte antijen sunan hücreler tarafından başlatılan, keratinositlerin T hücre aracılı hiperproliferasyonu ile karakterizedir. İmmunolojik olayların başlamasına neden olan antijen bilinmemektedir. Son çalışmalar streptokok enfeksiyonlarıyla kronik plak psoriasis arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Çalışmamız Aralık 2007 - Nisan 2008 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran kronik plak tip psoriasisli 40 hasta ve 40 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yapıldı. Psoriasis tanısı konulan hastalarda ve kontrol grubunda ASO, CRP, PCT ve neopterin seviyeleri ölçüldü. Sürekli değişkenler t testi ile kategorik değişkenler chi kare testi ile karşılaştırıldı. Neopterin, ASO, CRP ve PCT arasındaki ilişki pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

Hasta grubunun serum ASO, CRP, PCT ve neopterin seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PCT ve neopterin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ASO ve CRP seviyelerinde anlamlı fark bulunmadı. PASI skoru ile yapılan pearson korelasyon testi sonucunda PASI- neopterin ve PASI- CRP arasında istatistiksel anlamlılık tespit edildi.

Kronik plak psoriasisli hastaların akut alevlenmesinde PCT'nin anlamlı yüksekliği bakteriyel bir antijenik uyarının olabileceği yönündedir. Neopterin yüksekliği de bu antijenik uyarın sonrasında hücresel immün sistemin aktive olduğuna işaret etmektedir. Ancak ASO değerinde yükselme olmaması streptokokal bir enfeksiyon olmadığını belirtirken olası enfeksiyöz ajanlar açısından hastaların kültürlerle detaylı araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın kronik plak tip psoriasis etyopatogenezinde streptokoklar dışındaki antijenik uyarının etkili olabileceğini ortaya koymak açısından anlamlı olduğunu ancak daha geniş ve kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğine inanıyoruz.

Anahtar kelimeler: Psoriasis, ASO, CRP, Prokalsitonin, Neopterin.

ABSTRACT

Yaşar İbrahimbaş. Serum neopterin, procalcitonin, ASO and CRP levels in chronic plaque psoriasis patients. Medical Speciality Thesis, Bolu, 2008. Psoriasis has been characterized by T-cell mediated hyper proliferation of keratinocytes initiated by antigen-presenting cells on the skin. The antigen, causing the initiation of immunologic reactions has not been known. Recent have been supported the relationship between streptococcus infections and chronic plaque psoriasis.

Our study was performed on total of 40 patients with make an application with chronic plaque psoriasis to Abant, Izzet Baysal University, Medical School Dermatology Polyclinic and a group of 40 healthy individuals between December 2007 - April 2008. ASO, CRP, PCT and neopterin levels were measured in patients diagnosed with psoriasis and a control group. Constant variables were compared using t test, and categorical variables were compared using chi square test. Relationship between neopterin, ASO, CRP and PCT was evaluated with Pearson correlation test.

When serum ASO, CRP, PCT and neopterin levels of the patient-group were compared with those of the control group, significant difference was found statistically in PCT and neopterin levels; on the other hand, no significant difference was found in ASO and CRP levels. As a result of Pearson correlation test conducted with PASI scores, statistical significance was determined between PASI-neopterin and between PASI-CRP.

Significant rise in PCT in acute aggravation of chronic plaque psoriasis in patients points to the presence of an antigenic stimulus of bacterial origin. A rise in neopterin points to the activity of cellular immune system following this antigenic stimulus. However, lack of a rise in ASO value indicates to the absence of a streptococcal infection and that patients need to be studied in detail for possible infectious agents by using cultures.

Key words: Psoriasis, ASO, CRP, Procalcitonin, Neopterin.

1. GİRİŞ

Psoriasis, alevlenme ve remisyon dönemleriyle giden, yaygın, kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Hastalığın etiyopatogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir, fakat yapılan çalışmalar β hemolitik streptokokları içeren çevresel faktörlerin ve multipl genetik komponentlerin etkileşimi ile hastalığın ortaya çıktığını göstermektedir. Guttat psoriasis sıklıkla β hemolitik streptokoklara bağlı boğaz enfeksiyonu sonrası ortaya çıkmaktadır. Guttat psoriasisın ortaya çıkışında M protein pozitif hemolitik streptokokların rolü yapılan bir çok çalışmada doğrulanmıştır. Retrospektif çalışmalarda kronik psoriasisın alevlenmesinde boğaz enfeksiyonlarının etkili olduğu ve küçük ölçekli kontrolsüz çalışmalarda tonsillektomi ya da antibiyotik tedavisi sonrasında kronik plak psoriasisın büyük oranda remisyona girdiği belirtilmiştir (1).

Psoriasiste, bazı sitokinler tarafından indüklenen akut faz reaktanları artış göstermektedir. Akut faz reaktanlarından biri olan C reaktif protein (CRP), cilt inflamasyonunun gelişiminden sorumlu sitokinlerle arasındaki ilişkiden dolayı psoriasis için özel öneme sahiptir. İnflamasyonun en sensitiv belirteci olarak kabul edilen CRP'nin periferik kanda yüksek konsantrasyonu, her zaman proinflamatuvar sitokinler, bu sitokinlerin reseptörleri ve inhibitör faktörlerinin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla kandaki CRP konsantrasyonunun değişikliği sitokinlerin etkisi ile ortaya çıkan çeşitli hastalıkların aktivitesinin indirek göstergesidir (2).

Neopterin, hücrel immünitinin aktivasyonunu gösteren önemli bir parametredir. Ayrıca bakteriyel enfeksiyonların tanısında da yardımcıdır. Neopterin düzeyinin organizmanın enfeksiyona karşı verdiği immün yanıt sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Son çalışmalar allograft redleri, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maligniteler, kalp ve böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü gibi çeşitli klinik durumlarda vücut sıvılarında anormal neopterin konsantrasyonları olduğunu bildirmektedir. Hücre aracılı immünite ile ilgili durumlarda serum ve idrar neopterin seviyesinin arttığı, bundan dolayı bazı hastalıkların tanısında ve prognozunun belirlenmesinde klinik değerinin olabileceği bildirilmektedir. Hem bakteriyel enfeksiyon hem de hücrel immünite ile ilgili

hastalıklarda yükselen neopterin düzeyinin psoriasis hastalarında da artması beklenmektedir. Otoimmün hastalık olarak da tanımlanan psoriasisin patogenezinde CD4+ T hücrelerin çok önemli olduğuna dair birçok çalışma olmasına rağmen hücrel immünite aktivasyonunun nonspesifik markeri olan neopterin ile ilgili çalışmalar yeterli değildir (3).

Kalsitoninin prohormonu olan PCT bakteriyel enfeksiyonların erken tanısında kullanılmaktadır. Sistemik inflamasyonları, bakteriyel enfeksiyonlardan ayırmada kullanılan yeni bir parametredir. Çok merkezli prospektif çalışmalarda, prokalsitonin serum konsantrasyonlarının bakteriyel olmayan enfeksiyon hastalıklarına göre, bakteriyel enfeksiyonlarda anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda prokalsitonin seviyelerinde önemli bir artış görülmemekte, prokalsitoninin bakteriyel enfeksiyonlara özgün olduğu kabul edilmektedir (3).

Çalışmamızda streptokokal enfeksiyon teşhisinde kullanılan spesifik antikor olan ASO; akut faz reaktanı olan CRP; hücrel immünitinin aktivasyon markeri olan neopterin ve bakteriyel enfeksiyonlarda yükselen PCT kronik plak tip psoriasis hastalarında aynı anda bakılarak, hastalık patogenezinde enfeksiyonların ve hücrel immünitinin rolünün önemi belirlenmeye çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PSORİASİS VULGARİS

Etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış, klinik olarak eritemli zeminde, üzeri sedefi skuamlarla kaplı, keskin sınırlı plak ve papüllerle karakterize, kronik, tekrarlayıcı, inflamatuvar ve hiperproliferatif bir deri hastalığıdır.

İlk psoriasis tanımı impetigo başlığı altında yaklaşık 2000 yıl önce Celsus tarafından yapılmıştır. Galen ilk psoriasis kelimesini kullanan kişidir. Hippocrates skuamlı erüpsiyonları lopoi terimi altında sınıflandırmıştır. Psoriasis 18. yüzyıla kadar lepra ile aynı gruba sokulmuştur. Willan 1809'da psoriasis ve onun değişik manifestasyonlarını doğru tanımlamış ancak psoriasis lepradan tam olarak ayıramamıştır. Hebra 1841 yılında her iki hastalığı birbirinden ayırmıştır. 100 yıl önce psoriasis ayrı bir klinik antite olarak tanımlanmıştır (4).

2.1.1 Epidemiyoloji

Psoriasis dünyanın her yerinde görülmesine rağmen prevalansı oldukça değişkendir. Amerika'da popülasyonun yaklaşık %2'sini etkilemektedir (5). Kuzey Avrupa'daki beyaz ırkta daha yaygındır (%1,5–3). Norveç'te prevalans %3–4,8 arasında bildirilmiştir. Asya ülkelerinde ise yaygın değildir. Prevalansı Çin'de %0,4, Japonya'da %0,3–1 ve Hindistan'da %0,8'dir (6). Avustralya yerlilerinde ve Güney Amerika kızıl derililerinde psoriasis tespit edilmemiştir (5). Kundakçı ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada psoriasis prevalansı %1,3 olarak saptanmıştır (7). Psoriasis palmoplantar püstüler psoriasis hariç her iki cinsi eşit etkiler. Palmoplantar püstüler psoriasis kadınlarda daha fazla görülür. Ancak Kundakçı ve arkadaşları sıklığının kadınlarda 1,5 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (7).

Psoriasis her yaşta görülebilir. Başlangıç yaşı genellikle üçüncü dekadattır. Doğumda ve ileri yaşlarda da olduğu bildirilmiştir. Geniş çaplı birçok çalışmada bimodal başlangıç yaşları tanımlanmıştır. Psoriasis başlangıç yaşı ilk pikini 15–20 yaş arasında, ikinci pikini ise 55–60 yaşlarında yapmaktadır (5).

Hastalığın mevsimlerle ilişkisiyle ilgili yapılan bir çalışmada ilkbahar ve kış aylarında hastalığın daha aktif olduğu bildirilmiştir (6).

2.1.2 Etiyoloji ve Patogenez

Henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber etyopatogenezde pek çok faktör suçlanmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, aile çalışmaları ve HLA (insan lökosit antijen) tiplendirme çalışmalarının sonucunda, psoriasisde genetik predispozisyonun önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır (8,9). Psoriasisli bireyin yakın akrabalarında psoriasis insidansının yüksek olması, ebeveynlerinden biri veya her ikisinde psoriasis olan kişide psoriasis insidansında artış saptanması, monozigot ikizlerden birinde psoriasis olduğunda diğerinde hastalığın görülme riskinin yüksek olması ve belli majör histokompatibilite antijenlerinin psoriasisle artmış birliktelik göstermesi genetik yatkınlığın varolduğu görüşünü desteklemektedir (10). Ancak kalıtsal faktörlerin etkisi her hastada farklı düzeyde olmakta ve hastaların sadece %30'unda aile öyküsü saptanabilmektedir (11).

Multifaktöriyel bir hastalık olan psoriasis HLA-Cw6 alleli ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır (12). Psoriatik artropati ve jeneralize püstüler psoriasisde de HLA-B27, guttat psoriasisde HLA-Cw6 ve HLA-B17, eritrodermik psoriasisde HLA-B17, palmoplantar püstüler psoriasisde HLA-B8, HLA-B35, HLA-Cw7 ve HLA-DR3 birlikteliği bildirilmektedir (12,13).

Kromozom 6p21.3 üzerindeki PSORS1 lokusu psoriasis riskini en sık belirleyen faktör olarak görülmektedir. HLA-Cw6 ve Cw9 diğer genler (CDSN, HCR, POU5F1, TCF 19, HCG 27, PSORS-1C3, SPR1, SEEK1, STG) PSORS1 lokusundadır. Ayrıca, yüksek derecede polimorfik MICA geni 6. kromozomda PSORS1 alanının dışında keşfedilmiştir. Psoriatik artritli hastalarda MICA 002 geni gözlenirken, psoriasis hastalarında sıklıkla MICA 017 geni tespit edilmektedir (14).

Psoriasis lezyonlarında bulunan histopatolojik değişiklikler arasında belirgin epidermal hiperplazi, keratinosit diferansiyasyon değişiklikleri, doku inflamasyonu ile birlikte stratum korneumda nötrofillerin bulunması, lenfositlerle antijen sunan dentritik hücrelerin deriye göçü ve endotelial hücre aktivasyonunun olması patogenezde başka birçok faktörün de suçlu olabileceğine işaret etmektedir (15). Psoriatik süreçte başlatıcı rol oynayan hücrenin hangisi olduğu konusu halen tartışmalıdır. Primer rol oynayan hücre grubu ve mekanizmayla ilgili günümüzde geçerli olan üç temel hipotez vardır (16,17). Bunlar:

I) Keratinosit Aktivasyonu

Psoriasisde en karakteristik bulgu keratinositlerde yüksek çoğalma aktivitesidir. Psoriasisli hastaların lezyonlu derilerinde epidermal hücre yenilenme zamanı sekiz kat kısalarak normalde 311 saat iken 36 saate inmiştir. Psoriatik keratinositlerin deoksiribonükleik asit sentez zamanları kısalmış, mitotik hız ve bazal tabakada üst sıraya geçiş hızı artmıştır. Keratinosit hiperproliferasyonu bazal hücre kompartmanında sınırlı olmayıp suprabazal keratinositleri de etkilemektedir (18).

Uyarılmış keratinositler birçok mediatör (interlökin-1a, interlökin-1b, TNF- α , kompleman-5a, prostaglandin, lökotrien) sekrete ederek endotel hücrelerinde adezyon molekülü ekspresyonunu indükleyebilir ve dolaşan lenfositlerin dokuya göçüne imkan sağlayarak inflamatuvar olaylarda başlatıcı rol oynayabilirler. Keratinosit hiperproliferasyonu ve inflamasyon, psoriatik lezyonların başlamasında ve devamında anahtar rol oynamaktadır (19). Keratinositler tarafından salınan faktörlerin büyük bölümünün yapımı T hücreleri tarafından üretilen IFN- γ ve TNF- α yoluyla kontrol edilmektedir (20). Keratinositlerin artmış proliferasyonunda transforme edici büyüme faktörü (TGF)- α , keratinosit büyüme faktörü (KGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), amfiredülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1 gibi büyüme faktörlerinin ve bu faktörlerin artmış reseptörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir (21,22).

Son yıllarda keratinosit hiperproliferasyonunun lezyon oluşumuna tek başına neden olamayacağı üzerinde durulmakta çalışmalar immunolojik mekanizmalara yönelmektedir (8,23).

II) İmmün Aktivasyon

Yapılan son çalışmalarda psoriasis etyopatogenezinde major rolü T lenfositlerin ve sitokinlerin üstlendiği ileri sürülmektedir. Psoriatik plakta aktive T lenfositlerin varlığı ve T hücre inhibitörlerinin tedavideki başarısı T hücrelerinin önemi üzerine dikkat çekmiştir. Psoriasis tanısı almış bir hastada hem sistemik hem de kutanöz olarak proinflamatuvar sitokinler özellikle de tip 1 sitokinler (IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , TNF- α) artmış miktarda sentezlenmektedir. Keratinosit hiperproliferasyonu için gerekli olan büyüme faktörlerinin major kaynağının T lenfositler olduğu düşünülmektedir. Psoriatik deride bulunan lenfositler incelendiğinde T helper (TH) fenotipinde oldukları belirlenmiştir. Yeni bir psoriatik

lezyon gelişiminde CD4⁺ T hücrelerin deriye göçünün önemli rolü olduğu bildirilmektedir. Etkilenen dermisdeki hücrelerin çoğunluğu CD4⁺ T hücrelerken, epidermise göç edenlerin büyük çoğunluğu CD8⁺ T hücre tipindedir. Bu hücreler aktive olarak, HLA-DR ve interlökin-2 (IL-2) reseptörü ekspresse ederler (24,25).

Matür aktif T hücreleri ‘cutaneous lymphocyte- associated antigen’ (CLA) bulundurulur. CLA dermisteki endotel hücrelerde bulunan adezyon molekülleri E ve P selektine bağlanmayı sağlar. Bu bağlanma bir yandan T hücrelerini uyararak bu hücrelerin LFA-1 ve VLA-4 bulundurmalarına, diğer yandan da endotel hücrelerini uyararak ICAM ve VCAM ekspresse etmelerine neden olur. Bu moleküllerin etkileşmesi sonucu, aktif T hücrelerinin, postkapiller venüller yoluyla dermise göçü sağlanır. Aktif T hücreleri IFN- γ veya TNF- α gibi sitokinler salarak nötrofilleri de içeren diğer effektör hücrelerin inflamasyon alanına toplanmasını sağlar (26,27).

Epidermisteki CD8⁺ T hücreleri MHC aracılığı ile antijen sunan hücreler ve keratinositlerle antijen veya süperantijenler üzerinden etkileşime girerek aktifleşir. Bununla birlikte antijen sunan hücreler ile CD8⁺ T hücreleri arasında herhangi bir antijen veya süperantijene gerek olmaksızın ligand-reseptör çiftleri üzerinden de etkileşim olabilmektedir. Ancak belirli bir sürenin sonunda bakteriyel suşların büyük oranda ortadan kalkması veya elimine olması ve kültürlerde düşük frekansta pozitiflik gözlenmesi süperantijenlerin psoriasisin kronik seyrinde rol oynamadığını düşündürmektedir. Çapraz reaksiyondan sorumlu tutulan bir grup endojen antijenin otoimmün mekanizmalarla hastalığın kronikleşmesini sağladığı düşünülmektedir. Streptokokal M proteinleri ile tip I keratinler arasında sekans homolojisi vardır. Bu yakın benzerliğin T hücreleri düzeyinde çapraz reaksiyona neden olduğu düşünülmektedir. Çapraz reaksiyondan sorumlu olduğu düşünülen bu proteinin fazla miktarda ekspresyonunun, süperantijen veya antijenlerce uyarılmış T hücrelerinden salınan sitokinlerle indüklendiği üzerinde durulmaktadır. Tüm bu olaylar zincirinin sonunda, çeşitli sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, kemokinlerin açığa çıkması ve inflamasyonun ek uyarılarla büyütülmesi ile başta keratinosit hiperproliferasyonu olmak üzere belirgin patolojik süreç ortaya çıkmaktadır (28).

Kronik psoriasiste lezyonlu epidermisteki T hücrelerin %80’i CD8⁺ T lenfosit fenotipindedir ve epidermal CD8⁺ T hücrelerin çoğu keratinositlerle yakın ilişkidir. Psoriatik erüpsiyonun CD4⁺ T hücrelerin gelmesi ve aktivasyonu

olduğu düşünülmektedir. Keratinositlerden üretilen IL-7 ve IL-15'in CD8+ T hücreleri uyarak proliferasyona yol açmasına karşın, CD4+ T hücreler üzerine bir etkisi yoktur. CD4+ T hücrelerin kritik uyarılabilir ve yardımcı sinyalleri sağlama gerekliliğiyle birlikte, CD8+ T hücreler psoriasis patogenezinde temel efektör hücrelerdir. Bundan dolayı antijen sunan hücreler ile CD4+ T hücrelerin epidermis ve dermisle etkileşimi, lokal psoriatik epidermal CD8+ T hücrelerin proliferasyonu ve aktivasyonu için gereklidir (18).

III) Vasküler / Endotelyal Aktivasyon

Psoriasisste üst dermal kapiller lupun vertikal uzantılarında anjiyogenez sonucu, endotelyal hücre proliferasyonu ve vasküler yatak genişlemesi gözlenmektedir (16,29). Normalde oldukça düşük devinim oranına sahip olan bu hücrelerde mitojenik aktivitenin arttığı bildirilmiştir (29). Endotel hücreleri için güçlü mitojen olan VEGF hasarı takiben endotel hücrelerinde proliferasyona neden olduğu ve timidin fosforilaz ile birlikte psoriasisste anjiyogenezin sürdürülmesinde rol oynadığı belirtilmektedir (16,29). Anjiyogenez ile kronik inflamasyonun birbirine bağımlı olduğu ve inflamasyonu kontrol edebilen ajanların anjiyogenezi de kontrol edebildiği bildirilmektedir. Vitamin D analogları ve retinoidlerin anjiyogenezi önleyici aktiviteye sahip olduğu ve fototerapi ile epidermal hiperproliferasyon normale dönmenden önce vasküler değişikliklerin düzeldiği gözlenmiştir (16,29).

2.1.3 Klinik Özellikler

Psoriasis, kronik, tekrarlayıcı papüloskuamöz bir deri hastalığıdır. Psoriasis lezyonları klinik olarak eritemli zeminde, üzeri sedefi skuamlarla kaplı, keskin sınırlı plak ve papüllerle karakterizedir. Ayrıca lezyonlar tipik olarak simetrik şekilde diz, dirsek, skalp, lumbosakral alan ve vücut kıvrımlarına yerleşmektedir. Travma bölgelerinde koebner fenomeni gelişebilir. Psoriasis, progresif seyir gösterip generalize ekfoliyatif eritrodermiye de dönüşebilir.

Psoriasis, morfoloji, dağılım ve şiddet açısından oldukça değişkendir. Klasik prezentasyonlara rağmen morfolojik olarak küçük gözyaşı şeklinde papüllerden (guttat psoriasis) püstüllere (püstüler psoriasis) ve generalize eritem ve skuamlara (eritrodermik psoriasis) kadar değişebilir. Ayrıca psoriasisin bu farklı formları lokalize veya yaygın olabilir, farklı klinik seyir gösterebilirler (5).

2.1.4 Klinik Tipleri

2.1.4.1 Kronik Plak Psoriasis:

En sık görülen tipi olan plak psoriasis, keskin sınırlı, yuvarlak, oval ya da numuler görünümlü plaklarla karakterizedir. Eritemli makül ya da papül şeklinde başlayan lezyonlar zamanla periferde doğru yayılır ve birleşerek plak formuna döner. Gümüş renkli skuamla kaplıdır. Tipik olarak simetrik ve bilateralidir. Plaklar Auspitz işareti (skuamlar kaldırıldıktan sonra nokta şeklinde kanamalar oluşması) ve Koebner fenomeni (travma sonrası lezyon oluşması) sergilerler. En sık dirsekler, dizler, saçlı deri, retroaurikular bölge, sakral bölge, umblikus ve tırnaklar tutulur. Psoriasis lezyonları aksilla, gluteal ve inguinal bölge gibi kıvrım yerlerini tuttuğunda invers psoriasis (fleksural psoriasis) adını alır. Bu bölgeleri tuttuğu zaman yine keskin sınırlıdır ancak skuamlar incedir ve parlak görünümündedir (30).

2.1.4.2 Guttat Psoriasis:

Çok sayıda, küçük kırmızı, 2–10 mm çapında, eritemli skuamlı lezyonların akut ve yaygın erüpsiyonudur. Klasik olarak farinks ya da tonsillerin Grup A β hemolitik streptokok enfeksiyonlarından 1- 3 hafta sonra ortaya çıkmakta ve çocuklarda erişkinlerden daha sık görülmektedir. Lezyonların sayısı 5 – 10 taneden 100'e kadar değişebilmektedir. Genellikle merkezi dağılım göstermesine rağmen baş ve üst ekstremitelerde de guttat lezyonlar görülebilir. Psoriasisli bütün vakaların % 2'si guttat formdadır. Çocuklarda guttat psoriasisin akut atağı kendini sınırlar, fakat erişkinlerde ataklar kronik plak tip psoriasise dönüşebilir (5).

2.1.4.3 Eritrodermik Psoriasis:

Psoriasisin vücudun total ya da totale yakınına tutması eritrodermi olarak ifade edilir. Eritem, kronik plak tip psoriasise göre daha belirgin olup, skuamlar genellikle daha azdır. Eritrodermi ani başlayabileceği gibi, kronik plak psoriasisden yavaş yavaş da gelişebilir. Psoriatik eritrodermi, enfeksiyonlara, ilaçlara ya da kortikosteroidlerin aniden kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkabilir. Generalize püstüler psoriasis eritrodermiye dönebilir ve bu formda ateş, halsizlik sık tekrarlar ve uzamış seyirden sonra artmış ölüm riski mevcuttur. Eritrodermi, cildin ısı regülasyonunu bozabilir, yüksek debili kardiyak yetmezlik, hipoalbuminemi ve demir, vitamin B12 ve folat eksikliğine bağlı anemi gibi metabolik değişikliklere yol açabilir (5).

2.1.4.4 Generalize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch):

Psoriasisın ana lezyonu steril püstüller olan akut, subakut veya nadiren kronik seyirli az görülen bir formudur. Hastalığı tetikleyen faktörler arasında gebelik, sistemik kortikosteroid tedavisinin ani kesilmesi, hipokalsemi ve enfeksiyonlar sayılabilir. Psoriasis genellikle benign ve kronik bir seyir gösterirken, generalize püstüler formları son derece ciddi veya fatal komplikasyonlara yol açabilir (31). Ateşle birlikte, kırmızı, ağrılı, inflame ciltte birleşme eğilimli, monomorfik, steril püstüller vardır. Hastaların tedavisinin hastane ortamında yapılmasını gerektiren bir formdur (5).

2.1.4.5 Lokalize Püstüler Psoriasis:

Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuası ve lokalize püstüler psoriasis olmak üzere 2 klinik forma ayrılır. Akrodermatitis kontinua Croker'in dermatitis repensi olarak da bilinir. El ve ayak parmaklarının püstüler erüpsiyonlarıyla seyreden nadir, kronik bir tablodur. Sıklıkla lokalize travma sonucunda tek parmak ucunda başlar. Başlangıç tek taraflı olup çok yavaş bir yayılma görülebilir. El, ayak dorsallerine ve ön kola yayılabilir. Tırnak yatağında ve tırnak matriksinde sıklıkla püstül oluşumu vardır ve onikodistrofi hatta anonişiye neden olabilir. Hastalarda distal falankslarda erüpsiyonların altındaki osteolizis gelişebilir (32). Psoriasis spektrumu içinde palmoplantar psoriasis klasifikasyonu tartışmalıdır. Kadınlarda daha fazla görülür (hastaların %70'i kadındır) ve sigara içmekle ilişkisi plak psoriasisten daha fazladır. Diğer taraftan hastaların % 20'sinde aile öyküsü vardır ve vücudun başka yerinde psoriatik lezyonlar görülebilir (32).

2.1.4.6 Tırnak Psoriasis:

Psoriasisli hastalarda tırnak tutulum sıklığı % 10–55 arasında değişmektedir. Bu hastalarda artrit ve skalp tutulumu da fazladır. Tırnaklarda ortaya çıkan değişiklikler pitting, sarımsı renk değişikliği, paronişi, subungual hiperkeratoz, onikoliz ve şiddetli onikodistrofidir (32). Tırnak tutulum şiddeti ile deri bulgularının şiddeti arasında bir ilişki yoktur. Ancak hastalık süresi arttıkça tırnak tutulum insidansı artmaktadır.

2.1.4.7 Psoriatik Artrit:

Psoriasis ile birlikte görülen genellikle romatoid faktör negatif kronik inflamatuvar artritir. Patogenezi bilinmemekle birlikte genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin major rol oynadığı düşünülmektedir. Psoriatik artrit tanısı hikayesi, fiziksel özellikleri, romatoid faktörün negatif olması ve karakteristik radyografik özellikleri ile konur (33). Çok kesin prevalans verileri olmamakla birlikte, genellikle kabul edilen hastaların %5- 8'inde artrit geliştiği şeklindedir. Hastaların %75 kadarında cilt lezyonlarının eklem tutulumundan daha önce başladığı, %15 kadarında eş zamanlı olduğu ve %10 kadarında ise eklem tutulumunun önce başladığı bildirilmektedir. Romatoid faktör negatif, asimetrik oligoartrit olan hastalarda özellikle de distal interfalangial eklem tutulumu varsa psoriasis lezyonu aranmalıdır (34).

2.1.5 Tetikleyici Faktörler

Psoriasis gelişimindeki risk faktörlerini belirlemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sonrasında aile öyküsünün (genetik) en iyi bilinen risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Ayrıca farklı çalışmalarda enfeksiyonların, sigara kullanımının ve alkol tüketiminin de risk faktörleri arasında olduğu görülmüştür. Çok az sayıda diyetle ilgili çalışma yapılmış, fakat çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (35).

2.1.5.1 Enfeksiyonlar:

Psoriasis oluşumunda ve alevlenmesinde çeşitli mikroorganizmaların etkisi vardır. Bunlar bakteriyal (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*), mantarlar (*Malassezia*, *Candida albicans*) ve viraldir (*papillomavirüsler*, *retrovirüsler*, *endogen retrovirüsler*). *Streptococcus pyogenes* ile hastalığın akut ve kronik formları arasında çok kuvvetli ilişki olduğu gösterilmiştir (36). Ancak, özellikle plak tip psoriasiste bu ilişkiyi gösterecek büyük epidemiyolojik çalışmalar yetersizdir. Plak tip psoriasisle enfeksiyonların ilişkisini göstermeye yönelik birçok yayın vaka bildirimi şeklindedir. Vaka raporları, subklinik streptokok enfeksiyonlarının ve *Staphylococcus aureus*, *Malassezia furfur* ve *Candida albicans* ile oluşan lokal deri enfeksiyonlarının kronik plak psoriasis alevlenmesinde etkili olduğu hipotezini desteklemektedir. Ancak bu hipotezin doğrulanması için çalışmalara ihtiyaç vardır. Guttat psoriasiste, çalışmalar üst solunum yolu

enfeksiyonlarının özellikle de *Streptococcus pyogenes* hastalığın başlamasında ve şiddetlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, yakın zamanda geçirilmiş akut farenjit sonrasında guttat psoriasis gelişme riskinin arttığını göstermiştir. Ayrıca HIV enfeksiyonunun psoriasis şiddetini arttırdığı da iyi bilinmektedir (35).

2.1.5.2 İlaçlar:

İlaç maruziyetinin psoriasis başlatan risk faktörü olduğu iyi bilinmemektedir. Yayınlanmış birçok çalışmada, vaka raporlarında ve vaka serilerinde psoriasisin alevlenmesinde ilaçların etkisi incelenmiştir. Antimalaryal ilaçlar, lityum ve beta adrenerjik blokerler psoriasisin alevlenmesinde sıklıkla suçlu bulunmuştur. Ayrıca digoxin, potasyum iyodür, prokain, amiodaron, salisilat, klonidin, penisilin, tetrasiklin, bupropiyon, terbinafin ve sulfonamidlerin de psoriasisin alevlenmesinde etkili olduğu bildirilmektedir (35).

2.1.5.3 Sigara İçmek:

Bazı veriler sigara içmenin psoriasis gelişiminde risk faktörü olduğu yönündedir. Araştırmacılar erkek sigara içenlerde psoriasis prevalansının arttığını, fakat sigara sayısı arttıkça hastalık riskinin azalmakta olduğunu bildirmişlerdir (37). İngiltere’de ve Kuzey İtalya’da yapılan iki ayrı çalışmada psoriasisde sigaranın rolü olduğu doğrulanmış, doz – yanıt ilişkisini gösteren bazı delillerle sigara içenlerde orta derecede risk olduğu gösterilmiştir. İskoçya’da 216 palmoplantar püstülozlu ve 626 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, sigara içenlerde içmeyenlere göre yüksek risk saptanmıştır (38).

2.1.5.4 Alkol tüketimi:

Alkol ile psoriasis arasındaki ilişkiyi vurgulayan yayınlar vardır. Alkolle psoriasisin alevlenmesi arasında direkt bir ilişki saptanmamıştır. Kuzey İtalya’da çok merkezli bir çalışmada alkol içiminin sayısı ile psoriasis arasındaki ilişkinin sigara içmeyle psoriasis arasındaki ilişki kadar belirgin olmadığı belirtilmiştir. Ancak alkol tüketiminin, ayaktan tedavi edilen hastalarda tedavinin başarısını azaltarak morbiditeyi artırdığı bildirilmektedir (37).

2.1.5.5 Stres:

Psoriasisin indüklenmesinde stresin rolü olduğu öne sürülmektedir. Bazı hastalarda stresin tetikleyici faktör olduğu bilinmektedir. Stresle psoriasisin alevlenmesi arasındaki sürenin bir aydan az olduğu, hastaların 2/3'ünde iki hafta içinde hastalıkta alevlenmenin ortaya çıktığı belirtilmektedir (37).

2.1.5.6 Travma:

Fiziksel travmalar Koebner fenomenini ortaya çıkararak etki gösteren tetikleyici faktörler olarak tanımlanmışlardır. Koebner 1872'de, psoriasisli bir hastada cilde travma uygulanması sonucunda tutulmayan alanda psoriatik lezyon tanımlamıştır. Sürtünme ve travmaya eğilimli alanlar olan diz ve dirseklerin ekstansör yüzleri ve sakral bölge psoriasise de daha eğilimli alanlardır. Koebner fenomeninin hastalığı erken yaşta başlayanlarda, sık relaps gösterenlerde ve hastalığın kontrol altına alınması için multipl tedaviye ihtiyaç duyulanlarda selektif olarak daha fazla görüldüğü belirtilmektedir. Fiziksel, kimyasal ve inflamatuvar cilt yaralanmaları psoriasise sebep olabilmektedir. Örneğin, abrazyon, soyucu yapıştırıcı bantlar, elektrodosikasyon, ekskoriasyonlar, donma, insizyon, laserasyon, basınç, radyasyon, deriyi kazıma, cerrahi gibi fiziksel travmalar ve iritanlar, kimyasal yanmalar, cilt testleri gibi kimyasal yaralanmaların tetikleyici olabileceği bildirilmektedir (37).

2.1.6 Histopatoloji

Psoriasiste ilk histopatolojik değişiklik, dermiste hafif yüzeysel perivasküler lenfosit infiltrasyonu ve dermal papillalarda kapiller dilatasyondur. Dermal papillalarda ödem ve kapiller dilatasyon diğer başlangıç bulgularıdır. İlk bulguları takiben, epidermiste hafif hiperplazi, fokal spongioz ile birlikte lenfositik ekzositoz gelişir. Vasküler permeabilite artışı nedeni ile nötrofiller de ekstravaze olur ve hızla epidermise doğru çekilirler (39). Epidermis içinde Kogoj'un mikropüstülleri ve Munro mikroabseleri ortaya çıkar. Tam gelişmiş lezyonlarda stratum korneum parakeratotiktir. Parakeratoz altındaki stratum granülaré incelmış hatta yer yer tamamen kaybolmuştur (39,40). Epidermal rete çıkıntılarının inceliği uzaması ve alt uçlarının genişleyip kıvrılarak birbiri ile birleşmesi izlenir. Psoriasiform epidermal

hiperplazinin en belirgin özelliği, uzamış bu retelerin tümünün yaklaşık aynı boyda olmasıdır (39).

2.1.7 Tanı ve Ayırıcı Tanı

Psoriasiste tanı lezyonun karakteristik klinik özellikleri ve histopatolojik inceleme ile konulur. Vücudun herhangi bir yerinde bulunan keskin sınırlı, eritemli, skuamli plaklar psoriasis düşündürmelidir. Lezyonların yokluğunda el tırnaklarındaki pitting, subungual hiperkeratoz veya diğer tırnak değişiklikleri tanıda yardımcı olabilir.

Psoriasis ile ayırıcı tanıda seboeik dermatit, liken planus, pitriazis rubra pilaris, liken simpleks kronikus, tinea korporis, lupus eritematozus, pitriazis rozea, sifiliz ve kutanöz T hücreli lenfoma gibi hastalıklar düşünülmelidir (41).

2.1.8 Tedavi

Psoriasiste hiçbir tedavi kür sağlayamadığı için tedavinin ana amacı hastalığı minimum düzeye indirmek ve hastanın yaşam kalitesini etkilemeyecek seviyede tutmaktır. Bu nedenle ilaç seçiminde ilaçlara bağlı toksisite ve yan etkiler göz önüne alınmalı, kar-zarar oranları değerlendirilmelidir. Şiddetli psoriasis haricinde tedavide önce yan etkileri daha az olan topikal tedaviler tercih edilmelidir (42). Tetikleyici faktörlerden psikosomatik faktörler önemlidir ve hastaya bu yönden destek tedavi sağlanmalıdır. Hastalığı alevlendirecek enfeksiyon odakları varsa ortadan kaldırılmalıdır. Travmalardan, hastalığı alevlendirebilecek ilaçlardan kaçınılmalı, deri kuruluğu önlenmelidir (43).

2.1.8.1 Topikal tedavi

Yerel tedavide ilk yapılacak işlem lezyonların üzerindeki skuamların keratolitikler ile yumuşatılarak temizlenmesidir. Bu temizleme daha sonra uygulanacak olan her türlü yerel tedavinin etkinliğini önemli derecede arttıracaktır (43).

Salisilik asit: Keratolitik etkinliklerinden dolayı salisilik asit yıllardır psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır (42). Gövde lezyonlarında vazelin içinde %3–5 oranında kullanılabilir. El ve ayak tabanında bu oran %10-20'ye çıkabilmektedir (43). Salisilik asitin kortikosteroidlere eklenmesi steroidlerin penetrasyonunu

dolayısıyla klinik etkinliğini ve yan etkilerini de arttırmaktadır. Son zamanlarda %5 salisilik asit ve mometazon furoat içeren yeni kombinasyon psoriasiste kullanılmaktadır. Bu bileşimin içerisindeki ajanların tek tek kullanımından daha etkili olduğu belirtilmektedir (42).

Topikal kortikosteroidler: Psoriasis tedavisinde dünyada en yaygın reçete edilen ilaçlardır. Antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünsupresif etkileri ile antipsoriatik etki gösterirler (42). Psoriasiste potent olanlar tercih edilir. Yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdırlar. Çok güçlü kortikosteroidlerin fazla miktarda uygulanmasının generalize püstüler psoriasis indüklediği bildirilmektedir. Daha sık olarak lokal yan etkiler gözlenir. Bunlar başlıca epidermal – dermal atrofi, purpura, stria, telenjektazi, eritem, püstül, hipopigmentasyon, hipertrikozdur (42). Önce güçlü steroidler ile tedaviye başlanır, daha sonra iyileşme elde edildikçe gücü daha az olanlara geçilerek yan etkiler en aza indirilmeye çalışılmalıdır. Çok kısa sürede nüks veya alevlenmeyi önlemek için tedavi aniden kesilmemeli kademeli bir azaltma ile ilaç kesilmelidir (43).

Antralin: Psoriasis tedavisinde eskiden beri kullanılan bir ilaçtır. Dirençli vakalarda kullanılmaktadır. Güncel uygulamada UVB fototerapi ile birlikte kullanımı yaygındır. Antralinin yan etkileri lokal irritasyon, cilt ve elbiseleri boyamasıdır. Isıya duyarlı preparatlar ve trietanolaminle kullanımı boyama etkisini önlemektedir. Günlük kısa periyot (5 – 30 dakika) şeklinde cilde uygulanır ve daha sonra ilaç yıkanır (44).

Katranlar: Esas kullanılan form kömür katranıdır, kömürün saflaştırılmasıyla elde edilen yan üründür ve 10 000'den fazla bileşiği kapsamaktadır. DNA supresyonuna aracılık ederek etki gösterdiği düşünülmektedir. Akne, follikülit, fototoksik reaksiyon ve lokal irritasyon yaptığı için ayaktan tedavi edilen psoriasis hastalarında seyrek olarak kullanılmakta, kirli görünüme neden olup leke bırakabilmektedir (44).

Kalsipotriol: Vitamin D3 analogudur. Güçlü topikal kortikosteroidler kadar etkili değildir, fakat her ikisinin aynı anda kullanılmasının herhangi birinin yalnız kullanılmasına oranla daha üstün olduğu gösterilmiştir. Kalsipotriolün ışık tedavileri ile kombinasyonları da araştırılmıştır. UVB+ kalsipotriol tek başına UVB'den daha başarılı bulunmuş, dar bant UVB'ye ise cevabı artırmamıştır. Buna karşın PUVA tedavisinin etkisini dramatik olarak artırmıştır. UVA kalsipotriolü inaktive ettiği için

uygulamasının PUVA sonrasında yapılması gerektiği bildirilmektedir. Kalsipotriolün en sık yan etkisi uygulama alanında iritan kontakt dermatit gelişimidir. Bu yan etkiye özellikle daha eğilimli yüz ve intertriginöz alanlarda rastlanmakta olup tedavi sonrasında %20 hastada lokal irritasyon geliştiği bildirilmektedir (42).

Tazaroten: Üçüncü generasyon retinoididir. Skuam oluşumunu ve plak kalınlığını azaltır, eritem üzerine etkinliği sınırlıdır. Retinoik asit reseptörlerine bağlanarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Psoriasis için kullanılan diğer topikal ilaçlar ile karşılaştırıldığında etkisi daha azdır. Ancak etkinliği UVB ile beraber kullanılınca artmaktadır (45).

Nemlendiriciler: Tedavi dönemleri arasında nemlendiricilerle cilt kuruluğunu gidermek tedaviye yardımcıdır. Nemlendiriciler skuam oluşumunu azaltır, ağrılı fissür oluşumunu sınırlar ve kaşıntı kontrolüne yardımcı olabilir. En iyi banyo veya duş sonrası uygulanmasıdır. Nemlendiricilere üre eklenmesi cildin hidrasyonunu düzenlemede faydalıdır ve erken lezyonlarda skuam oluşumunu önlemektedir (45).

2.1.8.2 Ultraviyole ile tedavi

Fotokemoterapi (PUVA): Psoralenlerin ve uzun dalga boyuna sahip ultraviyole A (UVA)'nın kombine kullanımıdır. UVA kabinine girmeden 2 saat önce 0,6 mg/kg oral olarak alınan 8- metoksipsoralen (8-MOP) 1–3 saat arasında ciltte pik seviyeye ulaşır. Psoralen ve UVA birlikte DNA zincirleri arasında çapraz bağlanmayı engeller. PUVA tedavisinin en sık yan etkisi psoralen alımı sonrası gelişen bulantıdır. Verilen dozun 15 dakikalık aralarla alınması veya bir miktar yiyeceklerle birlikte alınması ile bulantı önlenabilir. PUVA'nın diğer sık rastlanan yan etkisi fototoksitesiteyle ilgilidir. Hastalar güneşe maruz kalmamalıdır. UVA engelleyici giysi, güneşten koruyucu ve güneş gözlükleri kullanmalıdırlar. Uzun süreli terapi sonucunda hastalarda PUVA'ya bağlı lentigo, skuamöz hücreli kanser gelişebilir. PUVA tedavisinden uzun yıllar sonra malign melanom geliştiği son zamanlarda bildirilmektedir (42).

UVB tedavisi: Terapotik UVB dozu minimal eritem dozunun % 50- 75'idir. Haftada 2- 5 kez tedavi uygulanır. Maruziyetten sonraki 24 saat içinde UVB eritemi oluşur. Görülebilir minimal eritem, optimal dozun klinik göstergesidir. Tedavi total remisyona kadar devam eder (45). UVB'nin çeşitli topikal ve sistemik tedavilerle birlikte kullanılması daha hızlı ve etkili sonuç verebilir. Ancak diğer ajanlarla

fototerapinin kombine edilmesi fotosensitivite, yanık ve remisyonun kısalması gibi istenmeyen yan etkilere neden olabilir (42).

Darbant UVB: Psoriasis tedavisinde 311 nm dalga boyunda UV ışığının daha etkili olduğu bulunmuştur. Dar bant UVB tedavisinin geniş bant UVB'ye göre daha üstün olduğu ispatlanmıştır. Ancak tedavi PUVA kadar etkili değildir. Dar bant UVB ile oluşan eritem daha şiddetli ve daha uzun süreli olabilir. Dar bant UVB'nin fotokarsinojen etkisi iyi bilinmemektedir. PUVA kadar etkili olmasa da PUVA'dan daha güvenilir bir tedavi olduğu belirtilmektedir (42).

2.1.8.3 Sistemik tedavi

Psoriasisde sistemik tedavi yaygın olduğunda, püstüler formda veya UV tedavisi dahil topikal tedavilerden sonra hızlı alevlenmelerin olduğu psoriasisin aktif fazında gereklidir.

Metotreksat: Bir folat antagonisti olup dihidrofolat sentaz için yarışarak DNA sentezini inhibe eder. Ayrıca adenozin salınımını arttırarak etki gösterir. Metotreksat aktif T hücrelerinde ve keratinositlerde apoptozu da indüklemektedir. Kronik plak psoriasisde yüksek etkinliğe sahiptir. Eritrodermik psoriasis ve püstüler psoriasis gibi psoriasisin şiddetli formlarında uzun süreli kullanılmaktadır. Psoriatik artrit ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde düşük dozda (0,1 -0,3 mg/kg haftada) etkili bulunmuştur. Metotreksat böbreklerden atılmaktadır, böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Yan etkileri genellikle doza bağlıdır. Karaciğer fonksiyon testleri normal olan, karaciğer hastalığı ve alkol tüketimi hikayesi bulunmayan hastalarda metotreksat kümülatif dozu 1,0- 1,5 gr'a ulaşsa bile karaciğer biyopsisi gerekli değildir. Metotreksatın diğer bilinen yan etkisi kemik iliği supresyonu ve buna bağlı gelişen pansitopenidir. Metotreksat tedavisi alan hastalarda pnömonitis, mukozal ve cilt ülserleri bildirilmiştir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve sulfonamidler ilacın toksisitesini artırabilir (45).

Retinoidler: Asitretin 1997 yılından beri psoriasis tedavisinde kullanılan ikinci jenerasyon sistemik retinoiddir. Generalize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasisde monoterapide oldukça etkilidir. Yüksek başlangıç dozunda psoriasisde hızlı düzelme görülür. Psoriasisde etki mekanizması tamamıyla anlaşılmamıştır. Optimal başlangıç dozu 25 mg/gündür (20-50mg/gün). Yüksek dozlarda (50 mg/gün üzerinde) sıklıkla saç kaybı ve paronişi gibi yan etkiler görülür. Asitretin

karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hiperlipidemi veya diffüz idiyopatik hiperostoz yapabilir (45). Diğer yan etkileri teratojenite, mukokutanöz toksisite, artralji, myalji, psödotümör serebri ve oftalmolojik etkilerdir. Asitretin kadınlarda kullanılacaksa tedavi sırasında ve tedavi bitiminden sonraki 2 yıllık sürede güvenilir kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Mukokutanöz toksisite sistemik retinoidlerin tamamında görülür. Yaygın mukokutanöz yan etkiler, keilitis, deskuamasyon, alopesi, kserozis, retinoid dermatiti, tırnak distrofisi, rinitis, epistaksis ve kserooftalmidir. (46).

Siklosporin: Orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde kısa süreli kullanımı başarılı bulunmuştur. Fakat aktif psoriatik artritte etkili değildir. Başlangıç dozu 2,5 mg/kg/gün olarak önerilmektedir. Fakat çok aktif hastalığı olanlarda yüksek doz başlangıç gerekebilir, maksimum 5 mg/kg/gün olacak şekilde doz ayarlanır. Nefrotoksisite ve hipertansiyon açısından dikkatli izlem gerektirir. Siklosporin hiperlipidemi, hipomagnezemi, hiperkalemi, hipertrikoz, dişeti hiperplazisi, gastroentestinal ve nörolojik bozukluklara neden olabilir (47).

Fumarik asit esterleri: Oral fumarik asit esterleri uzun zamandır Avrupa’da özellikle Almanya’da şiddetli psoriasis olgularında kullanılmaktadır. Fumaratlar üre ve sitrik asit siklusuna bağlı doğal olarak oluşan moleküllerdir. Psoriasisde faydaları Nucleer Faktör κB (NF κB) inhibisyonuna ve T-hücre apoptozisine bağlı olmaktadır. Psoriasisde yüksek etkinliğe sahiptir, PASI skorunu metotreksat ve siklosporine benzer şekilde düşürdüğü bildirilmiştir. Ciddi yan etkileri bulunmamasına rağmen önemli derecede rahatsızlık veren abdominal kramp, diare ve bulantı gibi gastroentestinal semptomlara, flushing, yorgunluk ve kaşıntıya neden olabilmektedir (47).

Diğer sistemik ajanlar: Psoriasisde ve psoriatik artritte çok yaygın kullanılmayan diğer sistemik tedaviler hidroksikarbamid, mikofenolat mofetil, 6- tioguanin, sulfasalazin, azathioprin ve leflunomidir. Randomize kontrollü bazı çalışmalar bu ajanların kullanımının faydalı olduğunu göstermiştir (47).

2.1.8.4 Biyolojik ajanlar

Moleküler biyolojinin araştırılması ve ilerlemesi psoriasisde sürekli gelişme sağlamış ve yeni biyolojik ajanların ortaya çıkmasına sebep olmuştur.

T hücreleri hedef alan ajanlar:

Alefacept: Psoriasis tedavisinde kabul görmüş ilk biyolojik ajandır. Lökosit fonksiyonuyla ilişkili antijen-3 ve IgG1 Fc kısmının füzyon proteinidir. Bellek efektör T hücrelerinde bulunan CD2'ye bağlanır. Seçici olarak antijen sunan hücreleri ve dolayısıyla ciltte bulunan memory efektör CD45RO+ T hücrelerin apoptozisini etkiler. Alefaceptin haftalık intramüsküler enjeksiyonlarıyla 12 haftalık siklus sonrasında PASI75'e, hastaların %20'sinde ulaşıldığı bildirilmektedir. Metotreksat, siklosporin ve retinoidlerde olduğu gibi organlarda toksik yan etki neredeyse hiç yoktur (47). En önemli yan etkileri malignite riskini artırması, enfeksiyon gelişimi, latent ya da kronik enfeksiyonların aktivasyonu ve CD+ T hücre sayısını azaltmasıdır (48).

Efalizumab: Lökosit fonksiyonuyla ilişkili antijen -1'in α - subünitesine (CD11a) bağlanarak lökosit fonksiyonuyla ilişkili antijen-1'in ICAM -1'e bağlanmasını engelleyen rekombinant humanize kapa izotipinde bir monoklonal IgG1 antikordur. T lenfosit aktivasyonu ve reaktivasyonu dahil birçok mekanizmalar aracılığıyla psoriasis patogenezi baskılamaktadır. Keratin 16 ve ICAM-1 ekspresyonunu ve psoriasis plaklarındaki T lenfosit sayılarını azaltmaktadır (49). Efaluzimab haftada bir kez subkutan enjeksiyon ile uygulanır. Önerilen doz 0,7 mg/kg'lık ilk doz sonrasında 1 mg/kg/haftalık enjeksiyonlardır. Tek enjeksiyondaki maksimum dozun 200 mg'ı aşmaması gerektiği belirtilmektedir. En önemli yan etkileri şiddetli enfeksiyonlar, malignite, trombositopeni ve psoriasis alevlenmesidir (50).

TNF- α inhibitörleri:

Bir sitokin olan TNF- α , psoriasis patogeneziinde önemli bir rol oynar. Psoriatik deri lezyonlarında TNF- α düzeylerinin yüksek olduğu ve TNF- α 'yı bloke eden ajanların psoriasisli hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir (51).

Etanercept: TNF- α reseptörünün hücre dışı kısmının human IgG1 ile birleşmesinden oluşan solubl bir füzyon proteinidir. TNF- α 'ya bağlanarak bu sitokinin aktivitesini engeller (51). Haftada 2 kez 25 mg dozda subkutan olarak uygulama sonrasında hastaların %34'ünde PASI75'e 12 hafta sonunda ulaşıldığı bildirilmektedir. Amerika'da 12 hafta süreyle haftada iki kez 50 mg dozu kabul gördüğü ve bu dozda hastaların %49'unda PASI75 elde edildiği belirtilmektedir. Etanercept psoriatik artritte yüksek etkinliğe sahiptir. Tedavinin 12. haftasında

hastaların %73-87'sinde hastalığa bağlı semptom ve belirtilerle birlikte hastalığın radyografik progresyonunda da gerileme bildirilmektedir (47).

İnfliksimab: İnfliksimab spesifik olarak TNF- α 'ya bağlanıp inhibe eden insan sabit ve murine değişken bölgelerinden oluşan rekombinan IgG1 şimerik antikordur. TNF- α aracılı çeşitli kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisi için geliştirilmiştir ve Amerika'da ve Avrupa Birliği'nde crohn hastalığı ve romatoid artrit, Avrupa Birliği'nde ankilozan spondilit için onaylanmıştır (51). Psoriasisde infliksimab 0, 2 ve 6'ncı haftalarda ve düzenli olarak 8 haftalık aralarla 2–3 saat boyunca 5mg/kg dozunda sabit hızla intravenöz infüzyonla verilir. Bu rejimle hızlı ve belirgin olarak hastaların %82'sinde PASI75'e 10. haftanın sonunda 3 infüzyonla ulaşıldığı bildirilmektedir (47).

2.2 PROKALSİTONİN (PCT)

PCT, ilk kez 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmış tiroid bezinde üretilen ve 32 aminoasid içeren kalsitoninin prekürsörüdür (52). Normal ve sağlıklı bireylerde prohormon olan PCT bazı hücre içi proteolitik olaylar sonucu aktif hormon olan kalsitonine dönüşür ve tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanır (53,54). PCT'nin esas üretim yeri tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, septik hastalarda karaciğerin kendisi veya akciğerdeki nöroendokrin hücreler tiroid dışı PCT'nin olası üretim yerleridir (55,56). PCT'in eliminasyonunun plazma proteinleri gibi proteoliz yolu ile parçalanma şeklinde olduğu düşünülmektedir (57). Sağlıklı insanların serumunda çok düşük miktarda (<0,05 ng/ml) bulunur (53,54). Viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar durumlarda 1,5 ng/ml düzeylerine çıkar. Öte yandan sistemik belirtilere yol açan ağır bakteriyel enfeksiyonlarda ve inflamasyonda PCT düzeyi 100 ng/ml'nin üzerine çıkabilmektedir. Sistemik immünolojik hastalıkların seyrinde PCT düzeylerinde hafif bir artış saptanmaktadır. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT düzeyinde çok önemli bir artış görülmediğinden PCT'in bakteriyel enfeksiyonlara daha özgül olduğu kabul edilmektedir (58).

2.2.1 Prokalsitonin ve sitokin ilişkisi

PCT üretimi proinflatuar sitokinlerin indüksiyonu ve inflamasyonun uyarılması ile yakından ilişkilidir. TNF- α ve diğer sitokinlerin PCT mRNA sentezini uyardığı gösterilmiştir (59). PCT'nin plazmada saptanmasından önce TNF- α ve IL-6'nın pik yapması, hedef hücreden PCT salınımının indüklenmesinde bu sitokinlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir (60). IL-2 uygulaması PCT'yi indükleyebilir iken IL-3 enjeksiyonu PCT veya TNF- α 'yı stimüle etmez. Bu nedenle bakteriyel endotoksinler ve TNF- α 'nın in vivo deneysel koşullarda en güçlü PCT indükleyicileri olduğu bildirilmektedir. Klinik koşullarda PCT, IL-6, TNF- α 'nın seyrinde benzer bir ilişki vardır. Akut inflamasyonlarda, IL-6 ve TNF- α 'nın artışından sonraki birkaç saatte PCT değerleri de artmaktadır (61).

2.2.2 Prokalsitoninin fonksiyonları

PCT'nin fizyolojik rolü net değildir. IL-6 ve IL-8'e benzer şekilde inflamatuvar yanıtın artmasında ve devam etmesinde rol oynadığı öne sürülmektedir. Terapotik blokaj için potansiyel hedef olabileceğini ileri süren çalışmalar bildirilmektedir (58).

2.2.3 Prokalsitoninin klinikte kullanımı

Bakteriyemi ve sepsisemide:

Bakteriyemi ve sepsisin belirlenmesinde PCT'in sistemik inflamatuvar yanıt belirtilerinden daha değerli olduğu bildirilmektedir. Bazı viral enfeksiyonlarda akut faz yanıtı olarak CRP ve bazı sitokinler artmış bulunurken PCT viral enfeksiyonlarda düşük, bakteriyel enfeksiyonlarda ise yüksek bulunmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonların belirlenmesinde, PCT seviyesindeki artışın diğer akut faz yanıtlarından CRP, IL-6 ve TNF- α 'ya göre daha duyarlı ve özgül olduğu ileri sürülmektedir. PCT ciddi bakteriyel enfeksiyonların aktivitesini ve prognozunu izlemek için de kullanılabilir. Devamlı yüksek kalan veya yükselen PCT düzeyi hastalığın aktivitesinin devam ettiğini ve prognozun kötü olacağını, PCT düzeyinde azalma ise tedavinin etkili olduğunu, prognozun da iyi olabileceğini göstermektedir (62).

Bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayırımında:

Bir akut faz yanıtı olarak kabul gören PCT, özellikle bakteriyel-viral enfeksiyonların ayırımında giderek daha fazla kullanım alanı bulmaktadır. Bakteriemi ve sepsis tanısında, bakteriyel-viral menenjit ayırımında, toplumdan kazanılmış pnömonilerin saptanmasında, üriner enfeksiyonların belirlenmesinde, febril nötropenilerde yardımcı bir gösterge olarak çalışmalara konu olmuştur. Otoimmün hastalıklar ile inflamatuvar barsak hastalıklarında PCT düzeyi CRP ve eritrosit sedimentasyon hızının aksine ilginç olarak artmamaktadır. Bu hastalıklardaki artış daha çok sekonder enfeksiyonların varlığında gözlenmektedir (63).

Febril nötropenide:

Febril nötropeni hastalarının tanısında PCT düzeyinin duyarlılık ve özgüllüğünün serum CRP düzeyine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (64). Bakteriyel enfeksiyonun belirlenmesinde PCT ile beraber CRP'nin de kullanılması önerilmektedirler (58). Bütün çalışmalar PCT'nin 0.5 ng/ml değerinin febril nötropenide en sensitif ve spesifik değer olduğunu belirtmektedir (64,65).

Travmalarda:

Mekanik travma, travmanın önemine bağlı olarak PCT seviyesinin yükselmesine sebep olur. İlk 3 günde pik yapar ve daha sonra düşer. PCT analizi posttravmatik komplikasyonların erken tanınmasında fayda gösterebilir (66).

Transplantasyonda:

Transplantasyondan sonra gelişen enfeksiyonlar önemli bir sorundur ve akut rejeksiyondan ayırmak klinik olarak güç olmaktadır. PCT'nin akut doku rejeksiyonunda artmadığı ve immün baskılayıcı ilaçlardan da etkilenmediği saptanmıştır. Ayrıca PCT düzeyinin ardışık olarak izlenmesinin kardiyak, renal ve karaciğer transplantasyonu sonrası bakteriyel enfeksiyonun belirlenmesinde spesifik ve sensitif bir yöntem olduğu bildirilmektedir (62).

2.2.4 Prokalsitonin ve inflamasyon

İnflamasyondan hemen sonra serum düzeyinde keskin bir artış görülen PCT'nin de bir akut faz proteini olduğu öne sürülmektedir. Karaciğerde IL- 6 ve TNF- α etkisi ile sentezlendiği düşünülmektedir (67). PCT akut faz reaktanları olan

CRP, IL- 6 veya neopterinin aksine otoimmün sistemik hastalıklar ya da inflamatuvar barsak hastalıkları gibi inflamatuvar hastalıklarda yükselmemektedir (68,69). CRP ve sedimentasyonun her ikisinde de yükselme görüldüğü bu tür hastalıklarda PCT yüksekliğinin de varlığı daha çok bakteriyal süperenfeksiyonu göstermektedir (68).

2.3 NEOPTERİN

Hopkins tarafından 1889 yılında lepidopteranın kanatlarındaki pigmentten izole edilmiştir. Başlangıçta böceklerde ve aşağı omurgalılarda pigment olarak tanımlanmıştır. Daha sonra birçok farklı pteridin saptanmıştır. Neopterin aromatik pteridinler grubundandır (70). Neopterin ve onun deriveleri in vivo olarak guanozin trifosfat (GTP) siklohidrolaz I aracılığıyla GTP'den sentezlenir. GTP siklohidrolaz aktivitesi en çok IFN- γ tarafından artırılır (71,72). GTP, GTP siklohidrolaz I aracılığıyla 7,8 dihidroneopterin trifosfata dönüştürülür (73,74). Bundan neopterin ve 5,6,7,8 tetrahidrobipterin (BH4) sentez edilebilir (72). Monosit/makrofaj haricindeki yaklaşık bütün insan hücrelerinde GTP'den BH4 üretilir. Monosit/makrofajda 6-piruviltetrahidropterin sentetaz eksikliğine bağlı olarak neopterin, 7,8 dihidroneopterin trifosfatın hidrolizi ve oksidasyonu sonucu oluşur (75,76,77). IFN- γ insan hücrelerinde neopterin sentezinde en potent stimulan ise de neopterin üretimi lipopolisakkaridler ve TNF- α ile de uyarılır (78). Neopterin monosit/makrofaj aktivitesiyle ilişkili bir marker olup vücut sıvılarında bulunur. Neopterin konsantrasyonları immün sistem aktivasyonu nedeniyle oluşan oksidatif stres seviyelerini yansıtır. Neopterin başlıca böbreklerden değişikliğe uğramadan atılır. Serum neopterin konsantrasyonunun üst sınırı olarak 10 nmol/L kabul edilir. Kan neopterin konsantrasyonları çocuklarda ve yaşlılarda daha yüksektir. Ancak cinsiyetle bir ilişki tespit edilememiştir (70).

Son çalışmalarda allograft redleri, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maligniteler, kalp ve böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsü gibi çeşitli klinik durumlarda vücut sıvılarında anormal neopterin konsantrasyonları olduğunu gösterilmektedir. Artmış serum ve idrar neopterin düzeylerinin, hücre aracılı immünite ile ilgili durumlarda, tanı ve prognozun belirlenmesinde klinik önemi olabileceği belirtilmektedir (79).

2.3.1 Neopterinin Klinik Önemi

Artmış neopterin konsantrasyonları monosit/makrofaj aktivitesinin yoğun görüldüğü hastalıklarda izlenir. Vücut sıvılarında neopterin ölçümü hücresel immün yanıtın mevcut durumu hakkında bilgi sağlar ve sıklıkla hastalığın seyrini anlamaya yardımcı olur. Neopterin salınımı T hücre proliferasyonunun maksimuma ulaşmasından 3 gün önce başlar ve spesifik antikörlerin oluşumundan 1 hafta öncesinde de salınımında artış izlenir. Bu yüzden neopterin bir erken dönem inflamasyon markeri olarak klinik öneme sahiptir (76).

Neopterin ve Enfeksiyöz Hastalıklar

Artmış neopterin seviyeleri bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlarda olduğu kadar HIV, sitomegalovirüs, hepatit-B ve hepatit-C gibi virüslerin yol açtığı enfeksiyonlarda da yükselir (79). Ancak en yüksek neopterin konsantrasyonları septik şokta saptanmıştır (80). Pulmoner tüberkülozda neopterin konsantrasyonları serum ve idrarda artmış olarak tespit edilir ve hem hastalık aktivitesinin hem de tedaviye cevabın değerlendirilmesinde faydalı bir parametre olarak kullanılabilir (81–83).

Serum neopterin konsantrasyonları malarya ve leishmaniyazis gibi protozoal enfeksiyonlarda da artmıştır (84).

Neopterin ve Malign Hastalıklar

Neopterin konsantrasyonları birçok malignitede artmış bulunmuş, tümör evresi ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (85,86). Yüksek serum ve/veya idrar neopterin seviyeleri akciğer kanserinde, over kanserinde, uterus kanserinde, meme kanserinde, tiroid bezi karsinomunda, pankreas adenokarsinomunda, kolon adenokarsinomunda, multipl miyelomda ve kaposi sarkomunda (HIV enfeksiyonu olmasa bile) tespit edilmiştir (79).

Neopterin ve Otoimmün Hastalıklar

Artmış serum ve/veya idrar neopterin seviyeleri romatoid artrit, glomerülonefrit, Sjögren sendromu ve Graves hastalığında da izlenmiştir (79). Otoimmün hastalıklarda neopterin makrofaj infiltrasyonu olan alanlarda üretildiği düşünülmektedir (75).

Neopterin ve Kardiyak Hastalıklar

İnsanlarda serum neopterin konsantrasyonları ile karotis aterosklerozu arasında bir korelasyon tespit edilmiştir (87). Neopterin seviyesi akut ve kronik koroner arter hastalığında yükselmiştir. Arter duvarındaki makrofajların göçü ve aktivasyonu sonucunda aterom plak rüptürü olduğu ve neopterinin kana salındığı düşünülmektedir. Stabil koroner arter hastalığında aktive makrofaj sayısının az olmasına bağlı olarak neopterin az miktarda üretilmektedir (88). Myokard infarktüsünde neopterin seviyesinin artışıyla kreatin kinaz (CPK), CPK- MB izoenzimi ve laktat dehidrogenaz arasında ilişki tespit edilememiştir (89).

Neopterin ve Renal Hastalıklar

Artmış neopterin konsantrasyonları böbrek yetmezliği, diabetik nefropati, glomerülonefrit, hepatit-B virüs nefropatisi ve renal transplant reddinde de saptanmıştır (79). Glomerülonefritte serum ve idrar neopterin seviyeleri mezangial proliferasyonun olup olmadığına bakılmaksızın artmaktadır (90). Glomerülonefritte idrar neopterin seviyesi kreatin klerensiyle olumsuz yönde korelasyon gösterirken serum neopterin seviyesi kreatinin ve b2- mikroglobulin ile olumlu yönde korelasyon göstermektedir (91).

Neopterin ve Diğer Hastalıklar

Yenidoğan neopterin düzeylerinde perinatal inflamatuvar süreçlere bağlı olarak eş zamanlı sitokin aktivasyonu ile belirgin bir artış oluşmaktadır. Gebelerde neopterin artışı intrauterin bir enfeksiyonla ve preeklampsi ile bağlantılıdır (92). Ekstrapulmoner sarkoidoz veya solunum fonksiyon testleri bozulmuş sarkoidozlu hastalarda, serum neopterin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ancak serum neopterin ve TNF- α düzeyleri ile bronkoalveoler lavajdaki düzeyleri arasında bir bağlantı tespit edilememiştir. Bu da neopterin salınımının alveoler makrofajlardan değil periferik makrofajlardan olduğunu düşündürmektedir (93).

2.4 C- REAKTİF PROTEİN (CRP)

CRP, beş eşit alt birimden oluşan, 125000 molekül ağırlıklı bir proteindir. Karaciğerde IL-6'nın denetimi altında hepatositlerde sentezlenir ve akut faz yanıtının önemli bir mediyatörüdür. Pnömonokların C polisakkaritine bağlanma yeteneğinden dolayı C-reaktif protein olarak adlandırılmıştır. CRP inflamasyonun nonspesifik

göstergesi olmasının yanı sıra enfeksiyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durum bu proteinin düzeyinde artışa yol açmaktadır (94,95). TNF, IL-1, IL-6 ve prostaglandinler CRP yapımını stimüle ederler. CRP'nin biyolojik etkinliği; kompleman sisteminin aktivasyonu, opsonizasyona etkisi, bazı bakterilerde kalsiyum bağımlı membran hasarı, proinflamatuvar sitokin indüksiyonu, L-selektin ekspresyonunun inhibisyonu, endotele lökosit adhezyonunun önlenmesi ile IL-1R antagonistlerinin stimülasyonu olarak bilinmektedir.

CRP rutin laboratuarda, doku hasarını gösteren duyarlı kalitatif ve kantitatif test olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır. Doku hasarının oluş nedenini ve hastalığın etyolojisini belirtmeyen nonspesifik bir testtir. CRP doku hasarı ile giden SLE gibi bazı hastalıklarda yeterli yükselme göstermeyebilir. Ancak ciddi enfeksiyonların oldukça güvenilir bir indikatörüdür (96).

Sağlıklı genç bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1mg/L'dir. Yaşlanma ile CRP'nin normal kişilerdeki değeri 2,0 mg/L'ye çıkar. CRP kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir. Sağlıklı bireylerin %90'da CRP<3,0 mg/L olarak saptanır (97). Dolaşımdaki CRP'nin hemen tamamı hepatositlerden salgılanır. İnflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlayıp, 6 saat sonra CRP düzeyi >5 mg/L olur, 48 saatte maksimuma ulaşır ve yarı ömrü 19 saat kadardır (98).

CRP en duyarlı akut faz reaktanlarından biri olarak uzun zamandır bilinmektedir. Plazma düzeyi genellikle miyokard enfarktüsü, stres, travma, enfeksiyon, inflamasyon, cerrahi veya neoplastik proliferasyon sonrası dramatik olarak artar. CRP'nin belirlenmesi organik hastalıkların taranmasında, inflamatuvar hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde, sistemik lupus eritematozus (SLE), lösemi veya cerrahi sonrası araya giren enfeksiyonların saptanmasında (plazma düzeyinde sekonder artış) ve bakteriyolojik inceleme için örnek alımının güç olduğu neonatal sepsis ve menenjit takibinde klinik olarak yararlıdır (99).

CRP'nin mevsimle, diüurnal ritimle, açlık veya toklukla düzeyi değişmez. Ayrıca CRP'nin ölçümü eritrositlerin şekil ve sayısından, immünglobulin seviyelerinden, renal fonksiyonlardan etkilenmez. Ancak karaciğerden sentezlendiğinden, karaciğer yetmezliği olanlarda beklenenden daha az yükselebilir (100).

2.5 ANTİSTREPTOLİZİN O

Todd, streptolizinin O ve S diye bilinen iki ayrı lizinden oluştuğunu, streptolizin-O (SO)'nun antijenik olduğunu ve anti-streptolizin-O (ASO) antikorlarını oluşturduğunu açıklamıştır. Bu iki hemolizin de kanlı agardaki β hemolitik reaksiyonlardan sorumludur. Besi yeri altındaki hemolizden, streptolizin-O sorumludur. Bu toksin ısı ve asitlere dirençli, oksijene duyarlıdır. Atmosferik oksijenle, inaktive olduğundan, besiyerinin derin kesimlerindeki kolonilerde gösterilebilir. Streptolizin-O ASO ile kantitatif olarak birleşebilir (101).

Streptolizin O kuvvetli bir immünojendir. Streptolizin O'ya karşı gelişen ASO antikorlarının ölçümü streptokok farinjitini nedeniyle ortaya çıkan romatizmal ateş ve glomerulonefritin doğrulanmasında pratikte kullanılmaktadır. Bu antikorlar bakteriyle temastan 3–4 hafta sonra ortaya çıkar ve kalıcıdır. Ancak streptolizin O'nun C ve G grubu streptokoklar tarafından da oluşturulması nedeniyle, ASO testinin A grubu streptokok enfeksiyonu için spesifik olmadığı unutulmamalıdır (102). Organizmanın toksinle karşılaşma süresine, toksin uyarımının devamına ve bireyin tepkisine bağlı olarak, antikor yapım ve yıkımı ile ilgili süreler değişmekte olup, genellikle 160–200 Todd ünitesini geçmeyen titreler normal sınırlar olarak kabul edilmektedir (101). Streptolizin O'nun bir özelliği ise kolayca kolesterolü bağlamasıdır. Bu bağlanma kendisinin hemolitik ve immün sistemi uyarıcı aktivitesini elimine eder. Bu nedenle farinjit gibi diğer streptokok enfeksiyonlarının aksine deri enfeksiyonlarında streptolizin O'ya yanıt genellikle zayıftır, dolayısıyla streptokokla bağlı piyodermal hastalarda ASO titresinin yükseldiği gözlenmemektedir (103).

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Klinik ve Labotatuvar Araştırmaları Etik Kurul Alt Kurulu 2008/42 sayılı onayı alınarak Aralık 2007 - Nisan 2008 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran kronik plak tip psoriasisli 40 hasta ve 40 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yapıldı. Hastalara psoriasis tanısı dermatolojik ve histopatolojik değerlendirme ile konuldu. Hasta ve kontrol grubunun seçiminde aşağıdaki kriterlere dikkat edildi.

Çalışma dışı bırakma kriterleri;

- 18 yaş altı olanlar,
- Sadece palmoplantar psoriasisli olanlar,
- İmmünsüpresif hastalığı olanlar veya immünsüpresif ilaç kullananlar,
- Başvurduğu anda aşikar idrar yolu, akciğer, cilt infeksiyonu veya kronik romatizmal hastalığı (SLE, RA, FMF v.b.) olanlar.
- Akut/kronik sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar,
- Halen psoriasis için sistemik tedavi alanlar.

Hastaların anamnezlerinde yaşları, cinsiyetleri, psoriasisin başlangıç şekli (ani, yavaş başlangıç, progresif seyir), eşlik eden bulgular, öz ve soy geçmişlerinde risk faktörleri sorgulandı. Kontrol grubunda ise yaş, cinsiyet, öz ve soygeçmişler sorgulanarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışma grubunda yer alan tüm hastalara;

- Punch biyopsi (daha önce biyopsi yapılmış hastalara yeniden uygulanmadı),
- Rutin biyokimyasal ve hematolojik tetkikler,
- İlk 24 saat içinde serum CRP düzeyi,
- Serum ASO düzeyi
- Serum neopterin düzeyi
- Serum prokalsitonin düzeyi bakıldı.

Tüm hastaların sistemik ve dermatolojik muayeneleri yapıldı. Lezyonlarında artış olan kronik plak tip psoriasisli hastalar çalışmaya dahil edilerek Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PASI) skoruna göre hastalık şiddeti belirlendi. PASI, psoriasisle etkilenen vücut yüzey alanının oranlanması ve psoriatik plakların eritem, deskuamasyon ve infiltrasyon derecesinin belirlenmesi esasına dayanır. Bu skorlama

sisteminde 4 vücut bölgesi değerlendirilir ve her biri için yaklaşık bir vücut yüzey alanı oranı belirlenir. Baş = %10, üst ekstremiteler = %20, gövde = %30, alt ekstremiteler = %40. PASI skoru, daha yüksek skorlar daha şiddetli hastalığı yansıtacak şekilde 0,1 birimlik artışlar çerçevesinde 0 ile 72 arasında değişmektedir. PASI skorunun hesaplanması Tablo 1’de şematize edilmiştir.

Tablo 3.1: PASI Skorlaması

Skor	0	1	2	3	4	5	6
Eritem	yok	hafif	orta	şiddetli	çok şiddetli	-	-
İnfiltrasyon	yok	hafif	orta	şiddetli	çok şiddetli	-	-
Deskuamasyon	yok	hafif	orta	şiddetli	çok şiddetli	-	-
Alan(%)	0	1–9	10–29	30–49	50–69	70–89	90–100

E: Eritem	İ: İnfiltrasyon	D: Deskuamasyon	A: Alan
b: Baş	üe: Üst ekstremiteler	g: Gövde	ae: Alt ekstremiteler

PASI değeri şu şekilde hesaplandı:

$$\text{PASI} = 0.1 \times (\text{Eb} + \text{İb} + \text{Db}) + 0.2 \times (\text{Eüe} + \text{İüe} + \text{Düe}) + 0.3 \times (\text{Eg} + \text{İg} + \text{Dg}) + 0.4 \times (\text{Eae} + \text{İae} + \text{Dae})$$

Kontrol grubu kendisinde ve ailesinde psoriasis olmayan, yaş ve cinsiyeti uyumlu sağlıklı 40 olgu ile oluşturuldu. Sistemik ve dermatolojik muayeneleri yapıldı. Rutin kan tetkikleri, hemogram, serum CRP, ASO, neopterin ve prokalsitonin düzeyleri çalışıldı.

Psoriasis tanısı daha önce yapılan biyopsi sonuçlarıyla doğrulanan hastalardan ve kontrol grubundan sabah aç karnına oturur vaziyette venöz kan örnekleri alındı. Yeni biyopsi yapılan hastaların kan örnekleri ise biyopsi sonuçları çıktıktan (iki-üç hafta) sonra alındı. Prokalsitonin ve neopterin için alınan kan örnekleri oda ısısında 30 dak bekletildikten sonra 4000 devirde 15 dakika santrifüj

edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri analiz yapılacak güne kadar yaklaşık 8 ay -70°C de saklandı. Analizden hemen önce dondurulmuş örnekler çözöldü ve A.İ.B.Ü. Tıp Fak. Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Tekrarlanan dondurma ve çözme işlemlerinden kaçınıldı.

Ayrıca tüm hastaların ve kontrollerin serum ASO ve CRP düzeyleri hemen bekletilmeden çalışıldı. Serum ASO ve CRP düzeyleri nefelometrik yöntem (BN prospec, DadeBehring Marburg, Germany) ile ölçöldü.

Prokalsitonin ölçümü:

Hasta serumları oda ısısına gelinceye kadar bekletildi. Brahms firmasına ait brahms PCT kryptor kiti ile kryptor cihazında ölçüm yapıldı.

Ölçüm prensibi:

Bu teknik enerjinin ışınsal olmayan non-radyatif transferini esas alan TRACE (time resolved amplified cryptate emission) yöntemi olarak adlandırılır. Bu transfer iki floresan madde arasında oluşur. Verici olan madde Europium cryptate, alıcı olan madde XL665'dir. İmmünometrik analiz sırasında bu maddeler prokalsitonin molekülüne bağlanırlar. Uyarıdan sonra cryptate 620 nm dalga boyunda uzun ömürlü bir floresan sinyal yaymaya başlar. XL665, cryptate'dan enerjinin transfer edilmediği durumda, 665 nm dalga boyunda kısa ömürlü bir sinyal yayar. XL 665, cryptate'dan enerji transferi ile uyarıldığında daha uzun ömürlü bir sinyal yayar. Antijen antikor kompleksi oluştuğunda ölçölen sinyale bir şiddetlenme eşlik eder. Örneklerde bulunan PCT moleülleri antikorlar arasında tutulur. Meydana gelen sinyalin şiddeti ile PCT miktarı orantılıdır. Antijen konsantrasyonu ile orantılı olan spesifik floresan sinyali, ikili seçim yoluyla elde edilir.

1- Spektral seçim (Separation depending on wave-length)

2- Temporal seçim (Time resolved measurement)

İkili seçim immünolojik kompleks tarafından yayılan sinyallerin doğru bir şekilde değeriendirilmesine imkan sağlar. Bu seçim içerisinde, iki dalga boyu arasındaki oranın gerçek zamanlı değeriendirilmesi ile optik transmisyondaki ortalamadan sapan değışimlerin saptanması mümkün olur. Böylece immünolojik

kompleks tarafından yayılan sinyallerin okunarak sayısal değerlere dönüştürülmesi sağlanır.

Kryptor, immünolojik kompleksi ayırmadan analiz eder. Böylece immünolojik reaksiyonu kesmeden ve immünolojik reaksiyon devam ederken veri elde etmek mümkün olur. Yüksek konsantrasyonlu örnekler inkübasyonun ilk bir kaç saniyesi içerisinde saptanır. Bu örnekler uygun dilüsyon faktörü ile dilüe edilerek, otomatik olarak tekrar analiz edilir.

Analiz örnekleri içerisindeki PCT molekülleri antikor içerisinde sandviç gibi sıkıştırılmıştır. Sinyalin yoğunluğu PCT miktarı ile orantılıdır. Bu metotla 0.02 ve 5000 ng/ml arasındaki PCT konsantrasyonları ölçülebilir.

Neopterin Ölçümü

Neopterin ölçümleri DRG neopterin ELISA enzimimmünoassay kiti(Instruments GmbH, Germany) ile mikro elisa cihazında çalışıldı. Kitin normal değer aralığı <10 nmol/L idi.

Çalışma hazırlığı:

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

Test Çalışması:

- 1- Mikropalak kuyucukları içine, 25'er µL standart, serum kontrol ve örneklerden konuldu. NSB kuyucuğu hazırlarken 25 µL "0" ng/mL'lik standarttan ve 100 µL NEOPTERİN ENZYME DILUENT konuldu.
- 2- Ardından tüm kuyucuklara 100 µL test prosedürüne göre hazırlanan dilüe edilmiş ENZYME CONJUGATE NSB harici tüm kuyucuklara eklendi.
- 3- Mikropalak parafilmle kapatılıp oda ısısında 2 saat horizontal karıştırıcıda 200 rpm hızında çevrildi.
- 4- Daha sonra bütün kuyucuklar boşaltılıp aspire edildi.
- 5- Tüm kuyucuklar 300'er µl dilüe WASH BUFFER üç kez yıkanıp aspire edildi.
- 6- Kuyucuklara 100 µL COLOR SUBSTRATE konup 30 dakika yatay karıştırıcıda inkübe edildi.
- 7- Tüm kuyucuklara 100 µL STOPPING SOLUTION ilave edildi.
- 8- 450 nm'de absorbanlar okunarak sonuçlar hesaplandı.

İstatistiksel Değerlendirme:

Verilerin istatistiksel analizinde "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0" paket programı kullanıldı.

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler % (yüzde) olarak ifade edildi.

Sürekli değişkenler t testi ile kategorik değişkenler chi kare testi ile karşılaştırıldı. Neopterin, ASO, CRP ve PCT arasındaki ilişki, pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık olarak $p < 0.05$ değeri kriter olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız klinik ve histopatolojik olarak psoriasis tanısı konulan 40 hasta ve sağlıklı 40 kişiden oluşan kontrol grubu ile gerçekleştirildi.

Hasta grubuna ait cinsiyet, yaş, hastalık süresi, aile hikayesi, PASI, ASO, CRP, Neopterin ve PCT düzeyleri Tablo 4.1’de, kontrol grubuna ait cinsiyet, yaş, ASO, CRP, Neopterin ve PCT değerleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Hasta grubuna ait veriler

hasta	cinsiyet	yaş	Hastalık süresi(ay)	Aile hikayesi	PASI	ASO (IU/mL)	CRP (mg/L)	Neopterin (ng/ml)	PCT (ng/ml)
1	E	57	48	yok	4	127	3,36	1,581	0,28
2	K	53	120	yok	5,4	262	3,36	2,04	0,17
3	E	58	144	yok	4,5	342	11,20	2,489	0,51
4	E	22	72	yok	3,6	212	3,36	0,739	0,6
5	E	63	120	yok	25,3	145	67,80	4,346	0,27
6	K	54	96	yok	11	85,5	3,36	1,259	0,26
7	K	30	120	yok	5,7	234	8,06	1,08	0,27
8	K	35	48	yok	3,9	208	22,80	1,475	0,39
9	K	45	144	yok	5,4	69	3,36	1,391	0,34
10	E	22	96	yok	3,7	410	3,36	2,503	0,24
11	K	34	288	yok	3,2	96,5	3,36	1,391	0,34
12	E	42	36	yok	15,8	143	3,36	3,754	0,38
13	K	22	60	yok	3,2	72,5	3,36	1,282	0,21
14	E	50	180	yok	9,6	76,5	5,22	2,418	0,18
15	E	35	120	yok	14,3	206	13,80	2,023	0,31
16	E	41	36	yok	7,2	140	3,36	2,061	0,37
17	K	52	1	yok	3,1	609	7,25	2,503	0,19
18	E	22	36	yok	22,5	144	3,36	2,325	0,28
19	E	30	36	yok	5,6	84,3	3,36	2,225	0,09
20	E	25	24	yok	30,7	67,6	3,61	3,03	0,46
21	E	28	24	yok	4,5	339	4,41	2,104	0,35
22	K	70	24	yok	4,5	287	3,36	2,052	0,25
23	E	54	24	yok	3,6	82,7	3,36	2,822	0,35
24	E	22	84	yok	16,5	95,4	3,36	2,722	0,15
25	K	24	226	yok	21,6	221	17,50	1,605	0,01
26	E	20	84	yok	12	149	3,78	1,586	0,19
27	E	22	1	yok	6	149	3,36	1,529	0,42
28	E	37	96	yok	10,9	247	12,30	2,68	0,19
29	E	47	210	yok	4,2	59,3	13,10	1,419	0,39
30	K	28	12	yok	3,6	50,6	5,84	1,497	0,30
31	E	60	48	yok	4,1	72	3,36	1,405	0,45
32	K	50	300	yok	10,8	105	3,36	2,964	0,73
33	K	43	360	yok	10,5	62,1	3,36	2,774	0,39
34	E	51	120	yok	6,8	372	12,00	1,704	0,01
35	E	31	180	yok	5,4	50,6	3,36	1,586	0,51
36	E	26	12	yok	6,6	121	3,36	2,532	0,33
37	E	39	240	yok	6	155	6,10	2,755	0,43
38	K	44	360	yok	10,6	95,8	3,36	2,032	0,18
39	K	53	420	yok	3,7	111	11,40	1,038	0,53
40	E	51	300	yok	10,3	50,6	3,36	2,009	0,18

Tablo 4.2: Kontrol grubuna ait veriler

hasta	cinsiyet	yaş	ASO (IU/mL)	CRP (mg/L)	Neopterin (ng/ml)	PCT (ng/ml)
1	E	46	301	18,1	2,382	0,31
2	E	40	167	3,36	1,251	0,03
3	E	36	113	3,36	1,425	0,15
4	E	21	278	6,25	3,101	0,29
5	K	41	212	3,36	1,178	0,25
6	E	56	255	3,02	2,156	0,06
7	K	23	59,6	3,36	1,752	0,36
8	K	43	114	3,36	1,243	0,63
9	K	55	79,2	5,05	2,061	0,20
10	E	57	74,1	4,68	1,234	0,29
11	E	35	375	3,36	2,446	0,08
12	E	52	97	3,36	2,351	0,26
13	E	47	101	3,36	1,223	0,12
14	K	51	158	3,36	2,104	0,17
15	K	48	121	3,36	1,385	0,01
16	E	44	128	3,36	1,061	0,22
17	K	21	179	3,36	2,123	0,11
18	K	29	73,5	3,36	1,904	0,11
19	E	27	64,7	3,36	1,299	0,04
20	K	30	97	5,38	1,538	0,01
21	K	20	198	3,36	2,356	0,18
22	K	33	196	3,36	1,231	0,3
23	E	54	318	3,36	1,201	0,28
24	E	31	67,8	8,06	2,201	0,05
25	E	47	136	3,36	1,324	0,42
26	K	46	112	3,36	0,879	0,34
27	E	24	65	3,36	0,887	0,32
28	E	27	87	3,36	1,595	0,34
29	E	43	150	3,36	1,279	0,41
30	E	40	132	3,36	1,126	0,29
31	K	28	76	5,77	1,797	0,13
32	E	58	56,5	3,36	2,429	0,03
33	E	31	102	3,36	1,37	0,16
34	E	56	65	3,36	1,429	0,01
35	K	38	84	4,22	0,809	0,09
36	K	30	92,1	3,36	1,169	0,17
37	K	37	72,4	3,36	2,082	0,16
38	K	45	103	3,36	0,664	0,49
39	E	23	98	3,36	1,367	0,08
40	E	58	87,6	3,36	0,846	0,01

Hasta grubunun 25'i (%62,5) erkek, 15'i (%37,5) kadın, kontrol grubunun 23'ü (%57,5) erkek, 17'si (%42,5) kadındı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede iki grup arasında cinsiyet bakımından anlamlı bir fark saptanmadı. ($p= 0,82$) (Tablo 4.3,4.4)

Hasta grubunun yaşları 20–63 yıl arasında olup ortalaması $39,80 \pm 13,91$ yıl idi. Kontrol grubunun yaşları 21–58 yıl olup, ortalaması $39,28 \pm 11,8$ yıl olarak tespit edildi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından anlamlı bir fark yoktu. ($p= 0,16$) (Tablo 4.3,4.4)

Tablo 4.3: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet özellikleri ve yaş ortalamaları

	Sayı	%	Yaş Ortalaması	Yaş SD
Hasta	40		39.80	13.910
Erkek	25	62,5	38,20	14,221
Kadın	15	37,5	42,47	13,421
Kontrol	40		39.28	11.802
Erkek	23	57,5	41,43	12,336
Kadın	17	42,5	36,35	10,700

Tablo 4.4:Hasta ve kontrol grubu arasındaki cinsiyet ve yaş ortalamalarının farklılığın karşılaştırılması

	Cinsiyet	Yaş
P	0,82	0,16
Test	Ki-kare	Parametrik olmayan Mann-Whitney U

Hasta grubunda PASI değerleri 3,1 ile 30,7 arasında değişmekteydi. PASI değerlerinin ortalaması 8,50 olup standart sapması 5,96 olarak tespit edildi. Erkek hastalarda PASI ortalaması $9,35 \pm 6,40$, kadın hastalarda ise $7,08 \pm 5,06$ olarak hesaplandı.

Hasta grubunun ASO değerleri 50,6 IU/mL ile 609 IU/mL arasında olup ortalaması 165,23 IU/mL standart sapması 119,55 olarak tespit edildi. Erkek hastalarda ASO ortalaması $161,60 \pm 104,52$ IU/mL, kadın hastalarda ise $171,27 \pm 145,00$ IU/mL olarak hesaplandı.

Kontrol grubunun ASO değerleri 56,6 IU/mL ile 375 IU/mL arasında olup ortalaması 133,64 IU/mL standart sapması 78,13 olarak tespit edildi. Erkeklerde ASO ortalaması $144,29 \pm 93,43$ IU/mL, kadınlarda ise $119,22 \pm 49,94$ IU/mL olarak hesaplandı (Şekil:4.1). Hasta ve kontrol grubunun ASO seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p=0.86$).

Hasta grubunun CRP değerleri 3,36 mg/L ile 67,80 mg/L arasında olup ortalaması 7,54 mg/L standart sapması 10,83 olarak tespit edildi. Erkek hastalarda CRP ortalaması $7,97 \pm 12,99$ mg/L, kadın hastalarda ise $6,84 \pm 6,00$ mg/L olarak hesaplandı.

Kontrol grubunun CRP değerleri 3,36 mg/L ile 18,1 mg/L arasında olup ortalaması 4,12 mg/L standart sapması 2,48 olarak tespit edildi. Erkeklerde CRP ortalaması $4,37 \pm 3,20$ mg/L, kadınlarda ise $3,77 \pm 0,81$ mg/L olarak hesaplandı (Şekil:4.2). Hasta ve kontrol grubunun CRP seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmemekle birlikte anlamlılık değerine yakın p değeri saptandı ($p=0.058$).

Hasta grubunun neopterin değerleri 0,73 ng/ml ile 4,346 ng/ml arasında olup ortalaması 2,08 ng/ml standart sapması 0,74 olarak tespit edildi. Erkek hastalarda neopterin ortalaması $2,25 \pm 0,78$ ng/ml, kadın hastalarda ise $1,78 \pm 0,60$ ng/ml olarak hesaplandı.

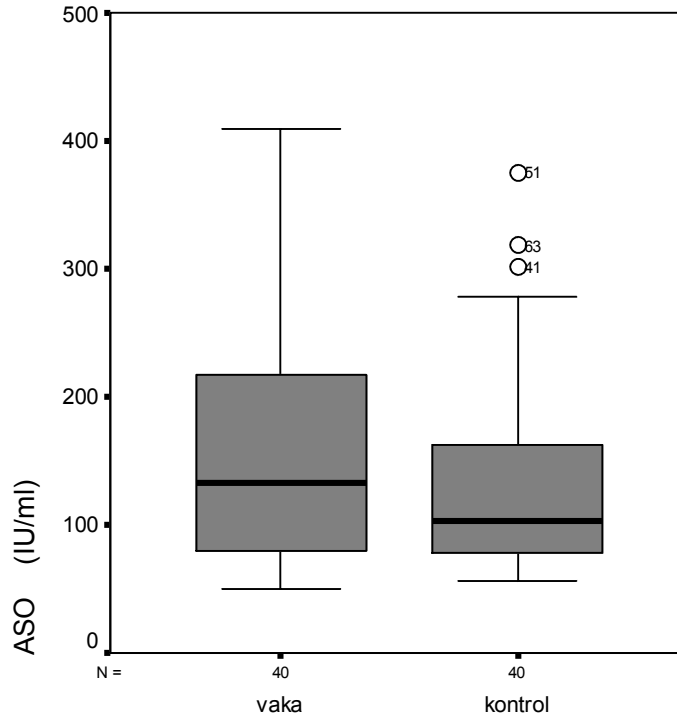
Kontrol grubunun neopterin değerleri 0,66 ng/ml ile 3,10 ng/ml arasında olup ortalaması 1,58 ng/ml standart sapması 0,75 olarak tespit edildi. Erkeklerde neopterin ortalaması $1,61 \pm 0,61$ ng/ml, kadınlarda ise $1,55 \pm 0,52$ ng/ml olarak hesaplandı (Şekil:4.3). Hasta ve kontrol grubunun neopterin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi ($p=0.001$).

Hasta grubunun PCT değerleri 0,01 ng/ml ile 0,73 ng/ml arasında olup ortalaması 0,31 ng/ml standart sapması 0,15 olarak tespit edildi. Erkek hastalarda PCT ortalaması $0,32 \pm 0,14$ ng/ml, kadın hastalarda ise $0,29 \pm 0,17$ ng/ml olarak hesaplandı.

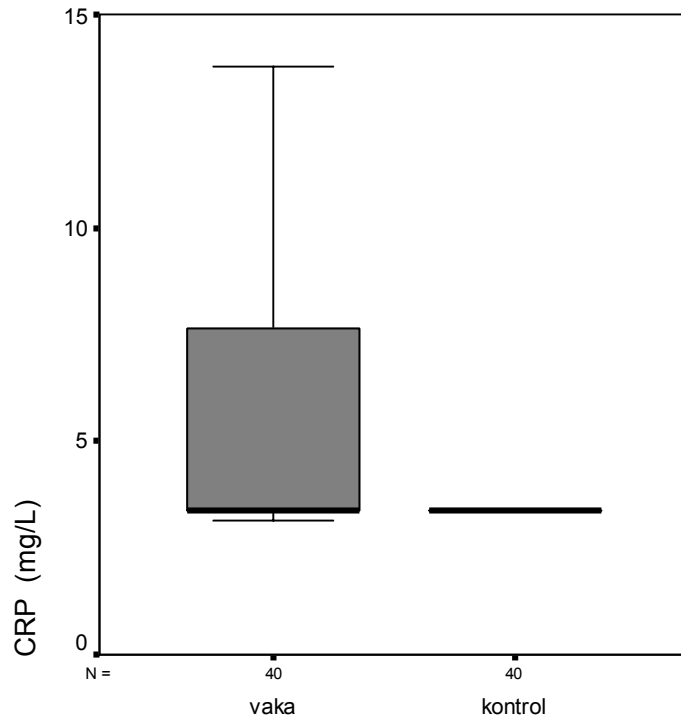
Kontrol grubunun PCT değerleri 0,01 ng/ml ile 0,63 ng/ml arasında olup ortalaması 0,20 ng/ml standart sapması 0,15 olarak tespit edildi. Erkeklerde PCT ortalaması $0,18 \pm 0,14$ ng/ml, kadınlarda ise $1,22 \pm 0,16$ ng/ml olarak hesaplandı

(Şekil:4.4). Hasta ve kontrol grubunun PCT seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi ($p=0.002$).

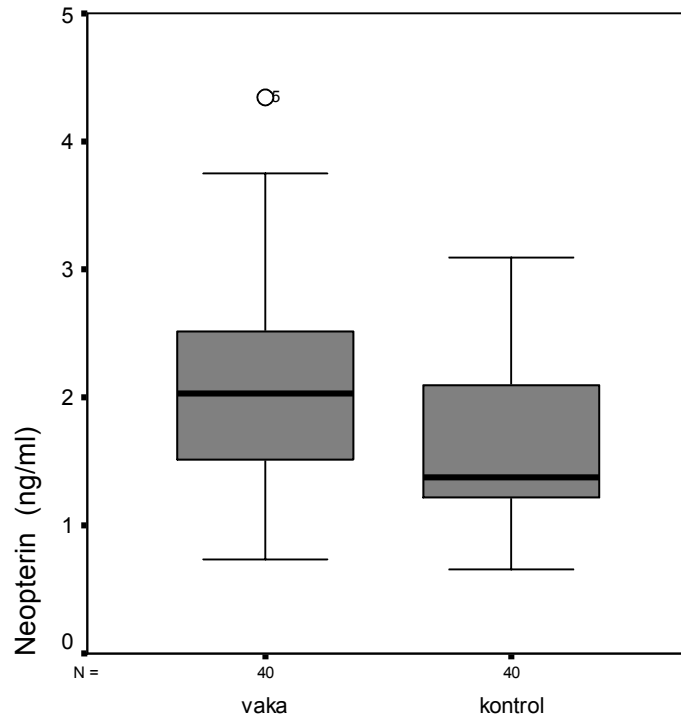
Hasta ve kontrol grubuna ait ASO, CRP, Neopterin ve PCT değerlerinin istatistiksel olarak incelenmesinde anlamlı farklılık neopterin ve PCT de belirlenebilmiştir. Veriler tablo 4.5 ve 4.6 ‘ de gösterilmiştir.



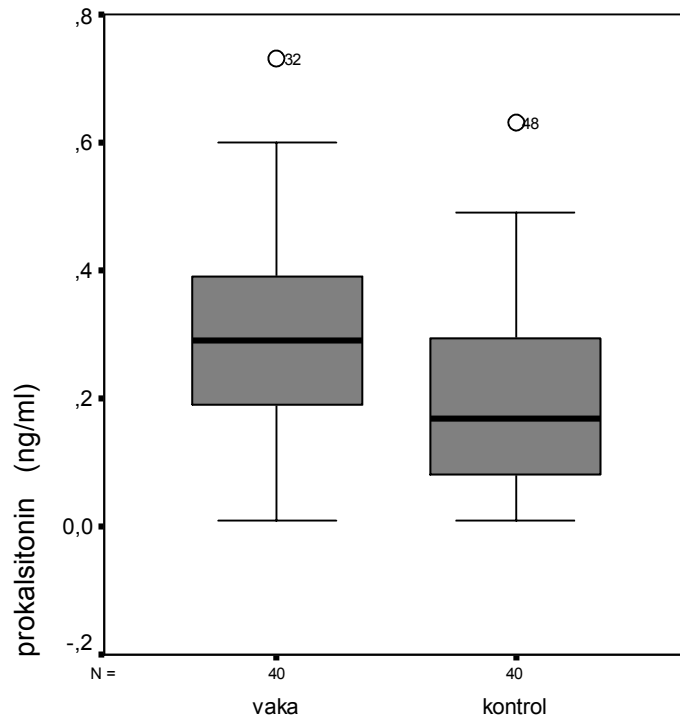
Şekil 4.1: Hasta ve kontrol grubunun ASO değerleri



Şekil 4.2: Hasta ve kontrol grubunun CRP değerleri



Şekil 4.3: Hasta ve kontrol grubunun neopterin değerleri



Şekil 4.4: Hasta ve kontrol grubunun PCT değerleri

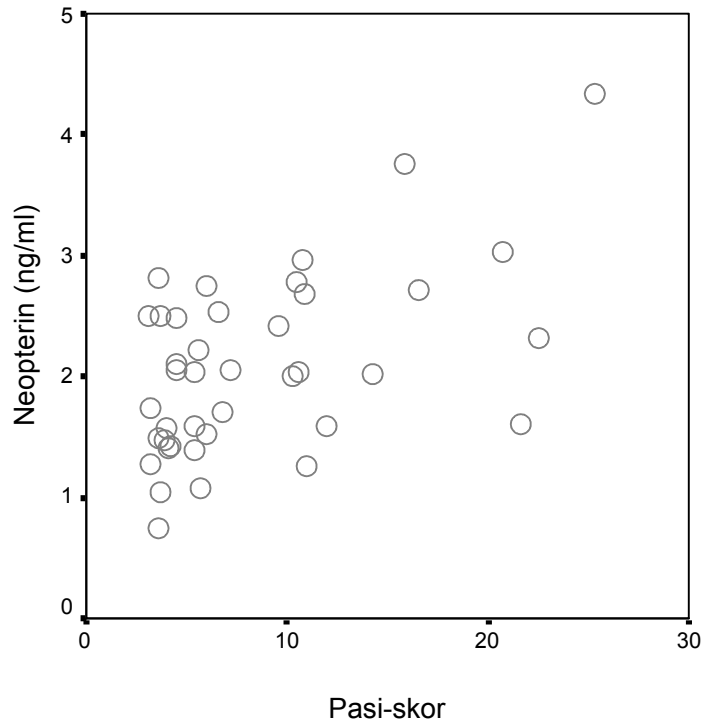
Tablo 4.5: Psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda cinsiyete göre ASO, CRP, PCT ve neopterin seviyeleri ve PASI skoru

Cinsiyet	vaka	N	Ortalama	Std. deviasyon	Std. hata ortalaması	p
Erkek	yaş vaka	25	38,20	14,22	2,84	0.313
	kontrol	23	41,43	12,34	2,57	
PASI	vaka	25	9,35	6,40	1,28	
	kontrol					
ASO (IU/mL)	vaka	25	161,60	104,52	20,90	0.686
	kontrol	23	144,29	93,43	19,48	
CRP (mg/L)	vaka	25	7,97	12,99	2,60	0.046
	kontrol	23	4,37	3,20	0,67	
PCT (ng/ml)	vaka	25	0,32	0,14	0,03	0.730
	kontrol	23	0,18	0,14	0,03	
Neopterin (ng/ml)	vaka	25	2,25	0,78	0,16	0.507
	kontrol	23	1,61	0,61	0,13	
Kadın	yaş vaka	15	42,47	13,42	3,47	0.407
	kontrol	17	36,35	10,70	2,60	
PASI	vaka	15	7,08	5,06	1,31	
	kontrol					
ASO (IU/mL)	vaka	15	171,27	145,00	37,44	0.011
	kontrol	17	119,22	49,94	12,11	
CRP (mg/L)	vaka	15	6,84	6,00	1,55	0.001
	kontrol	17	3,77	0,81	0,20	
PCT (ng/ml)	vaka	15	0,29	0,17	0,04	0.967
	kontrol	17	0,22	0,16	0,04	
Neopterin (ng/ml)	vaka	15	1,78	0,60	0,15	0.683
	kontrol	17	1,55	0,52	0,13	

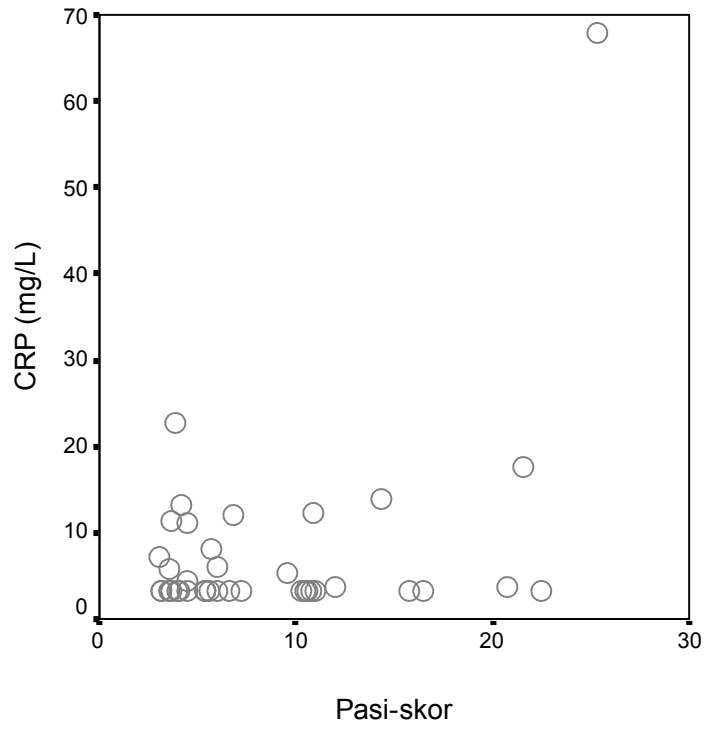
Tablo 4.6: Psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda ASO, CRP, PCT ve Neopterin seviyeleri ve PASI skoru

	vaka kontrol	N	Ortalama	Std. deviasyon	Std. hata ortalaması	p
PASI	vaka kontrol	40 0a	8,50	5,97	0,94	–
ASO (IU/mL)	vaka kontrol	40 40	165,23 133,64	119,55 78,13	18,90 12,35	0,86
CRP (mg/L)	vaka kontrol	40 40	7,54 4,12	10,83 2,48	1,71 0,39	0,058
PCT (ng/ml)	vaka kontrol	40 40	0,31 0,20	0,15 0,18	0,02 0,02	0,002
Neopterin (ng/ml)	vaka kontrol	40 40	2,08 1,58	0,74 0,57	0,12 0,09	0,001

Hasta grubunda PASI değerleri ile ASO, CRP, Neopterin ve PCT değerleri arasında bir ilişkinin olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan Pearson korelasyon testi ile PASI – Neopterin ($p=0.000$) ve PASI – CRP ($p=0.006$) arasında ciddi anlamlılık tespit edilmiştir (Şekil:4.5,4.6) ve (Tablo 4.7).



Şekil 4.5: PASI skoru ile neopterin arasındaki ilişki



Şekil 4.6: PASI skoru ile CRP arasındaki ilişki

Tablo 4.7: Psoriasisli hastalarda ASO, CRP, PCT ve Neopterin seviyeleri ile PASI korelasyonu

		ASO	CRP	PCT	neopterin	PASI
PASI	Pearson korelasyonu	- 0.179	0.429	- 0.178	0.534	1
	Sig. (2-tailed)	0.270	0.006	0.271	0.000	
	N	40	40	40	40	40

5. TARTIŞMA

Psoriasis derinin sık görülen, atak ve remisyonlarla seyreden kronik, papüloskuamöz bir hastalıktır. Etyopatogenez henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da genetik zemin üzerinde gelişen multifaktöryel bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Deride antijen sunan hücreler tarafından başlatılan, kronik T hücre stimülasyonu olan immün aracılı inflamatuvar bir hastalık olup keratinositlerin hiperproliferasyonu ile lezyonların geliştiği bilinmektedir (104).

Langerhans hücreleri ve dermal dentritik hücreler, ciltte bulunan özelleşmiş antijen sunan hücrelerdir. Normal deride T hücreleri damar içinde ve lenf nodlarının derinlerinde bulunurlar. CD4+ T hücreler dermiste, CD8+ T hücreler ise çoğunlukla epidermis veya dermaepidermal bileşkede yerleşirler. Ayrıca immün cevabı takiben nötrofiller ve diğer immün sistem hücreleri dermiste toplanabilirler. Psoriasis patogenezinde, hem CD4+ T hücreler hem de CD8+ T hücreler rol oynar (18,26,27,105,106). Antijeni yakalayan ve sunan hücreler, cilt ile ilgili drenajı sağlayan lenf nodlarına göç ederler. Lenf nodunda antijen sunan hücreler işlemde geçmiş antijeni naive (CD45RA+) T hücrelerine sunarak, T hücre maturasyonu, aktivasyonu ve proliferasyonuna yol açarlar. Matür aktif T hücreleri (CD45RO+) kutanöz lenfositik antijen (CLA) bulundurlar. CLA, dermisteki endotel hücrelerde bulunan adezyon molekülleri E ve P selektin'e bağlanmayı sağlar. Bu bağlanma bir yandan T hücrelerini uyararak bu hücrelerin LFA-1 ve VLA-4 bulundurmalarına, diğer yandan da endotel hücrelerini uyararak ICAM ve VCAM ekspresyon etmelerine neden olur. Bu moleküllerin etkileşmesi sonucu, aktif T hücrelerinin, postkapiller venüller yoluyla dermise göçü sağlanır. Aktif T hücreleri IFN- γ veya TNF- α gibi sitokinler salarak nötrofilleri de içeren diğer efektör hücrelerin inflamasyon alanına toplanmasını sağlarlar (26,27).

IFN- γ ve TNF- α , T hücre/keratinosit etkileşimini daha da kolaylaştırır. TNF- α aynı zamanda keratinositlerden VEGF üretimini uyarır. VEGF, endotel hücre proliferasyonunu, ICAM/VCAM ekspresyonunu uyarır ve sonuçta da aktif T hücrelerin toplanmasına neden olur. Bu noktada matür antijen sunan hücreler antijeni sunmak için artık lenf nodlarına göç etmeye ihtiyaç duymaz. Bunun yerine deride antijen sunan hücrelerce T hücre aktivasyonu devam eder, psoriatik plak lenf

nodu gibi hareket etmeye başlar. Keratinositler, IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar ve IL-8 gibi kemotaktik sitokinleri de üretirler (104).

T hücre aktivasyonu oluştuktan sonra iki diferansiyasyon yolu mümkündür. IL-12 veya IFN- γ uyarısı altında CD4+ T hücreleri Th1 fenotipine, CD8+ T hücreleri ise Tc1 fenotipine farklılaşarak TNF- α , IL-2 ve IFN- γ salgırlar. Bu cevap hücrel immünite ve psoriasisle ilişkilidir (104).

Th1 sitokinler olan IL-12, IFN- γ ve TNF- α psoriatik lezyonlarda baskındır. IFN- γ hem CD4+ hem de CD8+ T hücreler tarafından üretilir ve psoriasisde temel sitokin olarak düşünülür. Dendritik hücreler ve keratinositler diğer sitokinleri ve kemokinleri üretebilirler. IFN- γ ve TNF- α , keratinositlerden IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- α ve diğer sitokinler ile büyüme faktörlerinin üretimini başlatır. IL-18 ve IL-12 sinerjistik olarak dendritik hücreler üzerinde etki göstererek IFN- γ üretimini artırır. Aktif CD4+ T hücrelerin ürettiği IL-17, keratinositlerden IL-6, IL-8'i içeren proinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırmak için IFN- γ ile sinerjik etki gösterir ve böylece T hücrelerinin cilde geçişini artırır (18,27,105). TGF- α , IL-20, IFN- γ ve diğer sitokinler keratinositlerin aşırı proliferasyonuna neden olur. IFN- γ ve IL-15, keratinositlerin apoptoza karşı rezistansını artırır. İnflamatuvar hücreler ve keratinositler tarafından üretilen kemokinler de psoriasisde lökositlerin toplanması, adhezyonu ve geçişi için gereklidir (18,26,105).

Psoriasisde tüm bu immunolojik olayların başlamasına neden olan antijen bilinmemesine rağmen, streptokokkal M proteinlerle insan keratin 6 ve 17 yapıları arasındaki moleküler benzerlik ve kutanöz proteinlerin aberan self-prezentasyonunun etkili olabileceği gibi hipotezler ileri sürülmüştür. Birçok çevresel faktör suçlanmasına rağmen β - hemolitik streptokok tetikleyici ajan ve akut alevlenmelerin sebebi olarak düşünülmektedir. Özellikle HLA Cw0602 allelini taşıyan hastalarda, streptokokkal süperantijenler T hücrelerin deriye migrasyonunu kolaylaştırır (18,27,105). Süperantijenlerin rolü henüz iyi bilinmemektedir (107). Psoriasisde suçlanan süperantijenlerin dermis ve epidermisteki antijen sunan hücreye dolaşım yoluyla veya deri hasarı sonucu epikutan yolla gelerek bağlandıkları düşünülmektedir (17). Süperantijen teorisi için iyi bir model oluşturan akut guttat psoriasisde streptokokal farenjiti takiben açığa çıkan streptokokal süperantijenlerin farenksi drene eden lenf nodlarındaki V2+ T bellek hücrelerine bağlanarak bu

hücreleri aktifleştirdiği ve böylelikle psoriatik inflamatuvar sürecin başladığı bildirilmektedir (17). Bunun sonucunda T hücreleri üzerinde CLA'lar ve bu hücrelerin çoğalarak deriye göç etmesini sağlayan reseptörler eksprese edilmektedir (17,108). Aktifleşerek deriye göç eden CD4+ T hücreleri Th1 profilinde sitokin salarak ve CD8+ T hücrelerinin aktivasyonu için uygun ortamı oluştururlar (8,17). Çoğalarak epidermiste yerleşen CD8+ T hücreleri MHC aracılığı ile antijen sunan hücreler veya keratinositlerle antijen veya süperantijenler üzerinden etkileşime girerek aktifleşir (109). Psoriasiste süperantijenlerin rolünü belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada Valdimarsson ve arkadaşlarının streptokok enfeksiyonları sonrası oluşan guttat psoriasisın patogeneğinde bakteriyel süperantijenlerin salınımına bağlı T lenfosit otoreaktivitesinin gelişiminin etkili olduğunu belirtmektedirler (107). Leung ve arkadaşları da 1995 yılında akut guttat psoriasisli 10 erişkin hasta ile yaptıkları bir çalışmada akut guttat psoriasis ile streptokokkal süperantijenlerin aktifleştirdiği T hücrelerinin birlikteliğini bildirmişlerdir (17).

Akut β hemolitik streptokok enfeksiyonları ile guttat psoriasis arasında iyi tanımlanmış beraberlik son zamanlarda kronik plak psoriasisli hastalarda da bildirilmektedir. Tonsillerin çıkarılmasının veya rifampisin, penisilin ya da eritromisin tedavisinin psoriatik lezyonlarda gerilemeye neden olduğu bildirilmektedir. Guttat ve kronik plak psoriasisli hastalarda A grubu streptokok antijenlerine periferik kan lenfosit cevabı artmıştır (110 –113). Saxena ve Doqra yaptıkları bir çalışmada devam eden subklinik streptokokal enfeksiyonların kronik plak psoriasisden sorumlu olabileceğini belirtmişler ve 30 kronik plak psoriasisli hastayı uzun süreli benzathine penisilin ile başarılı bir şekilde tedavi ettiklerini bildirmişlerdir (114). El-Rachkidy ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada *Streptococcus pyogenes* IgG-reactive proteinleri kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ve kronik plak psoriasis patogeneğinde streptokokkal enfeksiyonların önemli olduğunu belirtmişlerdir (115).

Streptococcus Pyogenes enfeksiyonları ve psoriasisın en sık görülen formu olan kronik plak tip psoriasis arasındaki ilişki zayıf olarak gösterilmiş, gizli enfeksiyonu olan bir grup hastada antibakteriyal tedaviyle hastalıkta önemli düzelmenin görüldüğü bildirilmiştir. Bu birliktelik birçok kontrolsüz çalışmada tonsillektomi sonrası iyileşme olarak sunulmuş, ya da kısa dönem antibiyotik tedavisi

sonrası iyileşme olarak bildirilmiştir (111). Bartenjev ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada 1996 ile 1998 yılları arasında hastaneye yatırılarak takip ettikleri 195 şiddetli kronik plak psoriasisli olan hastanın %68'inde üst solunum yolunda subklinik streptokok ve/veya stafilokok enfeksiyonu tespit etmişlerdir. Bu oranın kontrol grubunda sadece %11 olduğunu bildirmişler ve üst solunum yolunda subklinik bakteriyel enfeksiyonların kronik plak psoriasisin aktifleşmesinde önemli faktör olabileceğini belirtmişlerdir (116).

Nyfors ve arkadaşları retrospektif olarak tonsillektomi geçirmiş 74 psoriasisli hastayla yaptıkları çalışmada, bu hastaların 4–5 yıllık takiplerinde hastaların 1/3'ünde hiç atak gözlenmediğini, 1/3'ünde ise gözle görülür iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (117). Hone ve arkadaşları tonsillitle şiddetlenen guttat psoriasisli ve kronik plak psoriasisli 13 hastayı incelemişlerdir. Tonsillektomi sonrası 6 guttat psoriasisli hastanın 5'inde, 7 kronik plak psoriasisli hastanın 2'sinde iyileşme görmüşlerdir (118). Rosemberg ve arkadaşları streptokokal kolonizasyonu olan 14 hastanın 9'unda tonsillektomi sonrası iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (119). Mcmillen ve arkadaşları ise rekürren streptokokal farenjitin veya tonsillitin rekürren guttat psoriasisin nedeni olabileceğini düşünmüşler ve adenotonsillektomiden 16 hafta sonra hastaların tamamen düzeldiğini belirtmişlerdir (120).

Cilt enfeksiyonu nedeni de olabilen *streptococcus pyogenes* psoriasis tetikleyebilmektedir. Bazı yayınlarda perianal streptokok enfeksiyonları sonrasında guttat psoriasis geliştiği belirtilmektedir. Boğaz enfeksiyonları sonrasında, cilt enfeksiyonlarına göre daha sık psoriasis lezyonları görüldüğü de bildirilmektedir (36).

Son epidemiyolojik çalışmalar streptokok enfeksiyonlarıyla kronik plak psoriasis arasındaki ilişkiyi desteklemekte, kronik plak psoriasisli hastalarda streptokok enfeksiyonunun daha sık görüldüğü ve hastalığı provake ettiği bildirilmektedir (111). Gudjonsson JE ve arkadaşları 2003 yılında 208 kronik plak psoriasis ve 116 kontrol grubunda yaptıkları çalışmada psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre daha sık boğaz enfeksiyonu tespit ettiklerini belirtmişlerdir. Ayrıca psoriasisli hastaların boğaz kültürlerinde kontrol grubuna göre daha fazla Lancefield sınıflamasına göre A, C and G grubunda yer alan β -hemolitik streptokok (M protein-pozitif streptokok) ürediğini bildirmişlerdir. Psoriasisli hastalarda boğaz ağrısının

başlangıcından sonraki 4 gün içinde psoriasis lezyonlarında artış tespit etmişlerdir (1). Raza ve arkadaşlarının 2007 yılında 40 kronik plak psoriasisli hasta ile yaptıkları bir çalışmada, kontrol grubunda sıfır olan streptokok boğaz taşıyıcılığını 40 psoriasisli hastanın 5'inde (%12,5) pozitif bulduklarını bildirmişlerdir (121).

Streptokok enfeksiyonları psoriasisde önemli olmasının yanı sıra daha birçok mikroorganizmanın hastalığı şiddetlendirebileceğine de inanılmaktadır. Skinner ve arkadaşları psoriasis aktivasyonunun ciltteki mikrobiyal depoziteye bağlı olduğunu belirtmişlerdir (122). Bunlar *Candida albicans* ve *Malassezia furfur* gibi mantarlar, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* ve *Proteus* türleri gibi kolon bakterileri ya da duodenal ülserle sebep olan *Helicobacter pylori* gibi enfeksiyon ya da sadece kolonizasyona sebep olan çeşitli mikroorganizmalardır. Uygun tedaviyle psoriasisli hastaların % 60'ının tedavi edilebileceğini belirtmişlerdir (119).

Buslau ve arkadaşları, Sneff ve arkadaşları ile Waldmann ve arkadaşları tarafından yapılan üç ayrı çalışmada kontrol grubunun %29 ile %54'ünün feçeslerinde *candida albicans* tespit edilirken psoriasisli hastaların %68 ile %78'inde *candida albicans*'a rastlandığını belirtmiştir (123–125). Gupta ve arkadaşları psoriasis ile birlikte pitriyazis versikolor, pitrosporum folliküliti, seboreik dermatit ve atopik dermatit gibi bazı cilt hastalıklarıyla malezya cinsine ait mayaların birlikte olabileceğini bildirmişlerdir (126). Qayoom ve Ahmad 50 psoriasis hastası ile yaptıkları çalışmada *Helicobacter pylori* sero-pozitifliğini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (127).

Streptokoksik enfeksiyon teşhisinde kullanılan spesifik antikorlar ASO, antiyaluronidaz, anti streptokinaz, anti DPNase ve anti DNase B'dir. Bunlardan ASO titresi streptokok enfeksiyonlarının teşhisinde kullanılan spesifik, her laboratuvarında çalışılabilecek, ucuz ve pratik bir testtir (128).

Biz yapmış olduğumuz çalışmada enfeksiyon varlığına dair klinik bulguları olmayan, lezyonlarında artış olduğu için polikliniğimize başvuran kronik plak tip psoriasisli hastaları ele aldık. Bu hastalarda lezyonlarında artışa neden olabilecek streptokoksik enfeksiyon varlığını spesifik, her laboratuvarında çalışılabilen, ucuz ve pratik bir test olan ASO ile araştırdık. Ayrıca bir akut faz reaktanı olan, bakteriyel enfeksiyonların varlığını ortaya koymada güvenilir bir test olan CRP'yi hem

streptokok enfeksiyonu de streptokok dışındaki enfeksiyöz ajanlarda yükselebilecek bir test olduğu için tercih ettik.

CRP doku hasarının olduğu durumlarda ilk 12–18. saatten itibaren oldukça yüksek düzeylere erişebilmektedir. Viral enfeksiyonlarda düşük akut bakteriyel enfeksiyonlarda ise CRP'nin serum düzeyi yükselmektedir (129,130).

Psoriasis hastalarında CRP düzeyi daha önce incelenmiştir. Rocha-Pereira ve arkadaşları 30'u orta şiddette, 30'u da ağır olmak üzere 60 psoriasis hastasında ve 50 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları çalışmada, kontrol grubuna göre orta şiddette psoriasis hastalarının %97'sinde, ağır psoriasis hastalarının ise % 100'ünde inflamatuvar marker olan CRP düzeyini yüksek bulmuşlardır. Özellikle aktif lezyonları olmayan psoriasis hastalarına göre aktif lezyonları olanlarda CRP düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (131).

Chodorowska ve arkadaşları 175 psoriasis hastasıyla yaptıkları çalışmada periferik kanda iki akut faz proteini olan CRP ve α 2-makroglobulin (α 2-MG) seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre aktif evre psoriasis hastalarında anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermişlerdir (2). Tüm bu çalışmaların gösterdiği gibi psoriasisde CRP yüksekliği olabilir. Ancak diğer parametrelerle birlikte spesifik edilemeyen bir antijenik uyarımının varlığını destekleyen güvenilir, spesifik bir akut faz reaktanı olması nedeniyle bu çalışma parametrelerine dahil edilmiştir.

Çalışmada kullandığımız bir diğer parametre PCT'dir. İnflamasyon sonrası PCT üretimi ve rolü tam olarak açıklanamamıştır. PCT düzeyinin CRP ile birlikte değerlendirildiği durumlarda enfeksiyon markeri olarak tek başına olduğundan daha spesifik olduğu bildirilmiştir (132). Serum CRP ve PCT düzeylerinin karşılaştırıldığı birçok araştırmada CRP'nin hem bakteriyel hem viral hem de otoimmün hastalıklarda arttığı ancak PCT'nin genellikle bakteriyel enfeksiyonlarda arttığı bu nedenle nonspesifik inflamasyonu belirlemede serum CRP düzeylerinin serum PCT düzeylerine göre daha sensitif ve spesifik olduğu, bakteriyel enfeksiyonların belirlenmesinde ise PCT seviyesindeki artışın diğer akut faz yanıtlarından CRP, IL-6 ve TNF- α 'ya göre daha duyarlı ve özgül olduğu ileri sürülmektedir (68,133). PCT özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda sensitivitesi %64,4, spesifitesi %86 olan güvenilir tanısal bir belirteç olarak kabul edilebilir (134). Guttat psoriasis etyopatogenezinde kesinleşen ancak kronik plak tip psoriasisde vaka düzeyinde

bildirimleri olan bakteriyel enfeksiyonların hastalık aktivitesini artırabileceğine dair hipotezi bakteriyel enfeksiyonların varlığında yükselen spesifik bir marker olan PCT ile araştırmayı uygun bulduk.

Neopterin ise hücrel immün sistemin aktivasyonunun nonspesifik bir markeridir. Etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olan psoriasisde de şimdiye kadar tanımlanamamış antijenlere karşı oluşan hücrel immün yanıtın rol oynadığı düşünülmektedir. Neopterin de insan monosit ve makrofajlarından psoriasis oluşumundan sorumlu olan T hücrelerinin aktivasyonu ve IFN- γ 'nın stimülasyonu ile üretilmektedir. Serum neopterin düzeylerinin psoriasisdeki yerinin araştırıldığı ve PASI değerleriyle karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Fuchs ve arkadaşları, ağır psoriasisli az sayıda hastada hem idrar hem de serumda neopterin seviyelerinin arttığını gözlemlemişlerdir. Yine aynı çalışmada hastaların düzelmesiyle neopterin düzeylerinde düşme olduğu gösterilmiştir (135–137).

De Rie ve arkadaşları tedavi almayan 9 hastanın yalnızca 1 tanesinde serum neopterin düzeylerinin yükseldiğini bildirmişlerdir (138). Harland ve arkadaşları 40 psoriatik hastada kontrol grubuna göre idrar neopterin ve neopterin/ kreatinin oranının anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdir. İdrar neopterin seviyeleri ve neopterin/kreatinin oranının tedaviyle anlamlı derecede düşüş gösterdiğini ve tedavi öncesi neopterin seviyesi ve neopterin/kreatinin oranıyla PASI skoru arasında anlamlı orantı olduğunu bildirmişlerdir (139).

Bir başka çalışmada Harland ve arkadaşları idrar neopterin düzeylerinin psoriatik hastalarda önemli derecede yüksek olduğunu göstermişler ve dithranol ve UVB veya PUVA tedavisiyle neopterin seviyesinin düştüğü tespit etmişlerdir (136). Sepp ve arkadaşları ile De Rie ve arkadaşları ise hastalar arasında yalnızca minör bir grupta idrar ve serum neopterin düzeyinin yüksek olduğunu gözlemlemişler ve 7 hastanın 6'sında PASI ve neopterin düzeylerinin siklosporin A tedavisiyle korele olarak düştüğünü belirtmişlerdir (135–138).

Sanchez-Regana ve arkadaşlarının 24 psoriasisli ve 20 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları çalışmada serum ve idrar neopterin seviyeleri ve idrar neopterin/kreatinin oranına bakmışlardır. Psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre serum neopterin seviyelerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlar ve tedavi sonrası anlamlı düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca tedavi öncesi serum neopterin

seviyeleriyle PASI arasında korelasyon tespit etmişler ve bu bulgularla serum neopterin seviyesinin psoriasis aktivitesinin göstergesi olabileceğini ve tedavinin etkinliğini ölçmede kullanılabileceğini belirtmişlerdir (140).

Çalışmamızda hastalar tarafından tariflenmeyen ve klinik olarak da tespit edilememiş olan ancak lezyonlarda artışa sebep olabilecek olası enfeksiyonu tespit etmek, böyle bir antijenik uyarımın varlığını ise hücrel immünitenin aktivasyonunu gösteren neopterin ile karşılaştırmak istedik.

Antijenik uyarım varlığı ASO, CRP ve bakteriyel enfeksiyonlarda daha çok yükselen ve psoriasis hastalarında şimdiye kadar hiç çalışılmamış olan PCT parametreleri ile ortaya konmaya çalışıldı. Neopterin ise ortaya çıkacak olan hücrel immün cevabın varlığını göstermesi nedeniyle ve daha önceki çalışmalarda hastalık aktivitesini gösterebilecek bir marker olarak belirtildiği için çalışmaya dahil edildi. Bu parametreler PASI skoru ile karşılaştırıldı.

Hasta ve kontrol grubunun neopterin ve PCT değerleri arasında tespit edilen anlamlı farklılık bize lezyon artışına neden olabilecek bakteriyel bir antijenik uyarım ve bu uyarım sonrasında hücrel immün sistemin aktive olduğunu düşündürmektedir.

ASO değerinin anlamlı olmaması bu olası antijenik uyarımdan streptokokların sorumlu olmadığını göstermektedir. CRP'nin anlamlılık değerine yakın ($p=0.058$) olarak tespit edilmiş olması ise akut faz yanıtının henüz tam olarak oluşmadığı anlamını taşımaktadır. Ancak hastaların PASI skorları ile CRP arasındaki anlamlılık ise akut faz yanıtında artışa neden olan antijenik uyarımın sonuçta lezyonlarda artışa neden olduğu şeklinde veya hasta sayısının azlığı ile açıklanabilir.

Sonuç olarak çalışmamız daha önceki çalışmalarda bildirildiği gibi neopterin düzeylerinin psoriasis hastalarında anlamlı düzeyde yüksek olduğunu desteklemektedir. Ayrıca daha önce psoriasis hastalarında hiç çalışılmamış olan PCT değerinin anlamlı yüksekliği özellikle bakteriyel antijenik uyarımın varlığını belirlemede yardımcı olabilir. Daha önceki çalışmalar streptokokal enfeksiyonlar üzerinde yoğunlaşsa da psoriasis başka bakteriyel uyarımlar sonucunda da aktifleşebilir. PCT düzeyindeki yüksekliğe rağmen ASO değerinin anlamlı düzeyde yüksek olmaması lezyonlarda artışa neden olan antijenik uyarımın streptokoklar

dışındaki başka ajanlarla olduğu düşüncesine yol açmaktadır. Ancak çalışmamızın PCT ile yapılan ilk araştırma olması nedeniyle daha geniş hasta sayısı, kültür sonuçları ve tedavilerden sonra tekrarlanacak laboratuvar incelemeleri ile yapılacak yeni kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamız dermatolojik ve histopatolojik değerlendirme ile tanısı konulan kronik plak tip psoriasisli 40 hasta ve 40 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yapıldı.
2. Hasta grubunun 25'i (%62,5) erkek, 15'i (%37,5) kadın, kontrol grubunun 23'ü (%57,5) erkek, 17'si (%42,5) kadındı. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş açısından farklılık tespit edilmedi.
3. Hasta ve kontrol gruplarında serum ASO, CRP, PCT ve neopterin düzeyleri çalışıldı ve sonuçlar PASI skoru ile değerlendirildi. Hasta grubunun ASO değerleri 50,6 IU/mL ile 609 IU/mL arasında olup ortalaması 165,23 IU/mL standart sapması 119,55 olarak tespit edildi. Kontrol grubunun ASO değerleri ise 56,6 IU/mL ile 375 IU/mL arasında olup ortalaması 133,64 IU/mL standart sapması 78,13 olarak saptandı ($p=0.86$). Hasta grubunun CRP değerleri 3,36 mg/L ile 67,80 mg/L arasında olup ortalaması 7,54 mg/L standart sapması 10,83 olarak tespit edildi. Kontrol grubunun CRP değerleri ise 3,36 mg/L ile 18,1 mg/L arasında olup ortalaması 4,12 mg/L standart sapması 2,48 olarak saptandı ($p=0.058$). Hasta grubunun neopterin değerleri 0,73 ng/ml ile 4,346 ng/ml arasında olup ortalaması 2,08 ng/ml standart sapması 0,74 olarak tespit edildi. Kontrol grubunun neopterin değerleri ise 0,66 ng/ml ile 3,10 ng/ml arasında olup ortalaması 1,58 ng/ml standart sapması 0,75 olarak saptandı ($p=0.001$). Hasta grubunun PCT değerleri 0,01 ng/ml ile 0,73 ng/ml arasında olup ortalaması 0,31 ng/ml standart sapması 0,15 olarak tespit edildi. Kontrol grubunun PCT değerleri ise 0,01 ng/ml ile 0,63 ng/ml arasında olup ortalaması 0,20 ng/ml standart sapması 0,15 olarak saptandı ($p=0.002$).
4. Hasta ve kontrol grubuna ait ASO, CRP, Neopterin ve PCT değerlerinin istatistiksel olarak incelenmesinde anlamlı farklılık neopterin ($p=0.001$) ve PCT ($p=0.002$) değerlerinde belirlendi.
5. Hasta grubunda PASI değerleri ile ASO, CRP, Neopterin ve PCT değerleri arasında bir ilişkinin olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan Pearson korelasyon testi ile PASI – Neopterin ($p=0.000$) ve PASI – CRP ($p=0.006$) arasında ciddi anlamlılık tespit edildi.
6. Hasta ve kontrol grubunun neopterin ve PCT değerleri arasında tespit edilen anlamlı farklılık bize lezyon artışına neden olabilecek bakteriyel bir antijenik uyarım ve bu uyarım sonrasında hücresel immün sistemin aktive olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak çalışmamız daha önceki çalışmalarda bildirildiği gibi neopterin düzeylerinin psoriasis hastalarında anlamlı düzeyde yüksek olduğunu desteklemektedir. Ayrıca daha önce psoriasis hastalarında hiç çalışılmamış olan PCT değerinin anlamlı yüksekliği özellikle bakteriyel antijenik uyarımın varlığını belirlemede yardımcı olabilir. Daha önceki çalışmalar streptokokal enfeksiyonlar üzerinde yoğunlaşsa da psoriasis başka bakteriyel uyarımlar sonucunda da aktifleşebilir. PCT düzeyindeki yüksekliğe rağmen ASO değerinin anlamlı düzeyde yüksek olmaması lezyonlarda artışa neden olan antijenik uyarımın streptokoklar dışındaki başka ajanlarla olduğu düşüncesine yol açmaktadır. Ancak çalışmamızın PCT ile yapılan ilk araştırma olması nedeniyle daha sonra geniş hasta sayısı, kültür sonuçları ve tedavilerden sonra tekrarlanacak laboratuvar incelemeleri ile yapılacak yeni kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Gudjonsson JE, Thorarinsson AM, Sigurgeirsson B, Kristinsson KG, Valdimarsson H. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol* 2004; 151: 244–245.
2. Chodorowska G, Wojnowska D, Juskiewicz-Borowiec M. C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 180–183.
3. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 398–404.
4. Fry L. Psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 119: 445–461.
5. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 18–23.
6. Campalani E, Barker J.N.W.N. The Clinical Genetics of Psoriasis. *Current Genomics* 2005; 6: 51–60.
7. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age at onset. *Int J Dermatol* 2002; 41: 345–348.
8. Nikoloff BJ. The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1104–1110.
9. Wuepper KD, Coulter SN, Haberman A. Psoriasis vulgaris: A genetic approach. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 2–4.
10. Nall L, Gulliver W, Charmley P, Farber EM. Search for the psoriasis susceptibility gene: The Newfoundland study. *Cutis* 1999; 64: 323–329.
11. Barker JNWN. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 321–325.
12. Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 745–751.
13. Odom RB, James WD, Berger IG. Psoriasis. Odom RB, James WD, Berger IG (editors) *Andrews' diseases of the skin: Clinical dermatology*. 9. Baskı, Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 218–235.
14. Pietrzak A, Zalewska A, Chodorowska G, ve ark. Genes and structure of selected cytokines involved in pathogenesis of psoriasis. *Folia Histochem Cytobiol* 2008; 46: 11–21.
15. Wrone-Smith T, Nickoloff BJ. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J Clin Invest* 1996; 98: 1878–1887.
16. Barker JNWN. Pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol* 1998; 25: 778–781.

17. Leung DYM, Hauk P, Strickland I, Travers JB, Norris DA. The role of superantigens in human diseases: therapeutic implications for the treatment of skin diseases. *Br J Dermatol* 1998; 139: 17–29.
18. Gudjonson JE, Johnnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenetic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 1–8.
19. Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis. *Int J Dermatol* 1999; 38: 241–251.
20. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 1–23.
21. Elder JT, Fisher GJ, Lindquist PB, ve ark. Overexpression of transforming growth factor in psoriatic epidermis. *Science* 1989; 243: 811–814.
22. Ristow HJ. Increased synergistic effect of EGF and IGF-I on DNA synthesis of cultured psoriatic keratinocytes. *Dermatology* 1997; 195: 213–219.
23. Kerkhof PCM, Gerritsen MJP, Jong EMG. Transition from symptomless to lesional psoriatic skin. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 323–329.
24. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, ve ark. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL–2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995; 1: 442–447.
25. Blumberg H, Conklin D, Xu WF, ve ark. Interleukin 20: Discovery, receptor identification, and role in epidermal function. *Cell* 2001;104: 9–19.
26. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004; 113: 664–675.
27. Walsh SRA, Shear NH. Psoriasis and the new biologic agents: interrupting a T- AP dance. *CMAJ* 2004; 170: 1933–1941.
28. Yazıcı AC, Karabulut AA. Psoriazisin Genetik Özellikleri ve Patogenezi. *Dermatose* 2003; 2: 95–102.
29. Karasek MA. Progress in our understanding of the biology of psoriasis. *Cutis* 1999; 64: 319–322.
30. Luba K.M, Stulberg D.L. Chronic Plaque Psoriasis. *Am Fam Physician* 2006; 73: 636–644.
31. Utaş S, Kartal D. Generalize Püstüler Psoriazis Ve Eritrodermiler. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006; 2: 52–59.
32. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 510–518.
33. Mease P, Goffe BS. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1–19.

34. Tuncer S. Psoriatik Artrit. Türkiye Klinikleri J İnt Med Sci 2005; 1: 32–38.
35. Neimann AL, Porter SB and Gelfand JM. The epidemiology of psoriasis. *Expert Rev. Dermatol.* 2006; 1: 63–75.
36. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. . *Clin Dermatol* 2007; 25: 606–615.
37. Tagamı H. Triggering Factors. *Clin Dermatol* 1997; 25: 677–685.
38. O’Doherty CJ, MacIntyre C. Palmoplantar pustulosis and smoking. *Br J Dermatol* 1985; 291: 861–864.
39. Brasie RA. Psoriasiste dermatopatolojik özellikler. Türkiye klinikleri J Int Med 2005; 1: 16–21.
40. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263–271.
41. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361: 1197–1204.
42. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487–98; 499–502.
43. Aydemir EH: Psoriasis ve benzeri dermatozlar. *Dermatoloji. Tüzün Y, Kotağyan A, Aydemir EH, Baransü O (editors). 2. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri* 1994; 315–332.
44. Afifi T, de Gannes G, Huang C, Zhou Y. Topical therapies for psoriasis: evidence-based review. *Can Fam Physician.* 2005; 51: 519–525.
45. Gudjonsson JE, Elder JU. Psoriasis. *Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine.* Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eitors). 7. Baskı, New York: McGraw-Hill 2008; 169–193.
46. Yamauchi PS, Rizk D, Lowe NJ. Retinoid therapy for psoriasis. *Dermatol Clin* 2004; 22: 467– 476.
47. Menter A, Griffiths CEM. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 272–284.
48. Krueger GG. Clinical response to alefacept: results of a phase 3 study of intravenous administration of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *JEADV* 2003; 17: 17–24.
49. Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, ve ark. Efalizumab Study Group. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 425– 433.
50. Gottlieb AB, Miller B, Lowe N, ve ark. Subcutaneously administered efalizumab (anti-CD11a) improves signs and symptoms of moderate to severe plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2003; 7: 198– 207.

51. Gottlieb AB, Evans R, Li S, ve ark. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 534– 542.
52. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, ve ark. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* 1999; 83: 602–607.
53. Becker KL, Nylen ES, Cohen R, Snider RH. Calcitonin: structure, molecular biology, and actions. Bilezikian J, Raisz LG, Rodan GA (editors). *Principles of Bone Biology*. San Diego, California: Academic Press 1996: 471–493.
54. Meisner M. Procalcitonin (PCT): A new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. Baskı, Georg Thieme Verlag 2000: 1–196.
55. Altındış M, Özdemir M. Bir bakteri enfeksiyon belirleyicisi: Prokalsitonin. *İnfeksiyon Dergisi* 2003; 17: 251–257.
56. Steinwald PM, Whang KT, Becker KL, ve ark. Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis. *Crit Care* 1999; 3: 11–16.
57. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 79–87.
58. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 1–9.
59. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, ve ark. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolisaccharides and sepsis related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999;134: 49–55.
60. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, ve ark. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605–1608.
61. De Werra I, Jaccard C, Corradin B, ve ark. Cytokines, nitrite/ nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock and bacterial pneumonia. *Am. Rev. Crit Care Med* 1997; 25: 607–613.
62. Çelebi G, Taştan Y. Bakteriyel enfeksiyonlar için yeni bir gösterge; Prokalsitonin. *Türk Pediatri Arşivi* 2002 37: 186–193.
63. Gerard Y, Hober D, Assicot M, ve ark. Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV–1. *J Infect* 1997; 35: 41–46.
64. Bernard L, Ferriere F, Casassus P, ve ark. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 914- 915.

65. Ruokonen E, Nousiainen T, Pulkki K, Takala J. Procalcitonin concentrations in patients with neutropenic fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 283–285.
66. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, ve ark. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 950- 957.
67. Nijsten MW, Olinga P, The TH, ve ark. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000; 28: 458- 461.
68. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, ve ark. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1250- 1256.
69. Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection* 1998; 26: 274- 276.
70. Hamerlinck FFV. Neopterin: a review. *Exp Dermatol* 1999; 8: 167–176.
71. Schoedon G, Troppmair J, Adolf G, Huber C, Niederwieser A. Interferon-gamma enhances biosynthesis of pterin in peripheral blood mononuclear cells by induction of GTPcyclohydrolase I activity. *J Interferon Res* 1986; 6: 697–703.
72. Schoedon G, Troppmair J, Fontana A, ve ark Biosynthesis and metabolism of pterins in peripheral blood mononuclear cells of mammals and mouse. *Eur J Biochem* 1987; 166: 303–309.
73. Blau N, Schoedon G, Curtius HCh. Biosynthesis and significance of neopterin in the immune system. *Eur J Cancer* 1989; 25: 603–605.
74. Nichol Ch, Smith G, Duch D. Biosynthesis and metabolism of tetrahydrobiopterin and molybdopterin. *Annu Rev Biochem* 1985; 54: 729–764.
75. Müller MM, Curtius HC, Herold M, Huber CH. Neopterin in clinical practice. *Clin Chim Acta*. 1991; 201: 1–16.
76. Millner MM, Frantal W, Thalhammer GH, ve ark. Neopterin concentrations in cerebrospinal fluid and serum as an aid in differentiating central nervous system and peripheral infections in children. *Clinical Chemistry* 1998; 44: 161- 167.
77. Vrecko K, Staedtler P, Mischak I, Maresch L, Reibnegger G. Periodontitis and concentrations of the cellular immune activation marker neopterin in saliva and urine. *Clin Chim Acta* 1997; 268: 31- 40.
78. Werner ER, Werner-Felmayer G, Fuchs D, ve ark. Biochemistry and function of pteridine synthesis in human and murine macrophages. *Pathobiology*.1991; 59: 276-279.

79. Berdowska A and Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2001; 26: 319- 329.
80. Pascual C, Karzai W, Meier-Hellmann A, ve ark. Total plasma antioxidant capacity is not always decreased in sepsis. *Critical Care Medicine* 1998; 26: 705- 709.
81. Immanuel C, Swamy R, Kannapiran M, ve ark. Neopterin as a marker for cell-mediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 175- 180.
82. Fuchs D, Hausen A, Kofler M, Kosanowski H, Reibnegger G, Wachter H. Neopterin as an index of immune response in patients with tuberculosis. *Lung* 1984; 162: 337- 346.
83. Horak E, Gassner I, Soelder B, Wachter H, Fuchs D. Neopterin levels and pulmonary tuberculosis in infants. *Lung* 1998; 176: 337- 344.
84. Hamerlinck FF, van Gool T, Faber WR, Kager PA. Serum neopterin concentrations during treatment of leishmaniasis: useful as test of cure *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 27: 31- 34.
85. Murr Ch, Bergant A, Widschwendter M, ve ark. Neopterin is an independent prognostic variable in females with breast cancer. *Clinical Chemistry* 1999; 45: 1998- 2004.
86. Pagel H, Fandrey j, Schobesberger W, Fuchs D, Jelkmann W. Effectsof neopterin and 7,8-dihydroneopterin on hypoxia-induced renal erythrpoietin production. *Eur J Cancer* 1999; 62: 341- 345.
87. Weiss G, Willeit J, Kiechl S, ve ark. Increased concentrations of neopterin in carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; 106: 263- 271.
88. Schumacher M, Halwachs G, Tatzber F, ve ark. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 703- 707.
89. Anwaar I, Gottsaeter A, Lindgaerde F, Mattiasson I. Increasing plasma neopterin and persistent plasma endothelin during follow-up after acute cerebral ischemia. *Angiology* 1999; 50: 1- 8.
90. Oda K, Arai T, Nagase M. Increased serum and urinary neopterin in nephrotic syndrome indicate cell-mediated immune dysfunction. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 611–617.
91. Godai K, Uemasu J, Kawasaki H. Clinical significance of serum and urinary neopterins in patients with chronic renal disease. *Clinical Nephrology* 1991; 36: 141- 146.
92. Radunovic N, Kuczynski E, Rebarber A, Nastic D, Lockwood CJ. Neopterin concentrations in fetal and maternal blood: a marker of cell-mediated immune activation. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 170- 173.

93. Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, ve ark. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1586–1592.
94. Visser M, Bouter M, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131- 2135.
95. Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, ve ark. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1996- 1991.
96. Kılıçturgay K: Enflamasyonun Akut Faz Cevabıyla İzlenmesi. *İmmünoloji* 2003; 226-227.
97. Hutchinson WL, Koe GW, Frochlich M, ve ark. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46: 34–38.
98. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein, in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91: 1351–1357.
99. Sacks DB. Carbohydrates. Burtis C.A, Ashwood E.R Tietz (editors). *Fundamentals of clinical chemistry*: 5. Baskı, Philadelphia: W.B. Saunders, 2001: 427- 462.
100. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N ve ark. Absence of diurnal variation of CRP concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426–430.
101. Cengiz AT. Streptococcus. Prof. Dr. Şemsettin Ustaçelebi (editors). *Temel ve Klinik mikrobiyoloji*. 1. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 349–363.
102. Kaplan EL, GerberMA. GroupA, group C, and group G beta-hemolytic streptococcal infections. Feigin RD, Cherry JD, Demler GJ, Kaplan SL (editors). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5. Baskı, New York: Saunders, 2004; 1142–1156.
103. Mascini EM, Holm SE. Streptococci and related genera. Cohen J, Powderly WG (editors). *Infectious Diseases*. 2. Baskı, New York: Mosby, 2004: 2133–2152.
104. Ertugrul E, Turgay M. Psoriasis immunopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005; 1: 13–15.
105. Ozawa M, Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3: 137–144.
106. Boyman O, Hefti HP, Conrad C, ve ark. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alpha. *J Exp Med* 2004; 199: 731–736.

107. Valdimarsson H, Baker BS, Jonsdottir I, ve ark. Psoriasis: a T-cell mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens? *Immunol Toda*. 1995; 16: 145-149.
108. Valdimarsson H, Sigmundsdottir H, Jonsdottir I. Is psoriasis induced by streptococcal superantigens and maintained by M-protein-specific T cells that cross-react keratin. *Clin Exp Immunol* 1997; 107: 21–24.
109. Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: Immunological facts and speculations. *Immunol Today* 1999; 20: 40–46.
110. Whyte HJ, Baugman RD. Acute guttate psoriasis and streptococcal infection. *Arch Dermatol* 1964; 89: 356–360.
111. Rosenberg EW, Noah PW. The Koebner phenomenon and the microbial basis of psoriasis. *JAAD* 1988; 118: 151–158.
112. Baker BS, Powles AV, Malkani AK, ve ark. Altered cell mediated immunity to group A haemolytic streptococcal antigens in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1991; 125: 38–42.
113. Rosenberg EW, Noah PW, Zanolli MD, ve ark. Use of rifampin with penicillin and erythromycin in the treatment of psoriasis *JAAD* 1986; 14: 761–764.
114. Saxena VN, Dogra J. Long-term use of penicillin for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 359–362.
115. El-Rachkidy RG, Hales JM, Freestone PP, ve ark. Increased blood levels of IgG reactive with secreted *Streptococcus pyogenes* proteins in chronic plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1337–1342.
116. Bartenjev I, Rogl Butina M, Potocnik M. Subclinical microbial infection in patients with chronic plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2000; 211: 17–18.
117. Nyfors A, Rasmussen PA, Lemholt K, Eriksen B. Improvement of recalcitrant psoriasis vulgaris after tonsillectomy. *J Laryngol Otol* 1976; 90: 789–794.
118. Hone SW, Donnelly MJ, Powell F, Blayney AW. Clearance of recalcitrant psoriasis after tonsillectomy. *Clin Otolaryngol* 1996; 21: 546–547.
119. Rosenberg EW, Skinner RB, Noah PW. Anti-infectious therapy of psoriasis. Roenigk HH, Maibach HI (editors). *Psoriasis*. 3. Baskı, New York: Marcel Dekker Inc. 1998: 373–379.
120. McMillin BD, Maddern BR, Graham WR. A role for tonsillectomy in the treatment of psoriasis? *Ear Nose Throat J* 1999; 78: 155–158.

121. Raza N, Usman M, Hameed A. Chronic plaque psoriasis: streptococcus pyogenes throat carriage rate and therapeutic response to oral antibiotics in comparison with oral methotrexate. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007; 17: 717–720.
122. Skinner RB, Rosenberg EW, Noah PW. Antimicrobial treatment of psoriasis. *Dermatol Clin* 1995; 13: 909–913.
123. Buslau M, Menzel I, Holzmann H. Fungal flora of human faeces in psoriasis and atopic dermatitis. *Mycoses* 1990; 33: 90–94.
124. Sneff H, Bothe C, Busacker J. Studies on the yeast flora in patients suffering from psoriasis capillitii or seborrheic dermatitis of the scalp. *Mycoses* 1990; 33: 29–32.
125. Waldman A, Gilhar A, Duek L, et al. Incidence of Candida in psoriasis—a study on the fungal flora of psoriatic patients. *Mycoses* 2001; 44: 77–81.
126. Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL Jr. Skin diseases associated with Malassezia species. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51: 785–798.
127. Qayoom S, Ahmad QM. Psoriasis and Helicobacter pylori. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003; 69: 133–134.
128. Ben-Dov 1, and Berry E. Acute rheumatic fever in adults over the age of 45 years: anlysis of 23 patients together with a review of the literature. *Semin. Arthritis Rheum* 1980; 10; 100.
129. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr infect Dis J* 1997; 8: 735–746.
130. Kono T, Otsuka M, Ito M, Misawa M, ve ark. Negative C-reactive protein in children with bacterial infections. *Pediatr Int* 1999; 41: 496- 499.
131. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, ve ark. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 917–928.
132. Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenaver F, Forycki ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE-II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 93- 100.
133. Gendrel D, Raymond J, Coste J, ve ark. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18: 875- 881.
134. Aikawa N, Fujishima S, Endo S, ve ark. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* 2005; 11: 152–159.
135. Fuchs D, Sepp N, Benedikter S, ve ark. Immune activation and psoriasis. *Lancet* 1991; 338: 759.
136. Sepp N, Fuchs D, Wachter H. Neopterin and psoriasis. *Lancet* 1991; 338: 1522.

137. Sepp N, Benedikter S, Kofler H, ve ark. Cyclosporin A in psoriasis: monitoring by neopterin concentrations in serum and urine. *Pteridines* 1993; 4: 149 – 152.
138. De Rie MA, Hamerlinck F, Bos JD. Neopterin, immune activation, and psoriasis. *Lancet* 1991; 338: 1208.
139. Harland CC, Whitaker RP, Barron JL, ve ark. Increased urine neopterin levels in psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 453 – 457.
140. Sanchez-Regana Matasus M, Creus L, Umbert P. Serum neopterin as an objective marker of psoriatic disease activity. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 185–187.