

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PSORİASİSTE DARBANT ULTRAVİYOLE-B VE E VİTAMİNİNİN
MUTAJENİK RİSK ÜZERİNE ETKİLERİNİN COMET TEKNİĞİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. CANAN KEVLEKÇİ
ANKARA 2008**

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. AYL A GÜLEKON

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. GİRİŞ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
3. GEREÇ VE YÖNTEM	65
4. BULGULAR	72
5. TARTIŞMA	84
6. SONUÇLAR	92
7. ÖZET	93
8. SUMMARY.....	95
9. KAYNAKLAR	97

GİRİŞ

Psoriasis, eritemli skuamlı plaklarla seyreden, kronik seyirli, hiperproliferasyonla karakterize, T hücre aracılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır (42, 55). İnflamatuvar bir hastalık olduğundan dolayı lökositlerin artışına bağlı reaktif oksijen ürünleri ve lipid peroksidasyonu artmış bulunmuştur (53, 83, 90). Psoriasisın şiddeti ile ilişkili olarak antioksidan sistemlerde defekt olduğuna dair veriler bulunmaktadır (48, 90).

Psoriasisde tedavi seçeneklerinden biri de; darbant Ultraviyol-B (UVB)'dir. 311 nm dalga boyunda ışık yayan Philips TL-01 floresan lambaları ilk olarak, 1984 yılında Van Weelden ve ark. tarafından geliştirilmiştir (15). DARBANT UVB'nin DNA hasarı oluşturduğuna dair birçok çalışma mevcuttur (30, 44, 46, 86, 107). UV radyasyonu, oksidatif stres sonucu reaktif oksijen ürünleri ve serbest radikaller oluşturarak DNA hasarına yol açıp kanser insidansını artırabilir (30, 49).

Vitamin E, vücudun majör lipid faz antioksidanı olup, diyetle alınabildiği halde insan için en çok kullanılan formu α - tokoferol formudur (79). En temel antioksidan görevi, lipid peroksidasyonunu engellemek ve serbest radikalleri temizlemektir (18, 52, 79). Vitamin E'nin UV ile oluşan deri hasarını azalttığına ve deri kanserini engellediğine dair birçok çalışma mevcuttur (14, 49, 78, 81, 98).

DNA hasarını ölçmek amaçlı değişik yöntemler olmasına karşın, yeni ve sensitif bir yöntem olan Comet tekniği ya da single cell jel elektroforez, alkali ortamda tek sarmal ya da çift sarmal kırıklarını saptamaya olanak sağlar (11).

Bu bilgilerden yola çıkarak, bu çalışmada psoriasisın sık kullanılan tedavi yöntemlerinden biri olan darbant UVB'nin ve vitamin E'nin DNA kırıkları üzerine etkilerinin saptanması amaçlanmış olup, bunun için DNA hasarını ölçmede hassas bir yöntem olan

Comet tekniği kullanılmıştır. Darbant UVB ve vitamin E'nin, psoriasisin kliniği üzerine etkinliği Psoriasis Area and Severity Index (PASI) skarlama sistemi ile değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

A-PSORİASİS

Psoriasis, keskin sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş parlak, sedef-beyaz skuamlarla karakterize, etyolojisi tam olarak bilinmeyen inflamatuvar ve hiperproliferatif bir deri hastalığıdır (4, 22). Skuamların renginden dolayı, halk arasında “Sedef hastalığı” olarak bilinmektedir (4). Son zamanlarda kronik, immün aracılı inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (41).

TARİHÇE

Psoriasis bilinen en eski deri hastalıklarından birisidir. Hipokrat (M.Ö. 416-377) ilk olarak psöriasisi tanımlamak amaçlı “psora” ve “lepra” terimlerini kullanmıştır (23). Yunanca’da “psora” terimi kaşıntılı ve skuamlı deri hastalıklarını tanımlamak için kullanılmıştır. Celsus (M.Ö. 25 - M.S. 45), günümüzün psoriasis olan antiteyi ilk kez betimleyen yazar olmuş ve bu hastalığı impetigonun ikinci bir formu saymıştır. Robert Willan (1757-1812), 1798’de “lepra greacorum” ve “psora leprosa” adlarıyla iki ayrı antite tanımlayarak lepra ile psoriasis ayırmış ve psoriasisin klasik klinik betimlemesini yaparak ilk kez özel bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur (43). Ferdinand von Hebra (1816-1880) 1841’de hastalığın tek bir antite olduğunu ayrıntılarıyla ortaya koymuş ve “psoriasis” sözcüğünü bu özel hastalığa veren ilk kişi olmuştur (13, 43).

EPİDEMİYOLOJİ

Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların %6-8’ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır (13). Irksal farklılıklar, coğrafik ve çevresel farklılıklardan dolayı dünya genelinde insidansı değişmektedir. Psoriasis insidansı Güney Amerika’da %0.97, Almanya’da

%1.3, Büyük Britanya’da %1.6, Hollanda’da %1.7 ve İsveçte %2.3 tür. Batı Afrika ve kuzey Amerika zencilerinde psoriasis nadir olarak görülür. Japonlarda ve eskimolarda hastalık insidansı yine düşüktür (23). Psoriasis prevalansı çeşitli ülkeler ve ırklar arasında %0.5-%4.6 arasında değişmektedir (43).

Farber ve ark.nın yaptığı 61 çift ikiz çalışmasında psoriasis patogenezinde genetik faktörlerin rolünü destekleyen kanıtlar elde edilmiştir. Çeşitli psoriatik popülasyonlarda HLA (Human leukocyte antigens) antijenleri çalışılmış ve HLA-30, -B13, -B17, -B27, -B39, -B57, -Bw57, -Cw2, -Cw6, -Cw7, -DR4, -DR7 yüksek oranlarda belirlenmiştir. Alaska, Kanada, Amerika yerlileri ve Amazon popülasyonunda psoriasisin hemen hiç görülmemesi HLA-B13 ve HLA-B17 tiplerinin düşük oranda bulunmasına bağlanmaktadır. Psoriasisli hastalarda belli HLA tipleri ile başlangıç yaşı ve klinik özellikler arasında ilişki olduğuda ileri sürülmüştür (43). Başlangıç yaşı ve HLA tipine göre iki alt tip tanımlanmıştır:

1. “1.Tip (*erken başlangıçlı tipi*)”: 40 yaştan önce başlar, HLA-Cw6, -B57 ve -DR7 genel popülasyondan daha sık saptanır. Ailesel kalıtım vardır. Hastalıktan sorumlu olan genler kromozom 4q6p, 16q, 17q ve 20p üzerinde yer alır.
2. “2.Tip (*geç başlangıçlı tipi*)”: 40 yaş üzerinde başlar, HLA birlikteliği zayıftır. Ailesel risk artışı yoktur. Eklem ve tırnak tutulumu daha belirgindir. En sık birliktelik HLA-Cw2 ile (13, 43).

Psoriatik artrit HLA-B27 ile, eritrodermik psoriasis HLA-B13 ve HLA-B17 ile, guttat psoriasis HLA-Cw6 ile, püstüler psoriasis HLA-B17 ve -B27 ile daha sık birliktelik gösterir (43).

Psoriasis kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür (23). Ancak Danimarka’da yapılan 3892 olguluk taramada psoriasis prevalansı erkeklerde %4.2, kadınlarda %3.3 olarak saptanmıştır (20, 43). Çeşitli çalışmalarda gösterildiği üzere birçok hastada psoriasis

lezyonları ilk olarak hayatın üçüncü dekadında oluşmaktadır. İlk bulguların erkekte görülme yaşı ortalama 29, kadında 27'dir (23). Bazı çalışmalarda ise hastalığın başlama yaşının 20-30 ile 50-60 yaşlarda artış gösterdiği saptanmıştır. Erken yaşta başlangıç, aile öyküsünün bulunması durumunda hastalığın prognozu daha kötü seyretmektedir (7).

Kundakçı ve ark.nın Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada psoriasis prevalansı %1.3 olarak saptanmıştır. Ayrıca hastalığın kadınlarda 1.5 kat daha sık ve erken başlangıçlı olduğunu öne sürmüşlerdir. Pozitif aile öyküsü ise yaklaşık %30 olarak tespit edilmiştir (43, 57).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Psoriasis lezyonları dört ana özellikten oluşur: keskin sınırlı hatta sahip olması, yüzeyinde yapışık olmayan gümüş rengi skuam varlığı, skuamın altındaki deride homojen eritem olması ve Auspitz belirtisinin bulunmasıdır. Auspitz işareti, psoriasisin eritroskuamöz lezyonlarının spesifik özelliklerindendir. Psoriatik plağın üzerindeki hiperkeratotik skuam mekanik olarak kazınır. Skuamlar kuru, beyaz lameller halinde dökülürler. Bu dökülme, düz bir yüzey üzerine damlayıp kurumuş bir mum damlasının kazınması sırasındaki beyazlaşma ve tabaka tabaka kalkmasına benzetilerek "Mum lekesi belirtisi" adını alır (4, 23). Kazıma işlemine birkaç saniye devam edilirse parlak eritematöz yüzeyinde küçük kanama odakları gözlenir. Buna da "Auspitz belirtisi" denir. Auspitz belirtisi, tanısal özelliğe sahiptir ancak inverse ya da püstüler psoriasiste oluşmaz. Psoriasis, benzer klinik durumlardan ayırtetmede yararlı olabilir (23).

Auspitz işaretine ek olarak, Koebner fenomeni yaklaşık %20 hastada saptanır. Spesifik olmayan bir travma sonrası, bu travma bölgesinde psoriasis lezyonlarının gelişmesidir (23). Koebner fenomeni pozitifliği, hastalığın aktif döneminde olduğunu ve bu dönemde her türlü uyarana hastalıkta alevlenme şeklinde yanıt vereceğini işaret etmektedir (10).

Psoriasisde skuamlı plakta kazımaya devam edilecek olursa, lezyondan yapışık, nemli, bir tabaka kaldırılabilir. Buna “Son zar fenomeni” denir. Bu, epidermisin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psoriasis için patognomonik bir bulgudur (3).

İyileşen psoriasis plaklarının çevresinde milimetrelerle ölçülebilen eritemsiz hipopigmente bir zon gelişir ve bu belirti “Woronoff halkası” olarak bilinir (4).

Mukozal lezyonlar çok nadir olup, bildirilenler de tartışmalıdır. Dil, ağız mukozası, göz ve vulvada lezyon bildirilmiştir. Pratik olarak psoriasis vulgariste mukoza lezyonu yok kabul edilebilir. Glans peniste sıkça yerleşir. Skuamsız veya çok ince skuamlı, eritemli papüller, yuvarlak plaklar görülür (4).

Psoriasis lezyonları göz ve göz çevresinde yerleştiği zaman blefarit, konjunktivit, keratit ve deri lezyonlarıyla paralel olarak kserosis ve simblefaron görülebilir (4).

Psoriasis deri tutulumu olan hastaların %50 kadarında el tırnak tutulumu, %35 kadarında ayak tırnak tutulumu görülür. Psoriatik artriti olan hastaların ise %80’inde hem ayak hem el tırnaklarının tutulduğu görülmüştür (68). Sonuçta artriti olan hastalarda tırnak değişiklikleri daha fazla görülür (23) ve el tırnakları, ayak tırnaklarından daha sık tutulmaktadır (100). Tırnak psoriasis çocuklarda ise sık (%17) görülmemektedir. Tırnak tutulum şiddeti ile deri bulgularının şiddeti arasında ilişki yoktur ancak psoriasisin süresi ile tırnak tutulum insidansı arasında ilişki vardır. El tırnak tutulumunda görülen tırnak değişiklikleri sıklık sırasına göre; yüksük tırnak, kırmızımsı-yağlı lekeler (salmon lekeleri), onikolizis, subungual hiperkeratoz, şiddetli tırnak distrofileri ve splinter hemorajiler’dir. Ayak tırnak tutulumunda genellikle subungual hiperkeratoz ve tırnak plağında diffüz sarı-kahverengi renk değişikliği birlikte bulunur. Onikolizis, şiddetli tırnak plağı yüzey bozuklukları ve splinter hemorajiler de olabilir (100).

Psoriasisli olguların %50'inde saçlı deri tutulumu vardır. Generalize, plak tip psoriasisli hastaların çoğunda yaşamlarının bir döneminde saçlı deri tutulumu görülür. Guttat psoriasiste saçlı deri tutulumu çok ender iken, eritrodermik ve püstüler psoriasiste oldukça sık rastlanır. Son yıllarda malassezia ovalisin psoriasisli saçlı deride çok miktarda görülmesi nedeni ile etyolojide rol oynadığı düşünülmektedir (12). Saçlı deri psoriasisli özellikle çocuklarda ve gençlerde başlangıç lezyonu olarak görülebilir. Lokalize olanlar genellikle başın arka tarafında yerleşirken, yaygın tipler ise saçlı deri sınırında biterler. Alın saçlı deri sınırında yerleşerek korona yapabilirler (4).

Psoriasislin klinik olarak sınıflandırılması (22)

1- Non-püstüler psoriasis

Psoriasis vulgaris (erken ve geç başlangıçlı)

Psoriatik eritrodermi

2- Püstüler psoriasis

Jeneralize püstüler psoriasis (Von Zumbusch tipi)

Anüler püstüler psoriasis

İmpetigo herpetiformis

Lokalize püstüler psoriasis - Palmoplantar püstüler psoriasis

- Akrodermatitis continua of Hallopeau

1-Non-püstüler psoriasis

Psoriasis Vulgaris

Bu klinik form en sık görülenidir. Keskin sınırlı, eritemli skuamli lezyonlar aylarca ya da yıllarca sürebilir. Predileksiyon bölgeleri, dizler, dirsekler, saçlı deri, kulak arkası ve lumbosakral bölgedir (23). Nokta büyüklüğündeki lezyonlar (1-2 mm) “psoriasis punktata”; damla şeklinde olanlar (3-10 mm) “psoriasis guttata”; madeni para büyüklüğünde olanlar (1-3 cm) “psoriasis numularis”, el ayası büyüklüğünde olanlar (3-10 cm) “plak psoriasis”; el ayasından daha büyük olanlar “placard psoriasis” adını alırlar (4). Tek ve küçük lezyonlar birleşerek harita benzeri sınır oluşturursa “psoriasis jeografika”, lezyonlar laterale doğru genişleyip birçok plağın birleşmesiyle sirsine şekiller oluşursa “psoriasis gyrata” olarak isimlendirilir. Genellikle merkezde kısmi iyileşme görülür ve yuvarlak lezyonlarla sonuçlanırsa “annular psoriasis” adını alır (23).

Psoriasis inversa’da psoriasis lezyonları, axilla, genitokrural bölge, boyun gibi deri katlantı bölgelerinde görülür. Burada skuam görülmez ve lezyonlar parlak, keskin kenarlı eritemli plak şeklinde kendini gösterir (23).

Palmo-plantar psoriasisde yerleşim genellikle simetriktir, psoriasis vulgarise oranla daha çok skuam hakimdir. Skuamların kalınlığı bazen bir keratoderma görünümü verebilir. Eritem her zaman bulunmayabildiği gibi olduğu zaman da sarımsı görünebilir (4).

Eruptif (Guttat) psoriasis: Tipik olarak bu form gövdenin üst kısmında ve proksimal ekstremitelerde 0.5-1.5 cm çapında küçük lezyonlar şeklindedir. Bu form, erken yaşta başlayan psoriasis için karakteristiktir ve sıklıkla genç erişkinlerde görülür. Streptokokal boğaz enfeksiyonu genellikle başlangıçta ya da guttat psoriasisde alevlenmesinde rol oynar

(23). Faringeal streptokok taşıyıcılığının eradikasyonu için penisilin, sefalosporin veya rifampisin kullanılabilir (73).

Psoriatik Eritrodermi

Jeneralize psoriasisli hastaların %2'inde görülebilir (68). Psoriatik eritrodermi, hastalığın yüz, el, ayak, tırnak, gövde ve ekstremiteler olmak üzere tüm vücut alanlarını tutan yaygın formudur. Psoriasisin tüm bulguları görülmesine karşın eritem en baskın özelliğidir ve skuam, psoriasis vulgaristen daha az görülür. Psoriatik eritrodermi, birdenbire başlayabileceği gibi, dereceli olarak kronik plak psoriasisten de gelişebilir. Generalize eksfoliatif fazda genellikle etkilenmemiş deri alanları bulunur (23).

Psoriatik eritrodermi irritan tedavilere (ör; antralin, Ultraviyole-B) cevap olarak Koebner fenomeni şeklinde veya yaygın püstüler psoriasisten de gelişebilir. Bu form; ateş, kırgınlık, sık relaps ve göreceli olarak yüksek mortalite oranı gibi püstüler psoriasisin tüm özelliklerini içerir. Tırnak matriksinin yıkımına bağlı olarak tırnak büyümesinde tamamen kayıp gözlenebilir (23).

2- Püstüler Psoriasis

Jeneralize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch tipi)

Püstüler psoriasisin von Zumbusch tipi; psoriasisin akut varyantı şeklinde görülür (23). Psoriasisin, yaygın eritemli zeminde jeneralize püstüller, sistemik belirtiler, ateş ve periyodik ataklarla seyreden ağır bir formudur (2, 47). Her 2 cinsi de eşit olarak etkilemekte olup, 3-72 yaşlar arasında görülmektedir. Ani olarak başlayan hastalıkta, tüm vücudu kaplayabilen eritemli parlak zeminde nonfoliküler yerleşimli 2-3 mm çaplarında steril püstüller görülür (2). Püstüler psoriasis atağı günlerce süren ateş ile karakterizedir. Püstüller gövde ve ekstremitelerde dağınık hatta el içi, ayak tabanı ve tırnak yatağını da içerir. Uzun

dönemde tırnak matriksinde püstül oluşumu ile parmak uçları atrofik olabilir. Psoriasisın diğer formlarında olduğu gibi yüz genellikle korunur. Püstül etrafındaki eritem genellikle yayılma eğilimindedir ve birleşerek eritrodermiye yol açar. Karakteristik olarak hastalık püstül ve ateş dalgalanmalarıyla seyreder (23).

Anüler Püstüler Psoriasis

Püstüler psoriasisin nadir varyantı olup anüler ya da sirsine görünümündedir. Lezyonlar; püstüler psoriasis başlangıcındaki lezyonların, dağılma ve halka oluşturmak üzere genişlemesi sonucu ya da jeneralize püstüler psoriasis sürecinde görülebilir. Temel özelliği; eritema annulare sentrifiguma benzer şekilde halka gibi eritemli alanlar üzerinde püstüllerin varlığıdır (23).

İmpetigo Herpetiformis

Gebeliğin jeneralize püstüler psoriasis olarak da isimlendirilen, sıklıkla flexural bölgelerde başlayıp gruplaşma ve simetrik yerleşim göstermeye eğilimli nadir görülen bir hastalıktır (2). Püstüler psoriasis tablosunun premenstruel olarak kötüleşmesi oldukça iyi bilinen bir özelliktir. Söz konusu erupsiyon, genellikle üçüncü trimesterde ortaya çıkmakla beraber gebeliğin ilk ayında gelişmiş olgular da bildirilmiştir. Lezyonlar, postpartum dönemde, postinflamatuvar bir hiperpigmentasyon bırakarak iyileşirler. Ancak doğumdan sonra da devam eden olgular bildirilmiştir. Hastalık, sonraki gebeliklerde de yineleme eğilimindedir (105).

Lokalize Püstüler Psoriasis

Sistemik semptomları yoktur ve palmoplantar püstüler psoriasis ve akrodermatitis continua of Hallopeau olmak üzere iki şekilde görülebilir (22, 23).

a- Palmoplantar püstüler psoriasis: Primer lezyon, palmoplantar bölgede ortaya çıkan 2-4 mm çapındaki steril püstüllerdir (2). Kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha fazla olup, genellikle yetişkin yaşlarda görülür. Simetrik yerleşen lezyonlar kaşıntılı ve hatta basınç bölgelerindekiler ağrılı olabilir (4).

b- Akrodermatitis continua of Hallopeau: Parmak uçlarından başlayıp yavaş olarak proksimale doğru yayılan, steril püstüllerle karakterize kronik seyirli bir hastalıktır (2). Erken dönemde etkilenen parmakta tırnak yatağı ve komşuluğunda küçük püstüller ve şiddetli inflamatuvar değişiklikler, kronik dönemde ise eritem ve deskuamasyonun hakim olduğu şiddetli psoriasis formudur (22).

EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

Psoriasise eşlik eden hastalıklardan bazıları şunlardır (23):

1-Artrit,

2-Crohn hastalığı,

3-Kardiovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve diyabet.

Diğer yandan atopi, atopik dermatit ve ürtiker, deri enfeksiyonları, özellikle de dermatofit enfeksiyonları psoriasis hastalarında sık değildir (23).

Psoriasise eşlik eden hastalıklar son zamanlarda kontrollü çalışmalarla tekrar gözden geçirilmiş, farklı grup sistemik hastalıklar; hipertansiyon, kalp yetmezliği, obezite, diyabet, metabolik sendrom, kronik orofarengial enfeksiyonlar belirgin olarak psoriasis hastalarında, psoriasis dışı deri hastalığı olanlara göre daha fazla görülmüştür (21, 23).

Psoriatik Artrit

Son yapılan prevalans çalışmalarında psoriasisli hastaların yaklaşık %25’inde psoriatik artrit saptanmıştır (41). Ortak klinik özellikleri dolayısıyla psoriatik artrit, ankilozan spondilit, Reiter hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalıklarının seyrinde görülen artrit HLA-B27 ile ilişkili spondiloartropatiler grubunda sınıflanır (104). Hastaların %75 kadarında cilt lezyonları, eklem tutulumundan daha önce başlar, %15 kadarında eş zamanlıdır ve %10 kadarında da eklem tutulumu cilt lezyonlarından önce başlar. Moll ve Wright tarafından tanımlanmış olan beş ayrı klinik tablo şeklinde görülür (104):

1-Asimetrik oligoartrit: Sıklığı en yüksek olan bu klinik tabloda, diz, ayak bileği gibi bir büyük eklemle birlikte birkaç interfalangial eklem tutulumu ve ayak baş parmağında veya diğer parmaklardan birinde daktilit bulunur.

2-Simetrik poliartrit: Romatoid artritte olduğu gibi el ve ayakların küçük eklemleri, el bilekleri, ayak bilekleri, dizler ve dirsekleri tutan simetrik poliartrit şeklindedir.

3-Distal interfalangial (DİF) eklem tutulumu: DİF eklemlerin inflamasyonu psoriasis için oldukça özel bir tablodur ve tırnaklarda psoriatik değişikliklerle birlikte. Tek başına DİF eklemlerin tutulumu olabileceği gibi diğer eklem tutulumları da eşlik edebilir.

4-Spinal tutulum: Psoriasisli olguların yaklaşık olarak üçte birinde asemptomatik sakroileitis gelişmektedir. Çoğunlukla asimetrik olan bu sakroileitise, klinik olarak ankilozan spondilitten ayırt edilemeyen spondilit de eşlik edebilmektedir.

5-Arthritis mutilans: Oldukça nadir görülmesine rağmen, psoriasisin en özellikli eklem tutulumudur. Klinik olarak, destrüktif eroziv artrit son dönemini temsil eden deforme, dizilimi bozulmuş eklemlerin söz konusu olduğu bir klinik tablodur. Bu tablo, destrüksiyona bağlı olarak kısalan falanksler üzerinde oluşan deri kıvrımlarının görüntüsüyle “opera dürbünü parmak” deformitesi olarak da anılır (104).

Psoriatik artrit romatoid artrit farkı; B hücre aktivitesinin olmaması, Romatoid Faktör (RF) olmaması, kemik yıkımı olmaması, sıklıkla enthesitis varlığı, HLA-B27 pozitifliği olmasıdır (21).

Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı (CH), psoriasis hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 7 kat daha fazla görülmektedir. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit ile ilgili son genom çalışmalarında, CH'nin interlökin (IL) 23R geninin bulunduğu kromozom 1p31 ile önemli bir ilişkisi olduğu bulunmuştur. Bu gen IL-23 reseptörünün alt ünitesini kodlar ve IL-23 proinflamatuvar sitokindir (21). IL-23'ün, psoriasis defans mekanizmasında etkili moleküllerden IL-17 üzerinden, düzenleyici özelliği vardır (63).

Kardiovasküler hastalıklar, Hipertansiyon ve Diyabetes Mellitus

Lindegard tarafından İsveç'te, 159.000 kişi üzerinde psoriasise eşlik eden hastalıklar araştırılmış, kadınlarda erkeklere oranla psoriasis; obezite, diyabet veya myokardiyal enfarktüs ile daha çok ilişkili bulunmuştur (21).

Son zamanlarda Mallbris ve ark., en az bir psoriasis tedavisi almış hastalarda kardiovasküler mortalite oranını araştırmışlar ve bu oran genel popülasyona oranla %50'den fazla bulunmuştur. Bu çalışmada psoriasis şiddeti kadar hastalığın başlangıç yaşının da önemli bir rol oynadığı saptanmıştır, erken başlangıçlı olgularda tedavi genç yaşta başlayacağından kardiovasküler hastalık mortalitesi yüksek olacaktır (59). Tedavi uygulama süresi ile risk koreledir (21, 59).

Son zamanlarda, Sommer ve ark., 581 plak tipi psoriasis olan hastaları 1044 psoriasis olmayan hastayla karşılaştırdıkları çalışmada diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner

kalp hastalığını yüksek oranda saptamışlardır. Erkeklerde ve kadınlarda obezite oranı kontrol grubuna oranla oldukça yüksek bulunmuştur (21).

Psoriasisli hastada; hipertansiyonun $>130/85$ mmHg olması, anormal glikoz toleransı, düşük HDL (high density lipoprotein) seviyesi, hiperkolesterolemi (erkeklerde >0.9 mmol/L, kadınlarda >1.1 mmol/L), hipertrigliseridemi (>1.7 mmol/L) varlığı, koroner kalp hastalığı için klasik risk faktörlerindendir (21). Diğer risk faktörleri ise dislipidemi, homosisteinemi, endotelial disfonksiyon ve sigara içimidir (21, 60, 84, 111). Psoriasisin aterosklerozla histolojik ve moleküler benzerliği nedeniyle; psoriasisteki inflamatuvar olayın ateroskleroz riskini arttırdığı düşünülmektedir (111).

Psoriasis tedavilerine eşlik eden durumlar

Uzun süreli psoralen-ultraviyole A (UVA) uygulanması, sıklıkla deri kanseri ile ilişkilidir (21).

Psoriasis tedavisinde kullanılan sistemik tedavilerin de kardiovasküler hastalık riskini arttırdığı düşünülmektedir. Metotreksat kullanımı hiperhomosisteinemiye neden olarak, kardiovasküler risk faktörü oluşturur (99, 111). Homosisteinemi, ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunur ve kuagülasyon sistemine de etkir. Kural ve ark.nın yaptığı bir çalışmada psoriasisli hastalarda serum total homosistein seviyesi, fibrinojen, fibronektin, çözünür hücrelerarası adezyon molekülü-1, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), total kolesterol, trigliserid artarken, doku plasminojen aktivatörü, Vitamin B12 ve folat seviyeleri düşük bulunmuştur. Hiperhomosisteinemi hemostatik dengede PAI sentezini arttırarak ve fibrinojen seviyesini arttırıp ateroskleroza yol açarak etkir (111).

Siklosporin yüksek kan basıncıyla, asitretin ve siklosporin kullanımı ise lipid anormallikleri ile ilişkilidir (54, 111).

De Gannes ve ark., TNF- α inhibitörleri ile tedavide görülen nadir yan etkilerin nedeninin deride klas 1 interferon (interferon- α) yapımının artışından kaynaklandığını düşünmektedirler (21, 28). İnterferon α (IFN- α) yapımının TNF- α tarafından düzenlendiği gösterilmiştir. Böylece TNF- α inhibisyonu, interferon- α da artışla sonlanır. İnterferon- α , derideki plasmositoid dentritik hücreler tarafından yapılır ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını sağlar. İnterferon- α 'nın uyardığı psoriatik lezyonlarda görülen en önemli sitokinler IL-12 ve IL-23'tür (21, 69).

ETYOPATOGENEZ

Psoriasis etyopatogenezi henüz tam açıklık kazanamamıştır. Oluşumunda kalıtsal bir predispozisyonun olduğu ve yaşam süresi içinde herhangi bir zamanda tetikleyici faktörlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir (23). Son zamanlarda psoriasisin temelinde T hücrelerin rol oynadığı ve immün-aracılı inflamatuvar bir hastalık olduğu kabul edilmektedir (32).

PSORİASİSTE GENETİK

Psoriasis genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Birden çok gen rol oynar ve çevresel faktörlerle etkileşimi psoriasis gelişiminde etkilidir. Genetik özellikler, hastalık şiddeti ve lokalizasyonu kişiden kişiye ya da topluma göre değişebilir (39).

Popülasyon ve ikiz çalışmalarında, psoriasisin büyük bir kalıtım komponenti içerdiği gösterilmiştir. Psoriasisli hastaların %30'unun birinci derece akrabasında da hastalık öyküsü vardır. Eğer anne-babada ve kardeşte hastalık varsa, psoriasis gelişme riski %50, eğer sadece kardeşte var ancak anne-babada yoksa, psoriasis gelişme riski %8'dir (41).

Kromozom 17q, 4q ve 6 üzerinde esas genetik lokuslar mevcuttur. HLA-Cw6, psoriasisle ilişkisi ilk gösterilen HLA fenotipidir, bu HLA-Cw6 fenotipini taşıyanların riski 10 kat artmıştır. Birçok genetik çalışmada 6p21.3 te HLA-C'nin hemen yanında yaklaşık 300-kb

PSORS1 lokusu gösterilmiştir. Bu allel psoriasisın %30-50 genetik geçişine katkıda bulunur (39). HLA-Cw6, erken başlangıçlı psoriasis için bir belirteçtir (41).

Erken başlangıçlı, guttat psoriazisin PSORS-1 ile yakından ilişkili olduğu ancak palmoplantar püstülozis ve geç başlangıçlı psoriasis vulgarisle ise ilişkisi olmadığı görülmüştür (41).

Psoriasis ile ilgili diğer kromozomlar değişik popülasyonlarda 17q24-q25 (PSORS2), 4qter (PSORS3), 1q21 (PSORS4), ve 3q21 (PSORS5)'dir (39).

TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

Psoriasis çeşitli çevresel faktörlerle özellikle enfeksiyon ve ilaçlarla tetiklenir ya da şiddetlenir (38).

1-Enfeksiyonlar :

-Bakteriler (*streptokokkus pyogenes*, *stafilokokkus aureus*): Enfeksiyonlar psoriasisın başlangıcında ve alevlenmesinde tetikleyici faktörler olarak kabul edilmiştir. Akut guttat psoriasis sıklıkla 1-2 haftalık akut streptokokkal enfeksiyonu takiben oluşur (23). Normal sağlıklı deride %5-%30 arasında olan stafilokokkus aureus kolonizasyonu, psoriatik deride %60 oranında görülür (38).

-Funguslar (*Malassezia*, *Candida albicans*): Psoriasisli hastaların oral antifungal ilaçlarla, özellikle ketakonazolle tedavisi, saçlı deri lezyonlarında belirgin düzelme ile sonuçlanmıştır. Kutanoz *Candida albicans* enfeksiyonu, psoriasis deri lezyonlarında alevlenmeyle ilişkilidir (38).

-Virüsler (*papillomavirus*, *retrovirus*, *endojen retrovirusler*): İnsan immünyetmezlik Tip 1 virüs (HIV-1) enfeksiyonu diğer bir önemli tetikleyici faktördür (23, 38).

2-İlaçlar: Psoriasis tetikleyen ilaçlar; lityum, β -blokörler, antimalaryal ajanlar, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), anjiyotensin-konverting enzim inhibitörleri, antibiyotikler (doksisisiklin, penisilin, amoksisilin ve ampisilin), α - and β -interferon, imiquimod, simetidin, gemfibrozil'dir (38).

3-Travma: Koebner fenomeni, 1872 yılında Koebner tarafından psoriasis lezyonlu bir hastada travma sonucu yeni lezyonlarının oluşması üzerine tanımlanmıştır (23, 42). Erken yaşta oluşan psoriasisde ve ciddi tedaviler gerektiren psoriasis olgularında Koebner fenomeni pozitifliği daha sıktır (23).

4-Diyet: Çoklu doymamış yağ asitleri, gluten ve alkol alımı hastalığın seyrine etkilidir (42, 113).

5-Sigara: Günde 20'den fazla sigara içiminde, şiddetli hastalık riski artmıştır (42, 36) .

6-Emosyonel stres: Hastalığın etyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (4).

7-Mevsim: Sıcak hava ve güneş ışığının yararlı olduğu ancak soğuk ve kuru havanın ters etki gösterdiği düşünülmektedir (23).

İMMÜNOPATOPATOGENEZ

Psoriasis, ciltte antijen sunan hücreler (ASH) tarafından başlatılan, kronik T-hücre stimülasyonunun olduğu "immün-aracılı" inflammatuar bir cilt hastalığıdır ve keratinositlerin T-hücre-aracılı proliferasyonu ile karakterizedir (32). Psoriasisde T hücrelerinin patogeneizde primer rol oynadığı kabul edilmektedir. T hücrelerinin rolünü destekleyen bulgular şunlardır (39):

1-Psoriasisste siklosporin, T hücre aktivitesini inhibe ederek etki eder. Psoriasisli solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda siklosporin kullanılarak hem organ reddi engellenmiş hem de kutanöz deri lezyonları düzelmiştir.

2-Psoriasisste psoralen + UVA (PUVA) tedavisi, etkilenmiş alanlarda T lenfositler ve Langerhans hücrelerini azaltır.

3-Kemik iliği transplantasyonu, psoriasis transferine ya da düzelmesine yol açabilir.

4-Diğer hastalıkların proinflatuar interferon ile tedavisi, psoriasisste alevlenmeye yol açabilir.

5-T hücre immünotoksini olan Denileukin diftitox'un kullanımıyla psoriatik plaklar silinir (39).

6-T hücre kaynaklı sitokinleri (başta TNF- α) hedefleyen ajanların terapötik etkinlikleri gösterilmiştir (77).

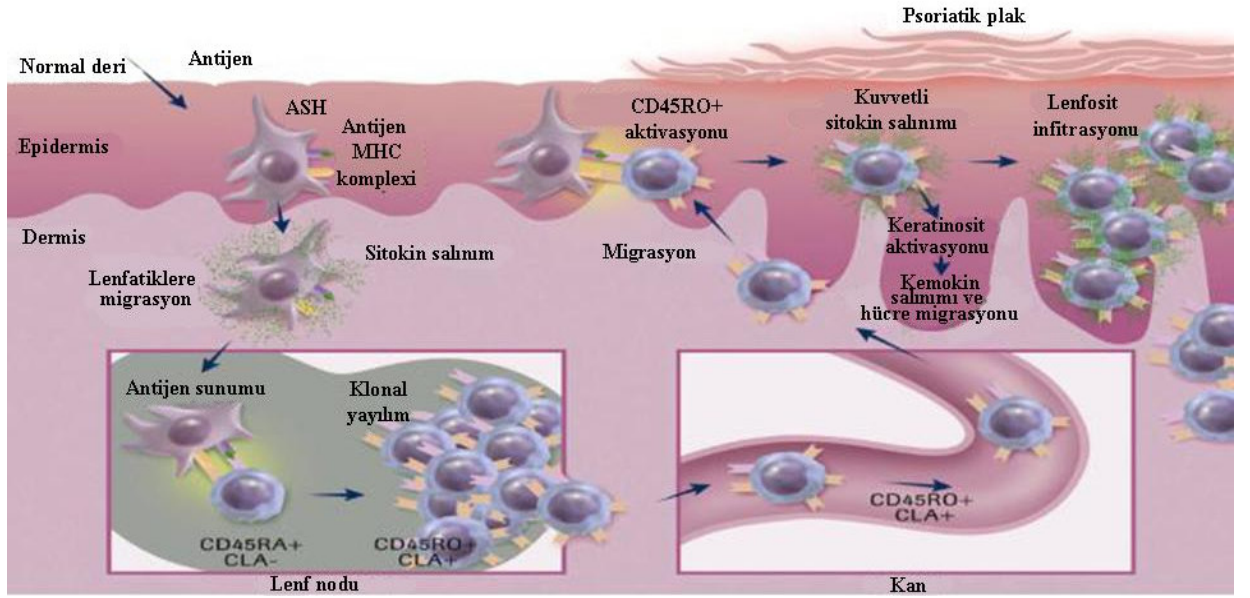
Langerhans hücreleri

Langerhans hücreleri (LH) ve dermal dentritik hücreler (DH), ciltte bulunan özelleşmiş ASH'lerdir (32). İlk değişiklik antijen ile karşılaşan epidermisteki immatüre LH'dedir. Antijen, hücre yüzeyindeki MHC-I, II (majör histokompatibilite kompleksi)'e bağlanır. Ayrıca LH'de CD80, CD86, CD40, CD83 ve interselüler adezyon molekülü (ICAM)-1, hücre yüzeyinde belirir ve matür hal alarak lenf nodlarına doğru T hücrelerini uyarmak üzere giderler (39).

T hücreleri

Normal deride T hücrelerinin çoğu damar içinde ve lenf nodlarının derinlerinde bulunurlar ve antijen (Ag) sunumu ile maturasyon için uyarılmamış "naive-saf" (CD45RA+) T hücrelerini temsil ederler. Dermis ve epidermisde nadir bulunan T-hücreleri ise daha önceki

immün aktivasyonlardan kalma rezidüel “hafıza” (CD45RO+) T hücreleridir. Bunlar T helper (CD4+) veya T sitotoksik/suppressör (CD8+) subgrupundan olabilir (32). CD4+ T hücreler dermiste, CD8+ T hücreler ise çoğunlukla epidermis veya dermoepidermal bileşkede yerleşirler. Psoriasisste, hem T helper hücreleri (CD4+), hem de T sitotoksik/supresör hücreler (CD8+) önemli rol oynar (32, 70, 82). T hücre cevabının gelişimi Şekil 1’de gösterilmiştir (82).



Şekil 1: Deride T hücre cevabının gelişmesi.

T hücre aktivasyonu çok basamaklı bir olaydır (39):

1.basamak (bağlanma): ASH’nin üzerindeki ICAM-1 ve lenfosit fonksiyon ilişkili antijen-3 (LFA-3), T hücreleri üzerindeki LFA-1 ve CD-2 ile temasa girer.

2.basamak (primer uyarı/sinyal 1): T hücre reseptörleri, antijen bağlı-major histocompatibility complex (MHC)’e bağlanır. T hücresi aktive olduğunda, IL-12 ve IL12 reseptörü (CD25) için mRNA sentezi artar. Primer sinyal her zaman antijen spesifiktir.

3.basamak (kostimulasyon/sinyal 2): T hücresi ile ASH arasında başka bağlantılar da vardır ve aksesuar ya da kostimulatör sinyallerdir. T hücresinin tam cevabı için kritik rol oynarlar. Kostimulasyonun olmaması durumunda, hücre cevapsızlığı ya da apoptozis görülür. Bu kostimulatör sinyaller, antijen spesifik değildir.

Kostimulatör bağlantılar (39):

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

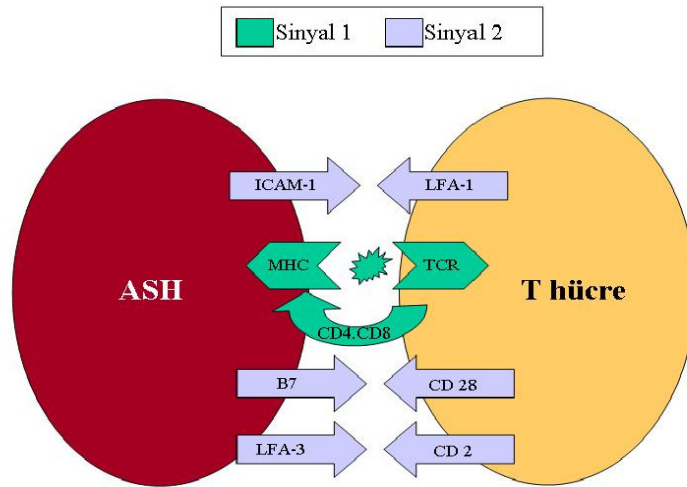
II- ASH'deki CD80 ve CD86 ile T hücresindeki kutanöz T lenfosit antijen (CTLA)-4.

Bu sinyal inhibitör sinyaldir.

III- LFA3 ile CD2

IV- CD40 ve CD40 L

Yine ASH üzerindeki kostimulatör molekül olan B7, T hücre üzerindeki CD28'e bağlanarak 2. sinyali oluşturur (19, 93) Bu sinyal sistemi Şekil 2'de gösterilmiştir (93). 2.sinyal olmadığında T hücrelerinde cevapsızlığa bağlı anergi gelişir ve antijen spesifik toleransa yol açar (19).



Şekil 2: Antijen sunan hücre ile T hücre arasındaki sinyal sistemi

T hücrelerinden salınan IL-2 ve LH'den salınan IL-12, aktive T hücrelerinin kendi reseptörlerine de bağlanır. Bu reaksiyon, interferon (INF) γ , TNF- α , IL-2 ve granülosit-makrofaj koloni stimule eden faktör (GM-CSF) gibi sitokinlerin transkripsiyonunu düzenler ve T hücrelerin diferansiyasyonu, maturasyonu ve proliferasyonundan sorumludurlar. Bu “naive-saf” T hücreler, matur T_H1 ve tip 1 sitokinleri salan tip 1 sitotoksik T hücrelerine dönüşür (32).

İnflame deride antijenin fazla olduğu bölgeye, efektör T hücrelerinin migrasyonu bir sonraki basamaktır. Matur aktif T hücreleri (CD45RO+) T hücrelerinin yüzeyinde kutanöz lenfosit-ilışkili antijeni (CLA) bulunur. CLA, adezyon molekülü olup, T hücrelerinin dermal damarlardaki endotel hücrelerde bulunan E-selektin ve P selektin'e bağlanmasını sağlar. Bu bağlanma birçok kemokinin salınımına ve T hücrelerini uyarak bu hücrelerin LFA-1 ve VLA-4 (Very Late Antigen-4) bulundurmalarına, endotel hücrelerini uyarak ICAM-1 ve VCAM (vascular cell adhesion molecule) eksprese etmelerine neden olur. Bu moleküllerin etkileşimi sonucu, aktif T hücrelerinin, postkapiller venüller yolu ile dermise göçü sağlanır. Dermiste T_H1 ve tip 1 sitotoksik T hücrelerden INF- γ , TNF- α salınır. Bunlar, keratinositlerde ICAM-1, CD40 ve MHC II proteinlerini artırır, sonuçta aktif hücrelerin toplanmasına neden olur (32, 39). Bu noktada matür ASH antijeni sunmak için artık lenf noduna göçe ihtiyaç duymaz. Bunun yerine deride ASH'lerce T hücre aktivasyonu devam ederken psoriatik plak lenf nodu gibi hareket etmeye başlar (32). Lenfositler, yüzeylerindeki LFA-1 ile keratinosit ICAM-1'ne bağlanmak üzere epidermise geçerler (55). İntraepidermal T hücreleri keratinosit hiperproliferasyonunu tetikler. TNF- α keratinositlerde tip 1 vazoaktif intestinal peptid (VIP)'i artırır. VIP, keratinosit proliferasyonunu başlatır ve proinflamatuvar sitokinler olan IL-6, IL-8 sentezini uyarır. İntraepidermal T lenfositlerden salınan bu sitokinler, direk olarak keratinositler üzerine mitojendirler ve indirek olarak da keratinosit proliferasyonunu uyarırlar.

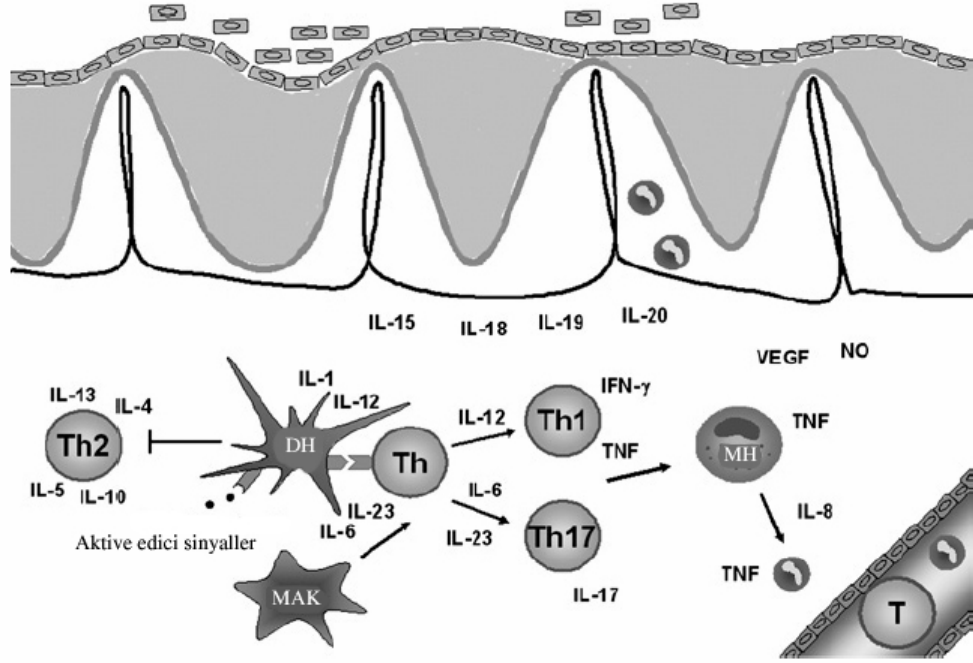
TNF- α , hücreyi apoptozisten korur (39). Apoptozisin engellenmesi keratinositin uzun yaşamasına olanak sağlar ve sonuçta hiperkeratotik epidermis ortaya çıkar (55). INF- γ da deriye enjekte edildiği zaman epidermal hiperplaziyi tetikler.

Keratinosit hiperplazisinde bir diğer mekanizma ise; T hücrelerinin epidermise geçerken hücreler arası hasar oluşturarak yara iyileşmesi fenomenini tetiklemesidir. Mitojenik sitokinler ve keratinositler üzerindeki epidermal büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve keratinosit büyüme faktörü reseptörleri yara iyileşme cevabının bir parçasıdır ve hiperplaziden sorumludurlar (55).

Diğer yandan psoriatik lezyonda keratinositlerden salınan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEFG) ve IL-8, endotel ve polimorfonükleer lökosit (PMNL)'i etkileyerek vasküler proliferasyona ve nötrofil infiltrasyonuna neden olur (39).

Son görüşlere göre, DH ve makrofaj (MAK) gibi ASH'lerin uyarılması ile Th hücreleri, inflamatuvar INF- γ üreten Th1 hücreleri ve IL-17 üreten Th17 hücrelerine diferansiye olur. Mast hücrelerinin (MH) T hücreleri ile etkileşime girmesini takiben nötrofiller deride toplanır. Çeşitli sitokinlerin salınımı ile inflamasyon, keratinosit ve endotel proliferasyonu görülür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Th1'den salınan INF- γ kadar, Th17 hücrelerinden salınan IL-17'nin de bu inflamatuvar otoimmün hastalıkla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. İn vivo, Th1; IL-12 salınımı ile, Th17 ise; IL-6 ve IL-23 salınımı ile uyarılır. Fare çalışmalarında organ spesifik otoantikor gelişiminde IL-6, IL-12, IL-17 ve IL-23 sitokinlerinin önemli bir rol oynadığı görülmüştür (Şekil 3) (40). Burdan yola çıkarak interlökin 23 reseptör geninin ve interlökin-12B genlerinin önemine dikkat çekilmiştir (41). IL-12 ve IL-23'ün bir komponenti olan P40 (IL-12/IL-23p40)' a karşı gelişen antikorların kullanımıyla hızlı düzelme görülmesi ya da fare derisine IL-23 enjeksiyonu sonrası epidermal hiperplazinin görülmesi, bu genlerin patogeneizde önemli rol oynadığını göstermektedir (40,

41). Th2 ilişkili sitokin olan IL-11'in kullanımı sonucu psoriasisde düzelme görülmesiyle, hastalığın Th1 ile ilişkili olabileceği gösterilmiş olup, psoriasis tedavisinde dengenin Th1'den Th2 hücrelerine kaymasını sağlama ya da IL-12/IL-23p40 inhibisyonu sağlama çalışmaları yapılmaktadır (40).



Şekil 3: Th1, Th17, IL-12, IL-6, IL-23, IL17 sitokinlerinin şematik görünümü

HİSTOPATOLOJİ

Lezyonun yaşı ve lokalizasyonuna göre değişiklikler gösterir. Aktif bir lezyonda karakteristik değişiklikler epidermistedir (4).

Plak tip psoriasisde esas histopatolojik özellikler şunlardır (23, 58):

1-Epidermis epidermal kitle oluşturacak şekilde 3-4 kat artmıştır. Granüler tabaka dermal papilla üzerindeki alanda neredeyse kaybolmuştur ve parakeratoz mevcuttur. Rete çıkıntıları arasında kalın granüler tabaka görülebilir ancak bu bölge üzerinde keratinizasyon

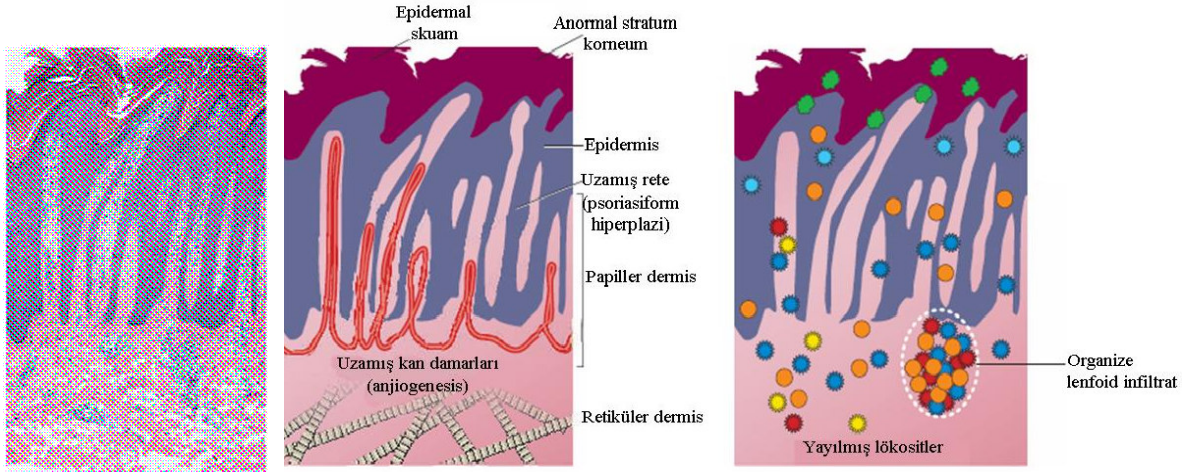
normal olabilir. Normale göre psoriatik epidermiste mitoz artmıştır, bazal tabaka üzerinde de sıklıkla mitotik figür görülür.

2-Dermiste ince, uzamış papillalar baskındır (Şekil 4) (58).

3-Kan damarları; lenfositlerden, makrofajlardan, nötrofillerden ve artmış mast hücrelerinden oluşan inflamatuvar infiltrat ile çevrilidir. Bu infiltrat papiller dermise sınırlıdır.

4-PMNL birikimi bazen dermal papillanın tepesinden epidermise kadar uzanır. PMNL, epidermiste fokal spongioza ve bazen hücre nekrozuna yol açar (23).

5-Papillaların üzerindeki spinal tabaka iyice incelmıştır. Bu bölgelerdeki hücrelerde, diğer spinal tabaka hücrelerinin aksine hücre içi ödem, spongiyoz, vakuolizasyon ve bazal hücrelerde de hidropik dejenerasyon görülebilir. Yine bu bölgede seri kesitlerde izlenebilen Kogoj'un spongiform püstülleri vardır ve bunlar da psoriasis için spesifiktir (64). Kogoj'un spongiform püstüllerindeki polimorfonükleer lökositlerin üst tabakaya geçişi, Munro mikroabselerini yapar (4).



Şekil 4: Psoriasisin histopatolojisi

Guttat psoriasis, plak tip psoriasisten şu özelliklerle ayrılır (23):

1-Epidermal hiperplazi daha az belirgindir ve rete çıkıntıları normalden genellikle daha uzundur. Dermal papilla tepelerinin üstünde spongiosis görülebilir. Granüler tabakanın fokal kaybı vardır.

2-Papillalardan epidermise doğru nötrofil birikimi olur. Bu hücreler zaman zaman bazal membranı geçerek suprapapiller bölgede subkorneal olarak birikir ve subkorneal püstülleri oluştururlar. Suprapapiller bölgede eritrositler damar dışına çıkabilir.

Eritrodermik psoriasiste ise lezyonlarda tipik olarak stratum korneum kaybolmuştur ve erken psoriatik lezyonların histolojik bulgularına ek olarak yüzeysel dermal kan damarlarında belirgin bir dilatasyon mevcuttur (68).

Mukozal lezyonlarda sıklıkla diğer deri alanlarına göre daha az epidermal hiperplazi ve skuam görülür ancak spongiosis daha baskındır. Saçlı deri lezyonlarında ise yoğun epidermal hiperplaziye bağlı belirgin plak formasyonu görülür (68).

Püstüler ve guttat psoriasiste inflamatuvar bulgular daha belirgindir (23).

LABORATUVAR BULGULARI

Psoriasiste laboratuvar anomalileri genellikle spesifik değildir. Psoriasisli hastaların %50'sinin üzerinde serum ürik asit düzeyleri yükselir ve hastalık aktivasyonu ile korelasyon gösterir. Gut artriti gelişim riski artmıştır. Artmış serum ürik asit düzeyi tedavi sonrasında genellikle düzelir (23).

Şiddetli psoriasis vulgariste, generalize püstüler psoriasiste ve eritrodermik psoriasiste negatif nitrojen dengesi saptanabilir. Özellikle de hipoalbuminemi gözlenebilir. C-reaktif protein, α 2-makroglobülin, sedimentasyon hızı hastalık aktivitesine ve vücut tutulum yüzeyine bağlı olarak artabilir (23).

AYIRICI TANI

Psoriasis tanısında, detaylı sorgulama, klinik muayene, hastalığa özgü çeşitli fenomenlere bakılması ve histopatolojik inceleme yararlanılacak yöntemlerdir (3). Ayırıcı tanıda lezyon lokalizasyonu ve lezyon morfolojisi dikkate alınmalıdır.

*Kronik plak tip psoriasis*in ayırıcı tanısında; Liken simpleks kronikus, pitriazis rubra pilaris, hipertrofik liken planus, numuler ekzema, *eruptif, guttat, punktat psoriasis*in ayırıcı tanısında; pitriazis rozea, guttat parapsoriasis, numuler dermatit, seboreik dermatit, pitriazis likenoides kronika, sifiliz II. devir papülleri, dissemine DLE, pemfigus foliaceus, subakut kutanöz lupus eritematozus, *palmoplantar psoriasis*in ayırıcı tanısında; mikozis fungoides, sifiliz II. devir papülleri, edinsel keratodermiler, Reiter hastalığı, kümülatif irritasyon dermatiti, pitriazis rubra pilaris, liken simpleks kronikus, *invers psoriasis*in ayırıcı tanısında; seboreik dermatit, kandidiazis, bakteriyel intertrigo, *saçlı deri psoriasis*i ayırıcı tanısında; seboreik dermatit, tinea kapitis süperfisiyalis, pitriazis rubra pilaris, pemfigus foliaceus, *yüze lokalize psoriasis* ayırıcı tanısında seboreik dermatit, DLE, pemfigus foliaceus, pemfigus eritematozus, *genital bölgeye lokalize psoriasis*in ayırıcı tanısında; Reiter hastalığı, liken planus, seboreik dermatit, intertrigo, tinea inguinalis, *eritrodermik psoriasis*in ayırıcı tanısında; ilaca bağlı eritrodermiler, pitriazis rozea, mikozis fungoides/Sezary sendromu, pitriazis rubra pilaris, norveç uyuzu, *lokalize palmoplantar püstüler psoriasis*in ayırıcı tanısında püstüler bakterid, id reaksiyonu, dizhidrotik egzema, tinea pedis, kontakt dermatit, el-ayak-ağız hastalığı, *akrodermatitis continua'nın* ayırıcı tanısında; bakteriyel, viral, kandida, sifilitik paronişi, Reiter hastalığı, *generalize püstüler psoriasis*in ayırıcı tanısında; püstüler ilaç erupsiyonu, subkorneal püstüler dermatoz, pemfigus foliaceus, *psoriatik artropatinin* ayırıcı tanısında ise; romatoid artrit, ankilozan spondilit, Reiter hastalığı, gut düşünülmelidir (3, 22).

TEDAVİ

Psoriasiste hiçbir tedavi kür sağlayamadığı için tedavinin ana hedefi hastalığı minimal seviyeye indirmek ve hastanın yaşam kalitesini etkilemeyecek seviyede tutmaktır (51). Tedavi seçiminde; hastalık tipi ve yaygınlığı, elde edilebilirlik, olası terapötik index, önceki tedaviler, ekonomik faktörler, hasta tercihi ve uyumu, eşlik eden durumlar dikkate alınmalıdır.

Psoriasis tedavi seçenekleri şu şekilde sınıflandırılabilir:

- 1- Topikal tedaviler
- 2- Fototerapi
- 3- Sistemik tedaviler

A-TOPİKAL TEDAVİLER

Topikal tedaviler arasında kortikosteroidler, antralin, vitamin D analogları, tazaroten, salisilik asit ve diğer keratolitikler, nemlendiriciler, topikal antimetabolitler, topikal makrolid immüsupresörler ve topikal antimikrobiyaller yer alır (51).

1-Kortikosteroidler: Psoriasis tedavisinde en sık kullanılan ajanlardır. Antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immüsupresif olarak etki ederler. Eritem ve skuamı azaltmanın yanında kaşıntı ön plandaysa özellikle tercih edilmelidirler (51). Vazokonstriksiyon geliştirme güçlerine göre zayıf, orta, güçlü ve çok güçlü olarak 4 gruba ayrılırlar. Psoriasiste genellikle güçlü ve çok güçlü olanlar tercih edilir. Optimal iyileşme genellikle 2 hafta sonra gerçekleşir. Yan etkileri sebebi ile dikkatli kullanılmalıdırlar Geniş alanlara uygulamada ve uzun süreli potent kortikosteroid uygulamalarında sistemik yan etkiler dikkate alınmalıdır (51, 109).

2-Antralin (1.8-dihydroxyanthrone; cignolin, dithranol): Okside olarak serbest radikal bileşiklerinin oluşumuna sebep olur. Antipsoriatik-antimitotik etkisinin bu radikallerin DNA sentezini inhibe etmesi ile oluştuğu düşünülmekle beraber, kesin olarak etki mekanizması bilinmemektedir. Son yıllarda inflamatuvar hücrelerin üzerine de antiinflamatuvar etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Günümüzde dakika tedavisi şeklinde uygulama tercih edilmektedir. Bu tedavide antralin konsantrasyonu %0.1-1'den başlar, 5-10 dakika uygulandıktan sonra yıkanır. Uygulama süresi lezyon geçinceye kadar haftalık aralıklarla arttırılır (23, 51). Normal deri için irritan olabileceğinden, çevredeki sağlıklı deriye bulaştırılmamalıdır. İritasyon yan etkisi sebebiyle, eritrodermik ve püstüler psoriasiste, yüz, genital bölge ve kıvrım yerlerinde kullanılmamalıdır (51).

3-Katran: Antiproliferatif ve antipruritik etkileri vardır. En sık kömür katranı kullanılır. Eskiden sık kullanılmaktayken, hoş olmayan kokusu ve leke yapma özelliklerinden dolayı günümüzde kullanımı oldukça azalmıştır. En sık görülen yan etkisi follikülitir. Şampuan formunda %5-20 konsantrasyonlarında saçlı deri psoriasisi için kullanılır. Vücudun diğer kısımlarında %0.5-%1 konsantrasyonda ham kömür katranı günde 1-2 kez uygulanarak başlanılır ve kademeli olarak konsantrasyon %5'e kadar arttırılır (51).

4-Vitamin D analogları: Kalsipotrienin %0.005 konsantrasyonluk pomadı, 1990'ların başında kalsipotriol jenerik adı altında psoriasis tedavisi için kortikosteroidlerden sonra en sık kullanılan ajanlar konumuna gelmiştir. Keratinositlerde diferansiyasyonu stimule edip, DNA sentezi ve proliferasyonu inhibe ederler. Buna ek olarak immün modülatör etkileri de vardır ve çeşitli nötrofil fonksiyonlarını baskılayıp, monosit fonksiyonlarını azalttığı tespit edilmiştir. Plak tip psoriasis dışındaki psoriasis tiplerindeki etkinlikleri tartışmalıdır. Toplam deri yüzeyinin %40'ından daha azının tutulduğu olgularda kullanılırlar. Belirgin iyileşme 6

hafta sonra ortaya çıkar. Erişkinlerde haftada 100 gramdan az, çocuklarda 45 g/hafta/m²'den az kullanıldığında kalsiyum metabolizmasında herhangi bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir. Hiperkalsemik hastalarda, renal yetmezlikte, gebelik ve laktasyon durumunda kullanılmamalıdır (51).

5-Tazaroten: %0.1 ve %0.05 konsantrasyonlarında jel ve krem formları mevcut olan topikal bir retinoidtir. Keratinosit diferansiyasyonunu arttırıp, proliferasyonu azaltır. Özellikle plak kalınlığını ve deskuamasyonu azaltırken, eritem üzerine etkisi daha azdır. Vücut yüzeyinin %10'undan daha azını tutan olgularda kullanılır. En önemli yan etkisi irritasyondur ve akşam kullanılır. Kortikosteroid kombinasyonları, etkinliği artırmanın yanında retinoidin irritasyon yan etkisini, retinoid de kortikosteroidin atrofi yan etkisini azaltır. Yüzde, kıvrım yerlerinde, hamilelik ve laktasyon döneminde kullanılmamalıdır (51).

6-Salisilik asit ve diğer keratolitikler: Genel prensip olarak diğer topikal ajanların penetre olması için kalın skuamları olan psoriasis plaklarına önce keratolitik ajanlar kullanılmalıdır. Sıklıkla %2-6 oranlarında salisilik asit yıllardır psoriasis tedavisinde keratolitik etkilerinden dolayı kullanılmaktadır. Salisilik asidin kortikosteroidlerle birleştirilmesi, kortikosteroidin penetrasyonunu, buna bağlı olarak da etkinliğini ve yan etkilerini arttırır. Yüksek konsantrasyonda irritandır. Geniş alanlara uygulanırsa salisilat toksisitesine sebep olabileceği unutulmamalıdır (51).

7-Nemlendiriciler: Psoriasisin çok hafif olduğu vakalar sadece nemlendiriciler ile tedavi edilebilir. Tedavi arası dönemlerde kullanılmaları kuruluğu engelleyerek relaps gelişmesini geciktirir. %10'luk üre erken lezyonların skuamlarını kaldırmada ve hidrasyonda faydalıdır. Nemlendiriciler stratum korneum tabakasını hidrate ederek deskuamasyonu hızlandırırlar (51).

8-Topikal antimetabolitler: En sık kullanılan topikal ajan 5-florourasil'dir. Sınırlı lezyonları olan vakalar 5-florourasil ile tedavi edilebilir ancak lezyon yerinde irritasyon oluşturabilir, bunun yanında en büyük problem absorbe edilmesidir, bu yüzden geniş alanlara sürülmemelidir. Tırnak psoriasisinde kullanılabilir (51).

9-Topikal makrolid immünsupresifler: Kalsinörini inhibe ederek T hücre aktivasyonunu ve sonrasındaki sitokin yapımlarını bloke ederler. Kortikosteroidlerin sebep olduğu atrofi gibi yan etkilere sebep olmazlar. Siklosporinin topikal formunun moleküler yapısı penetrasyona izin vermediği için psoriasis tedavisinde başarısız olmuştur. Topikal takrolimusun %0.3'lük konsantrasyonu bile plak tip psoriasisde pek başarılı olamamıştır. Pimekrolimusun da penetrasyon problemi mevcuttur (51).

10-Topikal antimikrobiyaller: Klorheksidin ve povidon iyod ile jakuzi tarzı banyoların psoriasisde faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Bunlara ek olarak ketakonazol topikal olarak özellikle sebopsoriasisde etkili bulunmuştur (51).

B- FOTOTERAPİ

Fototerapi, ultraviyole radyasyonunun (UVR) deri hastalıkları için kullanılmasıdır.

Psoriasis tedavisinde doğal güneş ışığının yararları uzun yıllardır bilinmemektedir. İlk olarak ultraviyole-B(UVB) fototerapisi 21.yüzyılın ikinci yarısında psoriasis tedavisinde ana tedavilerden biri olmuştur (15).

Psoriasisde fototerapi seçenekleri şunlardır:

1-Darband UVB

2-UVB

3-PUVA

UVB ve darbant UVB

İlk olarak, 1925 yılında UVB ile topikal katran kombinasyonu William Goeckerman tarafından uygulanmıştır (4).

Goeckerman yöntemi: UVB'nin katranlarla birlikte kullanımı olup, en uygun ve en güçlü fotoduyarlanma yapanı taş kömürü katranıdır. Vazelin içerisinde %2-5 oranlarında hazırlanarak, günde 3 kez uygulanır. İlk uygulamadan 24 saat sonra vücuttaki katran, pamuk yağı veya bir madeni yağ gibi yumuşatıcı bir madde ile temizlenir ve UVB uygulaması yapılır. Doz artırımlarıyla tedavi sürdürülür (4).

İngram yöntemi: Antralin, UVB ve katran banyolarının birlikte kullanıldığı bir tedavi yöntemidir. Klasik uygulamada %0.2-0.8 oranında antralin, çinko oksit patı içerisinde hazırlanır. Hasta önce katran banyosu içerisine alınır, ardından UVB uygulaması yapılır. Bunun ardından da hazırlanan pat lezyonlar üzerine sürülüp, talk ile üzerleri pudralanır ve kapanır. Uygulama 24 saatte bir tekrarlanır. Hızlı sonuç alınması ve sistemik etkisi olmaması olumlu yanlarıdır. Günümüzde özellikle kısa süre antralin uygulaması-UVB kombinasyonları kullanılmaktadır (4).

UVB: Dalga boyu 290-320 nm dalga boyu arasındaki UV ışınları “geniş bant UVB” olarak isimlendirilmiştir. Dalga boyu azaldıkça enerji arttığından UVB dalga boyu, güneş ışığındaki en aktif dalga boyudur ve güneş sonrası oluşan eritemin başlıca sorumlusudur. Psoriasis tedavisindeki en etkili UV ışık spektrumunun dar alanda 311 nm civarında olduğu bildirilmiştir. İlk olarak, 1984 yılında Van Weelden ve ark. tarafından 311 nm dalga boyunda ışık yayan Philips TL-01 floresan lambaları geliştirilmiştir (15).

Tedavi rejimi, uygulanan merkeze göre değişmektedir. Tedavi uygulamasının minimal eritem dozuna (MED) ve deri tipine göre iki yaygın kullanımı vardır. MED baz alındığında bireyin MED'in %70'i ile başlayıp her seansta %20'lik artışlar yapılmaktadır. Diğer bir

uygulama da MED'in %50'si ile başlanıp deri tipi 1-3 olanlarda her seansta %10-15, deri tipi 4-5 olanlarda %15-20 artma şeklindedir (15, 116). Haftalık uygulama sayısı üç ya da beştir. Darbant UVB, geniş bant UVB'ye göre tedavi etkinliği ve iyileşme süresi açısından daha iyidir (15).

Darbant UVB, topikal tedavi ajanları (kortikosteroid, vitamin D3 analogları, tazaroten, antralin, katran) ile kombine kullanılabilir (15). Darbant UVB ile sistemik tedavi kombinasyonlarında retinoidler tercih edilmektedir. Metotreksat ve siklosporin ise UV ilişkili karsinojeniteyi arttırabileceğinden önerilmemektedir (56).

UVB'nin kısa vadeli yan etkileri, eritem, kaşıntı, kserozis, seyrek olarak bül oluşumu ve rekürren herpes simpleks enfeksiyonlarında artıştır. Uzun dönemdeki yan etkileri ise, özellikle yüz derisinde fotoyaşlanma ve karsinojenik risktir. Karsinojenik risk, UVB'nin total kümülatif dozuna bağlıdır. Terapötik dozlarda UVB'nin karsinojenik riski, PUVA'ya göre daha azdır (15).

Çocuk ve gebelerde güvenle kullanılması, organ toksisitesi olması, psoralene bağlı yan etkilerinin olmaması, tedavi sonrasında göz korunması gerektirmemesi ve düşük maliyetli oluşu UVB tedavisinin avantajlarıdır (15).

Darbant UVB guttat ve plak tip psoriasiste oldukça etkilidir ancak eritrodermik ve püstüler psoriasis alevlendirebileceğinden bu tip hastalarda kullanılmamalıdır. Kalın plaklar, avuç içi, ayak tabanı yerleşimli lezyonlarda daha az etkilidir (56).

PUVA

Dalga boyu spektrumu 320-400 nm arasındaki UV ışınları UVA olarak sınıflandırılır, 340-400 nm arasındakiler UVA-1, 320-340 nm arasındakiler UVA-2 olarak adlandırılır. Potent bir fotosensitizer olan psoralen ve UVA'nın birlikte uygulandığı rejim PUVA olarak

bilinir. 1974 yılında 8-MOP (8-Metoksipsoralen)'un oral alımını takiben UVA ışığına maruz kalınmasının psoriasis tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (15).

Psoralenler, doğal olarak bulunan birçok bitkiden elde edilen trisiklik furokumarin deriveleri olup, sentetik olarak da elde edilebilirler. 8-MOP, 4,5,8-trimetoksipsoralen (TMP), 5-MOP (5-metoksipsoralen) gibi çeşitleri vardır. Pratik olarak UV olmadan verildiğinde inaktiflerdir (85).

Psoralenler, UVA etkisi ile DNA zincirleri arasında çapraz bağlanmayı engeller, nükleik asitlerle çapraz kovalent bağlar oluşturarak DNA'ya eklenirler. Dolayısıyla DNA sentezine ve hücre proliferasyonuna engel olmaktadır (15).

PUVA'nın etkilerine lenfositler keratinositlerden daha duyarlıdır ve epidermiste CD3 lenfositlerin azalması klinik cevapla paralellik gösterir (15).

Psoralen, UVA uygulamasından 1-3 saat önce 0,6-0,8 mg/kg oral olarak kullanılmaktadır. Oral psoralen alındıktan sonra UVA'nın dozunun belirlenmesi ve verilmesi deri tipine bağlıdır. Avrupa'da 5-MOP kullanımı artmıştır ve bazı merkezlerde daha az eritem yapması ve gastrointestinal sistem yan etkilerin daha az olmasından dolayı birinci seçenektir (15).

Günümüzde giderek yaygınlaşan şekilde, solüsyon, krem formları ile lokal veya banyo PUVA olarak da uygulanmaktadır. Banyo PUVA, psoralen (trimetoksipsoralen, 8-MOP, 5-MOP) ile 15-20 dakika yapılan banyo sonrası UVA uygulamasıdır. Banyo PUVA'nın etkisi, kronik plak psoriasisde PUVA'ya eşit gibi görünmektedir. İlacın deri yüzeyine eşit dağılımı, düşük plazma psoralen seviyesi, psoralenin deriden hızlı eliminasyonu, fotosensitivite periyodunun azalması nedeniyle kullanımı daha popüler hale gelmiştir. Hepatik disfonksiyonda, gastrointestinal bozukluklarda, katarakta, göz koruması için uyumu zayıf hastalarda tercih edilmelidir. Ayrıca psoralen ile ilaç etkileşimi bekleniyorsa veya ısınma

süresini daha kısa tutmak gerekiyorsa (klostrofobik hastalarda) lokal veya banyo-PUVA, PUVA'ya tercih edilebilir. Topikal PUVA; el ve ayak için 8-MOP'un krem, merhem veya losyon şeklinde topikal kullanımını takiben UVA uygulamasıdır (15).

PUVA tedavisinin en sık görülen yan etkileri bulantı ve kusmadır. Diğer yan etkiler eritem, kaşıntı ve fototoksisitedir. Uzun dönemli PUVA tedavisi sonrası PUVA lentigoları oluşabilir. 200 seanstan fazla PUVA tedavisi alan hastalarda 100 seanstan az alan hastalara göre skuamöz hücreli deri kanseri gelişme riskinin 14 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (15).

Psoralenin %95'i 8 saat içinde renal yoldan atılır. Psoralen alındıktan sonra 8-12 saat süresince güneşten korunmalıdır. Gözleri korumak için UVA-bloke eden gözlükler 24 saat süreyle kullanılmalıdır. Parlak floresan ışıktaki da aynı tip koruyucu gözlüklerin kullanılması önerilir. Psoralen lenste birikebileceğinden yıllık oftalmolojik kontroller yapılmalıdır (23). Psoralen, alımından 2-3 saat sonra deride en yüksek konsantrasyonuna ulaşır. Takip eden 8 saatte konsantrasyonu giderek azalır. PUVA tedavisi özellikle eritrodermik psoriasis, jeneralize püstüler psoriasis ve palmoplantar psoriasisde etkili olmaktadır (22).

Klimatoterapi

Tuzlu su banyosu ve güneş ışığı maruziyetinin psoriasis tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. Ölü denizde yapılan çalışmalarda yoğun konsantrasyonlarda tuzlu su (>%20) ve UVB birlikteliğinin oldukça etkili olduğu görülmüştür. Bu terapötik stratejiye "balneofototerapi" denir. Konsantre tuzlusu banyosunun olası mekanizması, inflame derideki biyolojik olarak aktif peptid enzimlerinin (lökosit elastaz gibi) uzaklaştırılmasıdır (23).

Excimer Lazer

Çok sınırlı psoriatik plakta kullanımı önerilmektedir. Spann ve ark. 308 nanometre dalga boyunda ışın yayan xenon chloride excimer lazerin ortalama 8 seansta çevre dokuya zarar vermeksizin psoriatik plaklarda tam iyileşme sağladığını bildirmişlerdir (95). Spot büyüklük 2 cm²’ den az olduğundan, geniş alanların bu tedavi seçeneği ile tedavi edilememesi dezavantajdır (15).

Fotodinamik tedavi

Psoriasis tedavisinde kullanılan bir diğer tedavi yöntemi de fotodinamik tedavidir. Hematoporfirin deriveleri gibi belirli dalga boyunda ışına hassas ve bazı dokulara afinitesi olan maddelerin intravenöz yolla verilmesini takiben ışınlama ile selektif doku tahribatı esasına dayanır. Fotoduyarlandırıcılardan en çok kullanılan delta aminolevülinik asit olup, görünür ışık ya da yeşil ışık ile aktive edilir (108).

C-SİSTEMİK TEDAVİLER

Sistemik tedavi endikasyonları şunlardır:

- psoriatik eritrodermi
- jeneralize püstüler psoriasis
- psoriatik artrit
- şiddetli psoriasis (BSA %20, PASİ 20 ↑)
- topik tedavilere yanıtızsızlık ya da uyumsuzluk
- fototerapiye uyumsuz, dirençli ya da kontrendike olan orta şiddette plak psoriasis (BSA %10-20, PASİ 10-20)
- hasta tercihi.

Psoriasis tedavisinde kullanılacak ideal terapötik ajan etkili, güvenli ve kolay uygulanabilir olmalıdır (5, 19).

I-Etkinlik:

- Tedavi edici olmalıdır.
- Psoriasis patogenezi hedeflemelidir.
- Hızlı klinik cevap sağlamalıdır.
- Hastalığı kontrol için uzun süre kullanılabilir olmalıdır.
- Monoterapi olarak etkili olmalıdır.

II-Güvenirlilik:

- Kronik tedavide güvenli olmalıdır.
- Minimal monitarizasyon gerektirmelidir.
- Farklı yaşam dönemlerinde (ör; infantil, çocukluk, yaşlılık) kullanılabilmelidir.
- İlaç-ilaç etkileşimi minimal olmalıdır.
- Kontrendikasyonları minimal olmalıdır.

III-Kolay uygulanabilirlik:

- Hasta için rahat ve kullanılabilir olmalıdır.
- Alımı kolay olmalıdır.
- Kullanım yaşam kalitesini bozmamalıdır.

Orta ve şiddetli psoriasisli olgularda, psoriatik artrit, eritrodermik ve püstüler psoriasisli olgularda sistemik ilaçlar tercih edilmelidir (5). Psoriasis tedavisinde kullanılan sistemik ajanlar şunlardır (1, 5):

1-Geleneksel tedaviler:

- Metotreksat

- Asitretin

- Siklosporin

2-İkincil ajanlar:

- Hidroksiüre

- 6-tiyoguanin

- Fumarik asit esterleri

- Sülfosalazin

- Mikofenolat mofetil

3-Biyolojik tedaviler:

- Alefasept

- Efalizumab

- Etanercept

- İnfliximab

- Adalimumab

- Anti IL-12 antikorları

1-GELENEKSEL TEDAVİLER:**Metotreksat**

Metotreksat folik asit antagonisti olup, psoriasis tedavisinde en etkili ilaçlardan biridir (5). Özellikle psoriatik artritte oldukça etkilidir. Psoriatik eritrodermi ve püstüler psoriasis gibi psoriasisın şiddetli formlarının tedavisinde de endikedir (5). Metotreksat T ve B hücrelerinin replikasyon ve fonksiyonunu ve IL-1, IFN- γ , TNF- α gibi sitokinlerin

sekresyonlarını inhibe eder. Metotreksat psoriasiste epidermal hücre bölünmesini baskılar (39). Folik asiti indirgenmiş tetrahidrofolata çeviren dihidrofolat redüktaz enzimiyle yarışır ve timidilat sentezini engelleyerek DNA sentezini inhibe eder, hücre bölünmesini S fazında durdururlar (39, 115).

Böbrekle atıldığı için böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda, teratojenik etkili olduğu için gebelerde ve immünsupresif olduğu için aktif enfeksiyonu olanlarda kontrendikedir. Nonsteroidal antiinflatuar ilaçların çoğu metotreksatın renal klirensini azaltacağı için, Metotreksat toksik düzeylere ulaşabilir. Metotreksat düzeylerini etkilemediği için psoriatik artritli olgularda ketotifen, fluorobiprofen ve peroksikam güvenle kullanılabilir. Şiddetli metotreksat toksisitesi oluşturabileceği için trimetoprim sülfometaksazolun kombine kullanımından kaçınılmalıdır. Metotreksatın kısa sürede en şiddetli yan etkisi kemik iliği toksisitesi iken, uzun süre kullanımda en yaygın yan etkisi hepatotoksisitesidir. Karaciğer hastalığında metotreksat kullanımından kaçınılmalıdır ya da gerekmedikçe kullanılmamalıdır. Kronik alkolizm metotreksat kullanımı için kontrendikasyondur. KC hastalığı olanlarda tedavi öncesi siroz açısından karaciğer biyopsisi yapılmalıdır (5). Karaciğer hastalığı olmayanlarda karaciğer fonksiyonları normale başlangıçta karaciğer biyopsisi gerekmezken, kümülatif dozu 1,5 gr olduğunda biyopsi önerilir (111). Karaciğer hastalığı hikayesi olanlarda karaciğer biyopsisi tedavi öncesi yapılır. Metotreksat tedavisi etkili ve tolere ediliyorsa tedavinin 2-4. ayında, daha sonra 1,5 gr, 3 gr, 4 gr total doza ulaşıldığında biyopsi tekrarlanır. Özellikle karaciğer hastalığı olanlarda olmak üzere, tüm hastalarda biyopsiye bir alternatif de, Tip III prokollajenin aminoterminal propeptidinin (PIIINP) üç ay ara ile ölçümüdür. Serum PIIINP değerleri düzenli ölçümlerle normal olarak saptandığında karaciğerde fibrozis riski minimaldir (5).

Metotreksatın diğer yan etkileri mukozal ülserasyon, bulantı ve makrositer anemidir. Özellikle son iki yan etki günlük oral 1-1,5 mg folik asit kullanımı ile düzeltilebilir (5).

Metotreksatın önerilen dozu, haftada 10-25 mg'dır. Oral, i.v veya i.m şekilde uygulanabilir (23).

Retinoidler

Etki mekanizması kesin belli olmamakla birlikte mitotik aktiviteyi, RNA ve protein sentezini, hücre membran stabilizasyonunu etkilediği düşünülmektedir (4). Retinoidler derideki spesifik reseptörlere etkiyerek keratinosit diferansiyasyonuna ve inflamasyona etkir. Retinoik asit, keratinositler tarafından üretilen vasküloendotelial büyüme faktörlerini (VEGF) bloke edebilir, anjiogenezis ve inflamasyonu engelleyebilir. Monoterapi olarak uygulandığında günlük 25-50 mg/gün uygulanır (9). Retinoidler püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasis monoterapisinde oldukça etkilidir. Plak ve guttat psoriasiste yavaş etkilidir. Asitretin, düşük dozlarda alındığında PUVA ve UVB ile kombine iyi tolere edilir. Yüksek dozlarda (50 mg/gün) keilitis, konjunktivit, saç kaybı, deri kuruluğu, periungal piyojenik granülom gibi yan etkiler gelişebilir (5).

Asitretin kullanan hastalarda sistemik yan etkiler ve hiperlipidemi gibi laboratuvar değişiklikleri olabilir. Özellikle trigliseridlerde olmak üzere serum lipidlerinde artış nedeniyle antilipidemiklerle birlikte kullanımı önerilir. Karaciğer enzimleri yükselebilir, bu açıdan hastalar moniterize edilmelidir (5). Asitretin, FDA'nın gebelikte X kategorisinde olup, gebelikte kontrendikedir. Tedavi sonrasında ilaç kesildikten 2 yıl sonraya kadar da gebe kalınmamalıdır (23). Yan etkilerine rağmen retinoidler psoriasis tedavisinde güvenli tedavilerden birisidir (5).

Siklosporin

Siklosporin, immunsupresif bir ilaç olup, T hücre aktivasyonunu, IL-2'yi ve psoriasisde önemli sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe eder (111). Siklosporin, siklofiline bağlanır ve siklosporin-siklofilin kompleksi oluşur. Daha sonra bu kompleks kalsinörin enzimine bağlanarak enzimi inhibe eder. Transkripsiyon faktörü olan NF-AT (nuclear factor of activated T cells) bağımlı sinyal döngüsünü bloke eder ve sonuçta IL-2 ve INF- γ gibi sitokin yapımını engeller (39).

Siklosporin psoriasisin her formunda etkili bir ilaç olmasına rağmen kısa süreli kullanımlarda daha güvenlidir (5). Şiddetli plak tip psoriasisli hastaların yaklaşık %70'inde düşük doz siklosporin rejiminin (<5 mg/kg/gün) etkili olduğu görülmüştür. Lezyonların silinmesi için uzun süreli tedavi gerekebilir. Siklosporin tedavisinde önerilen uygulama 2,5-3 mg/kg/gün dozda başlanarak klinik yanıtı göre 5 mg/kg/gün'e kadar dozun yükseltilmesidir. Klinik cevap alındıktan sonra uygun doza kadar düşülebilir (23).

Uzun süreli kullanımda en riskli yan etki nefrotoksisitedir. Hipertansiyon diğer bir yan etkidir. Nifedipin, isradipin veya amlodipin besilat gibi kalsiyum kanal blokörleri ile kolayca kontrol edilebilir. Yüksek doz siklosporin kullanan transplant alıcılarında, deri kanserleri ve lenfoproliferatif hastalıklar dahil malignensiler artmıştır (5). Tedavi sırasında kan basıncı ve serum kreatinin düzeyi izlenmelidir. Serum kreatininini normalin %30'undan fazla artarsa siklosporin dozu azaltılmalıdır. Kalıcı yüksek kreatinin değeri olan hastalarda ilaç kesilmelidir. Serum kolesterol ve trigliserit düzeylerinde artma da gözlemlenebilir. Klinik olarak, hipertrikozis, gingival hiperplazi, tremor ve yorgunluk görülebilir (23). Hipomagnezemi görülebilir ve magnezyum verilmesi ile düzeltilebilir (5).

Doğurganlık çağındaki bayanlarda teratojenik olmaması nedeniyle metotreksat ve asitretine göre avantajlıdır. Topikal tedaviler ve UVB tedavisine yanıt vermeyen şiddetli

psoriasisli hamile kadınlarda kısa süreli siklosporin tedavisi muhtemelen en güvenilir tedavi seçeneğidir (5).

2-İKİNCİL AJANLAR

Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil, organ transplantasyonu rejeksiyonunu önlemede, çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda (büllöz pemfigoid, pemfigus vulgaris, atopik dermatit ve greft versus host hastalığı gibi) etkili bir şekilde kullanılmaktadır (5).

Mikofenolat mofetil lenfositlerde inosin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek, purin sentezini engeller. Sonuçta lenfositlerde DNA ve RNA sentezi yapılamaz. Mikofenolat mofetil lenfosit proliferasyonunu, antikor üretimi ile antijenik ve mitojenik uyarıya cevapta adezyon moleküllerinin oluşumunu engeller. Ayrıca araşidonik asit metabolizmasında lökotrien B₄ ve hidroksi eikosa tetraenoik asit sentezini azaltarak etkir (39).

Bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilir. Bu yan etkileri azaltmak için doz 2 veya 4'e bölünür. 3 gr/gün dozun üzerinde lökopeni gelişme riski olduğundan psoriasis tedavisinde 2 gr/gün dozunda önerilir. Aktif enfeksiyon ve malignansili hastalarda kontrendikedir (5).

Hidroksiüre

Üçyüz yıldır psoriasis tedavisinde kullanılan bir antimetabolittir. Dirençli palmoplantar psoriasiste kullanılabilir (5).

Hidroksiüre ribonükleotid dihidrofolat redüktazı inhibe ederek mitozun S fazında DNA sentezini inhibe eder. Bu enzim normalde DNA sentezinde ribonükleotidleri

deoksiribonükleotid trifosfata çevirir. Sonuçta bu enzimin inhibisyonu ile apoptozis meydana gelir (39).

Psoriasisde, hidroksiüre epidermiste bazal hücre replikasyon kinetiğini azaltır ve psoriatik plakta anormal keratin proliferasyonunu engeller. Dermiste vasküler proliferasyonu baskılar ve derideki nötrofil sayısını azaltarak, psoriatik plakta püstül ve mikroabse oluşumunu azaltır (39).

Hidroksiüre 1-1,5 g/gün bölünmüş dozlarda verilir. En sık yan etkileri; kemik iliğinin baskılanmasıdır. Dermatolojik yan etkiler ise tırnak, deri ve mukozada pigmentasyon ya da dermatomyozit benzeri döküntülerdir (39). Hastaların %50'inde lökopeni, trombositopeni, nadiren tedavi gerektiren megaloblastik anemi gelişebilir (5).

Birinci basamak sistemik tedavi seçeneği olmamakla birlikte hiperlipidemi, minimal renal yetmezlik ve kardiovasküler hastalık durumlarında tercih edilmelidir (39).

6-Thioguanin

Thioguanin, lösemi tedavisinde kullanılan, psoriasisde de oldukça etkili olan bir pürin analogudur (5). Guanin ve adenosinin kimyasal analogudur ve hücre bölünmesinde S fazında antimetabolit olarak rol oynar. Thioguanin trifosforile olarak guaninin yerine DNA'nın yapısına girerek DNA yapısını bozar. Ayrıca pürin sentezinde yeralan hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz enzimini inhibe eder (39).

Thioguaninin en önemli yan etkisi kemik iliğinin baskılanması ve gastrointestinal sistem toksisitesidir (5).

Sülfasalazin

Sülfasalazin, ülseratif kolit tedavisinde kullanılan antiinflamatuvar bir ilaçtır. Aynı zamanda psoriatik ve romatoid artrit de kullanılır. Oligospermiye neden olabilir (39).

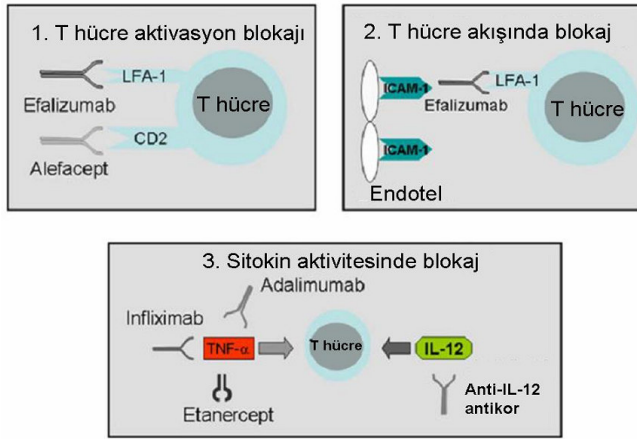
Fumarik asit esterleri

Fumarik asit esterleri, Almanya’da şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılmıştır. Esas görevi T hücre aktivitesinin inhibisyonudur. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde 8-12 haftada yanıt alınır. Gastrointestinal yakınmalar hastaların %60’ında görülür. Uzun süreli kullanımda kümülatif toksisite veya neoplazi gelişimi bildirilmemiştir (39).

3-BİYOLOJİK TEDAVİLER

Psoriasis patofizyolojisinde immünolojik mekanizmaların giderek daha iyi anlaşılması, psoriasisın oluşumundaki moleküler mekanizmaları etkileyen yeni kuşak biyolojik tedavilerin gelişmesini sağlamıştır. Biyolojik ajanlar, vücutta doğal olarak oluşan maddelerin yan etkilerini bloke eder ya da görevlerini üstlenir. Biyolojikler protein yapısında oldukları için mide asiditesinden etkilenir, o nedenle de yalnız parenteral olarak uygulanır. Psoriasisın başlaması ve varlığını sürdürmesi için aktive T hücrelerine gereksinim vardır. Psoriasisde kilit rol oynayan hücre; T hücresidir. T hücrelerinin patogeneziindeki etkisi 3 aşamada gelişmektedir. İlk aşamada T hücrelerinin psoriasis antijenini karşılayan LH’a bağlanması ile antijen-spesifik aktivasyon oluşur. Bu bağlanma T hücrelerde lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen 1 (LFA-1), LH’da da interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) adlı yüzey molekülleri ile gerçekleşir. İkinci aşamada, aktive T hücreleri lenf düğümlerinde çoğalarak dolaşım sistemine geçerler. Dolaşım sisteminden dermis ve epidermise geçebilmeleri için aktive T hücrelerinin vasküler endotel hücrelere bağlanarak immobil hale gelmesi gerekir. Bu bağlanma da T hücrelerinde LFA-1, vasküler endotel hücrelerde ise ICAM-1 aracılığıyla oluşur. Endotel ile bağlanmanın gerçekleşmesinden sonra, T hücreleri damar duvarlarından dermise ve epidermise geçebilirler. Üçüncü aşamada, T hücreleri dermis ve epidermiste psoriasis antijeni ile ikinci kez karşılaşarak reaktif olurlar. Reaktif T hücreleri sitokinler

salgılayarak keratinositlerde hiperproliferasiyona ve klinik olarak da psoriasis plaklarının oluşumuna yol açar. T hücrelerinin migrasyon ve reaktivasyonunun sürekli olması psoriasisteki kronisiteye neden olur (31, 55). Değişik biyolojik ajanlar psoriasis immünopatogenezini değişik basamaklarda etkileyerek psoriasis tedavisi eder (31). Psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar TNF antagonistleri (etanercept, infliximab, adalimumab) ve T hücre ajanları (efalizumab ile alefacept)'dır (1, 94, 97). Biyolojik ajanların etki mekanizmaları Şekil 5'te gösterilmiştir (19).



Şekil 5: Biyolojik ajanların etki mekanizmaları

Biyolojik tedavi stratejileri şunlardır (39):

- 1- Patolojik T hücre sayısını azaltmak (*Alefacept*)
- 2- T hücre aktivasyon ve migrasyonunu önlemek (*Efalizumab*)
- 3- TNF- α 'yı inhibe etmek (*Etanercept*, *Infliximab*, *Adalimumab*)

I-T hücre Ajanları

1-Alefacept (Amevive®): Alefacept, T hücre aktivasyonunu inhibe ederek etkili olan füzyon proteinidir. CD2'e bağlanır ve LFA-3/CD2 etkileşimini inhibe ederek selektif olarak bellek T hücrelerini etkiler. İntramusküler enjeksiyon ya da intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan alefacept, haftada 15 mg'lık dozlarıyla psoriasisde etkin bir tedavi seçeneğidir (1). Önerilen tedavi süresi 12 haftadır. 12 haftalık tedaviden sonra CD4+ T hücre sayısının normal sınırlarda olması koşuluyla ve en az 12 haftalık bekleme döneminden sonra ikinci 12 haftalık tedavi uygulanabilir (31).

Fırsatçı enfeksiyon ve tüberküloz reaktivasyonuna yol açmaz, immünsupresyon yapmaz. UVB, siklosporin ve metotreksatla kullanılabilir (1).

2-Efalizumab (Raptiva®): T hücre yüzeyindeki adezyon molekülü LFA-1'in bir alt zinciri olan CD11a'ya karşı insan monoklonal IgG1 antikorudur. T hücrelerinin aktivasyonunu ve deriye göçünü önler. Subkutan olarak 0,7 mg/kg tek doz uygulamadan sonra 1 mg/kg haftalık dozlarla tedaviye devam edilir. 12-24 haftalık kullanımda orta ve şiddetli psoriasisde etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir. Ancak tedavi kesildikten sonra psoriasisin alevlenmesine neden olabilir. Efalizumab tedavisinin kümülatif toksisitesi bulunmamaktadır. Efalizumab ile şiddetli enfeksiyonlar ya da tüberküloz reaktivasyonu, immünsupresyon ve malignitelerde artış bildirilmemiştir (1). Trombositopeni, en önemli yan etkilerinden biridir (9).

II-TNF- α Antagonistleri

1-Etanercept (Enbrel®): Etanercept, insan TNF tip II reseptörü ve insan IgG1-Fc proteininin birleşmesinden elde edilen füzyon proteinidir (31). Subkutan olarak düşük doz (haftada 25 mg, tek doz), orta doz (haftada 2 kez 25 mg) ya da yüksek doz (haftada 2 kez 50

mg), 12-24 hafta kullanılabilir. Psoriasis tedavisinde genellikle haftada iki, 50 mg şeklinde 12 hafta kullanıldıktan sonra haftada bir, 50 mg şeklinde idame tedavisine geçilir (1, 19). Dört yaş üstü çocuklarda da kullanılabilir (1).

Psoriatik artritte, non-steroidal antiinflatuar ilaçlar, sulfasalazin veya metotreksata yanıt vermeyen olgularda anti-TNF α grubu ajanlar önerilmektedir (104).

2-İnfliximab (Remicade®): Değişik fare bölgeleri ve insan IgG1 Fc bölgesinden oluşan, TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Psoriatik deride ve psoriatik artritli hastaların sinovial sıvılarında artmış oranda bulunan TNF- α ile birleşerek TNF- α reseptörlerinin aktivasyonunu önlemektedir (31). Psoriasis tedavisinde intravenöz infüzyonlar halinde 3-5 mg/kg dozlarda 0, 2 ve 6. haftalarda ve sonraki her 8 haftada bir uygulanır (19).

3-Adalimumab (Humira®): TNF- α 'a karşı oluşan tamamen insan IgG1 monoklonal antikorudur (9, 19). Subkutan olarak haftada 40 mg, 12 hafta kullanımı orta-şiddetli psoriasis tedavisinde etkili ve başarılı bulunmuştur (1).

TNF- α antagonistlerinin yan etkileri arasında, enfeksiyonlara yatkınlık, tbc reaktivasyonu, konjestif kalp yetmezliği, malignansiler, demyelinizan hastalıklar, enjeksiyon yeri reaksiyonları, deri erupsiyonları yer almaktadır (1).

Anti-TNF α ajan alanlarda tüberküloz riski varsa, profilaksi amacıyla izoniyazid 300 mg/gün, tedavi boyunca önerilir. Etkili bir koruma için profilaksiye anti- TNF α tedavisinden en az üç ay önce başlanmış olması gereklidir (1).

III- Anti IL-12 antikorları

IL-12 p40 altünitesine karşı oluşan antikorlar, IL-12 β 1 reseptörüne bağlanarak, IL-12 ve aynı altüniteyi paylaşan IL-23'ü deaktive ederler (19). Ustekinumab (anti IL12/23)'ın etkinlik ve güvenlik çalışmaları devam etmektedir (106).

B- COMET TEKNIĞİ (Single Cell Gel Elektroforez tekniği)

İnsan popülasyonlarında genetik hasarın kabul edilebilir seviyesini tespit etmek, genotoksinlere hassasiyeti fazla olan kişileri belirlemek, çeşitli ajanlara maruz kalan bireyleri devamlı olarak izlemek, çevreye yayılan kimyasal maddeleri etkili bir şekilde kontrol altında tutmak, bir popülasyonda genetik hasardaki artış seviyesini tespit etmek amacıyla çeşitli teknikler tek veya kombine olarak kullanılmaktadır (34).

Sitogenetik yöntemler mutajenik ve karsinojenik bileşiklere maruz kalan toplulukların biyolojik izlenmesinde geniş ölçüde kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden birisi de Comet Assay Tekniğidir.

Son yıllarda gelişen Comet Assay Tekniği, DNA sarmal kırılmalarının tespiti için hassas, hızlı ve güvenilir bir yöntemdir (33).

Comet Assay Tekniği “*Single Cell Gel Electrophoresis (SCGE)*” ya da “*Mikrojel Elektroforez Tekniği*” olarak da adlandırılmaktadır (33).

İnsan hücrelerinde DNA tek sarmal kırılmalarının tespiti ilk kez Rydberg ve Johanson tarafından gerçekleştirilmiştir. DNA'nın ayrılmasına izin veren hafif alkali şartlar altında lam üzerindeki agarozda gömülmüş olan hücreleri "lize" ederek hücreleri proteinlerinden ayırmışlardır. Daha sonra nötralize edip, akridin oranj kullanarak DNA'yı boyamışlar ve kırmızı/yeşil flöresan oranını saptamışlardır. Kırmızı flöresan tek sarmalı, yeşil flöresan ise çift sarmalı göstermektedir. Fakat bu teknik çok yaygın olarak kullanılmamıştır. Bu nedenle nötral teknik 1984'te Ostling ve Johanson tarafından modifiye edilerek "Mikrojel Elektroforez Tekniği" olarak sunulmuştur. Ostling ve Johanson agarozda süspansiyon edilen hücreleri, lam üzerine yayarak, yüksek tuz ve deterjanla lize etmişler ve ardından elektroforeze tabi tuttuktan sonra, akridin oranj gibi DNA bağlayıcı flöresan boyasıyla boyamışlardır. Eğer

DNA kırık içeriyorsa (hasarlı DNA), çekirdekten anoda doğru göç ederek kuyruklu yıldız görünümünü verir. Bu nedenle hasarlı hücrelere "*Comet*" adı verilmiştir (75).

DNA sarmal kırıklarını ölçmeye yarayan yöntemler, genellikle sarmal kırığına neden olan ajanların DNA molekülünün büyüklüğünü azaltması prensibine dayanır. DNA tek ve çift sarmal kırıkları kromatin yapısında değişikliklere neden olabilir. DNA tek sarmal kırığını ölçen tekniklerde DNA çift sarmalının açılması gerekir. Denaturasyon, çift sarmalın çözülmesi ve tek sarmal kırıklarının yanında sadece alkali ortamda açığa çıkan kırıkların tespiti için de yüksek pH'dan yararlanılabilir (33). Pek çok ajanın DNA çift sarmal kırığına göre 5-2000 kat daha fazla tek sarmal kırığı meydana getirdiği düşünülürse, nötral koşulların DNA hasarını belirlemede alkali koşullar kadar duyarlı olmayacağı açıktır (92).

Ostling ve Johanson'ın geliştirdikleri teknikte kullanılan lizing şartları nötral pH'da olduğu için, DNA baz çiftleri ayrılmadığından sadece çift DNA sarmal kırıklarının saptanması mümkün olmuştur (50). Teknik daha sonra Singh ve ark. tarafından lizing işlemi alkali koşullarda 1 saat süreyle yapılarak DNA çift sarmalının açılması için modifiye edilmiş ve sadece sarmal kırıklarının değil, alkali şartlarda saptanabilen hasarların, DNA çapraz bağlarının ve tamamlanamamış ekzisyon tamir bölgelerinin saptanmasına olanak sağlanmıştır (92, 102). Singh ve ark.'nın geliştirdikleri bu yöntem, şu anda bazı basamaklarda yapılan değişikliklerle beraber en çok kullanılan yöntemdir (50). DNA'nın negatif yüklü kırık uçları elektroforez sırasında pozitif yüklü uca, yani anoda doğru göç ederler. Bunun sonucunda da kuyruklu yıldız görünümü (Comet) meydana gelir. DNA göçü, DNA'daki kırık sayısına bağlıdır. Kuyruk uzunluğu hasara bağlı olarak artar ancak elektroforez şartlarına bağlı olarak maksimuma ulaşır. Düşük hasar seviyelerinde DNA'da göçten çok yayılma görülürken, kırık sayısının artmasıyla DNA parçaları kuyruğa doğru göç etmeye başlar (33).

Kuyruktaki floresan şiddetinin hücrenin baş tarafına göre kıyaslanmasıyla sarmal kırıklarının sayısı hakkında bilgi edinilebilir. Hasarsız hücrelerde çekirdek parlaktır ve floresan şiddeti baş tarafta yoğundur, ancak DNA'da kırıklar söz konusu olduğunda floresan çekirdekten anoda doğru yayılarak kuyrukta şiddetlenir. Comet tekniği, hasarlı hücrelerde floresanın baş taraftan kuyruğa geçişini yansıttığından DNA hasarının kantitatif olarak saptanmasında kuyruk momenti, kuyruktaki DNA yüzdesi ve kuyruk uzunluğu önemli parametrelerdir (62).

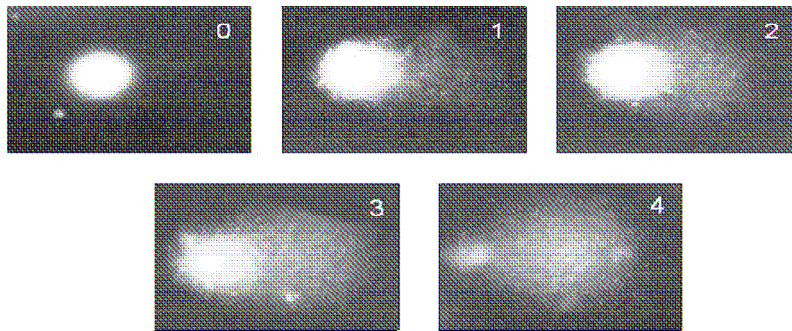
Periferal kan lenfositlerinin tüm vücudu dolaşması nedeniyle hedef organdaki biyolojik etkileri iyi bir şekilde temsil ettiği düşünülmektedir. Bu nedenle lenfositler DNA hasarı ve kromozomal aberasyonlarla genotoksik riskin belirlenmesinde yaygın kullanıma sahiptir (17).

Tekniğin uygulanmasında 2 tip jel modeli vardır. Tek tabakalı jel ve sandviç jeller. Daha yaygın olarak kullanılan, sandviç modelidir. Gömülen bu hücreler, lizing solüsyonunda bekletilir. En çok tercih edilen yöntem, 1 saat süreyle, pH > 10-12'de, deterjanda ve yüksek tuz konsantrasyonunda hücrelerin bekletilmesi şeklindedir. Elektroforezden önce lamalar alkali elektroforez solüsyonunda DNA sarmalının ayrılması için bekletilir. Bu solüsyon pH > 12 ve düşük tuz konsantrasyonunda olmalıdır. Uygulanacak olan elektroforez süresi ve voltajı hücrelerdeki DNA göçünü etkilediği için, her denemede standart seçilen biri kullanılmalıdır. Elektroforezi takiben lamaların yıkanması için en çok tris tamponu tercih edilir. En son olarak DNA bağlayıcı boyalarla floresan renk oluşturulur. Akridin oranj, ethidium bromit, propidium iodit, DAPI (4,6-diamidino-2-phenylindole) gibi DNA boyaları özellikle hasarlı hücrelerden, hasarsızları ayırmada avantajlıdır (33).

Comet tekniği ile DNA hasarının kantitatif olarak tayin edilmesinde gözle değerdendirmenin yanısıra *Comet Görüntü Analiz Programlarını* kullanmak suretiyle kuyruk uzunluğu, kuyruk momenti ve kuyruktaki DNA yüzdesi en yaygın kullanılan parametrelerdir (25). *Comet Görüntü Analiz Programları* kullanılarak kuyruktaki DNA yüzdesinin belirlenmesi veya sonuçların gözle değerdendirilmesi diğer parametrelere göre doz-yanıt ilişkisini daha iyi yansıtması sebebiyle tercih edilmektedir (65, 66, 74).

Gözle değerdendirmede hücreler hasarlı ve hasarsız olarak ayrılırlar. Hasarlı hücreler ise hasar seviyelerine göre farklı kategorilere ayrılabilir. Bazı çalışmalarda hücreler hasarsız, az hasarlı ve çok hasarlı olarak 3 sınıfa ayrılabilđi gibi Kobayashi ve ark. bu sınıflandırmayı genişleterek 5 kategoriye ayırmışlardır. Ayrıca mikroskopta okülere yerleştirilen mikron seviyesinde ölçüm yapabilen cetvelden de yararlanılabilir. Gözle değerdendirme, hızlı (5 dakikadan az bir sürede 1000 hücre sayılabilmektedir) ve bilgisayar programı gerektirmediğinden ucuz ve kolay bir yöntemdir (6, 87, 89).

Gözle skortlama, 0 (kuyruk yok)'dan 4 (nerdeyse bütün DNA kuyrukta)'e kadar 5 kategoride incelenir (Resim 1) (26). Eğer 100 Comet skorlandysa ve herbir Comet 0-4 arasında değerdendirildyse toplam skor 0-400 arasında olur (26).



Resim 1: DAPI ile boyanmış lenfositlerden alınan Comet görüntüleri. 0-4 arasında gözle skorlanmıştır.

Comet yöntemi bir çok memeli hücresinde çeşitli ajanların indüklediği DNA hasarı ve onarım bozukluğunun tayinini amaçlayan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda kullanılmaktadır. DNA kırıklarının tayini prensibine dayanan Comet yöntemi, pek çok DNA hasarının ve onarımının tayininde, biyoizleme çalışmalarında ve genetik toksikolojide yaygın kullanım alanı bulmuştur (62).

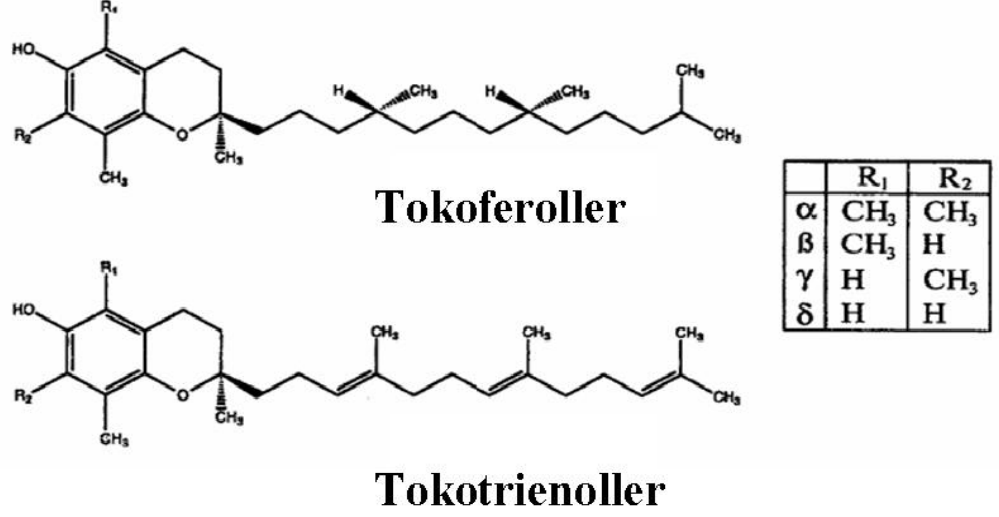
Comet tekniğinin avantajlarından dolayı genotoksisite testi olarak geniş bir kullanım alanı vardır (33, 50). Bu avantajlar şöyle sıralanabilir:

- 1) Düşük hasar seviyesini de ölçebilen duyarlı bir tekniktir (11).
- 2) Az hücre örneği gerektirdiğinden hızlı, basit ve ucuz bir yöntemdir.
- 3) Her tür ökaryotik hücreye uygulanabilir.
- 4) Kolay bir teknik olduğundan geniş popülasyonlara uygulanabilir.

C- VİTAMİN E

Vitamin E, sebzelerde, yağlarda, tohumlarda, mısırdaki, soyada, buğday ununda, margarinlerde, kabuklu yemişlerde, ette ve bazı süt ürünlerinde bulunur (52). Vitamin E vücudun temel lipid faz antioksidanıdır (79). Vitamin E, 8 moleküler formdan oluşur: 4 tokoferoller ve 4 tokotrienoller (Şekil 6) (79, 103). Molekölün hidrofobik prenil kuyruğu membran içinde yerleşir ve polar kromanol baş kısmı ise membran yüzeyiyle temas eder. Tokoferoller ve tokotrienoller prenil kuyrukları ile ayırdedilir. Tokoferoller, lineer, doymuş kuyruğa sahipken, tokotrienoller doymamış ve lineer olmayan kuyruğa sahiptir. α -, β -, γ -, δ -isomerlerinin herbirinde kromanol baş kısmı aynıdır ve hepsi antioksidan aktivite gösteren esansiyel hidroksil grupları içerir, ancak metil gruplarının sayısı ve pozisyonu değişiktir. Bu isomerlerin hepsi diyetle alınabildiği halde insan için en çok kullanılan α -tokoferoldur, çünkü

spesifik α -tokoferol transfer proteini, spesifik olarak α -tokoferolü lipoproteinlere taşır (79). Vitamin E'nin temel antioksidan görevi, lipid peroksidasyonunu engellemek ve serbest radikalleri temizlemektir (18, 52, 79).



Şekil 6: Vitamin E'nin formları.

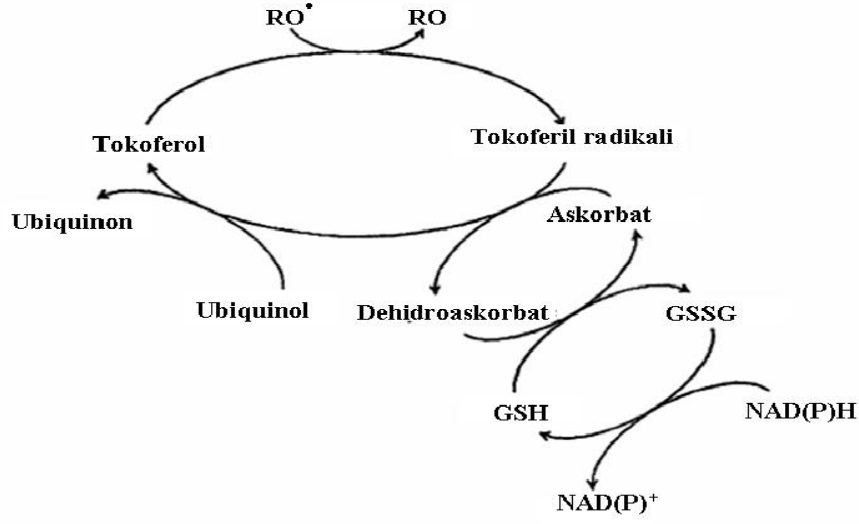
γ -tokoferol özellikle nitrojen oksit ürünlerinin temizlenmesinde etkilidir. α -tokoferol hem insanda en fazla bulunan vitamin E formu (α -tokoferol plazmada 15-40 μ M, γ -tokoferol ise plazmada 3-5 μ M) olup hem de biyolojik olarak kullanılabilen tek formdur. Vitamin C gibi vitamin E nin konsantrasyonu epidermiste (31 nmol/g), dermisten (16 nmol/g) fazladır. İnsan derisinde γ -tokoferol, 7,5-9,5 kat α -tokoferolden daha azdır (91). Vitamin E, özellikle stratum korneumda bol bulunur. Vitamin E stratum korneumun lipid yapısını korumakta önemlidir ve stratum korneum proteinlerini oksidasyondan korur (79). İnsan derisinde tokotrienollerin rolü ve önemi tam olarak bilinmemektedir. İnsan stratum korneumu suberitemal dozlarda UV ile temas ettiğinde α -tokoferol %45, γ -tokoferol %35 oranında azalır (91).

Yapılan bir çalışmada psoriasis hastalarının α - tokoferol düzeyi normal bulunmuştur (27).

Lipid sisteminde rölatif antioksidan aktivitesi $\alpha > \beta > \gamma > \delta$ şeklindedir (79). Vitamin E nin asıl fizyolojik aktivitesi α formuyla gerçekleşir ve özellikle d, α - tokoferol antioksidan özellik açısından en aktif formudur (52, 103). Tokotrienoller, tokoferollere göre daha fazla antioksidan aktiviteye sahip olabilirler (79). Farelerde vitamin E ölçümü ile ilgili yapılan çalışmalarda diğer dokulara oranla deride tokotrienolün daha fazla olduğu tespit edilmiştir (79, 91).

Hücrel bütünlük enzimler tarafından sağlanır. Bu enzimler hidrojen peroksit ve lipid peroksitlerini yikan katalaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimlerdir. Hücre dışı alanlar süperoksit anyonlarından hücre dışı süperoksit dismutaz ile korunur. Enzimatik olmayan antioksidanlar ile deriyi korumak membranda glutatyon, askorbik asit ve lipid fazdaki vitamin E ve ubiquinol-10 ile sağlanır (79).

Düşük moleküler ağırlıklı antioksidanlar, dokuda kimyasal grupların işbirliği ile çalışır (Şekil 7) (79). Böylece reaktif oksijen ürünleri (RO $\dot{U}$) oluştuğunda α - tokoferol tarafından indirgenir. Okside tokoferol, ubiquinol ya da L-askorbik asit tarafından tekrar yenilenir. Döngüde dehidroaskorbat glutatyon (GSH) tarafından indirgenir, sonuçta oluşan okside glutatyon (GSSG) ise nikotinamid adenin dinükleotid fosfat NAD(P)H havuzu tarafından indirgenir (79).



Şekil 7: Vitamin E'nin etki mekanizması

ROÜ, membran lipidlerine etki ettiğinde, peroksil radikali zincir reaksiyonlarla membranın yapısal bütünlüğünü bozabilir. Tokoferoller ve tokotrienoller peroksil radikallerini temizleyerek zincir reaksiyonlarını durdururlar. Vitamin E ayrıca singlet oksijeni de yok edebilir (79).

Vitamin E; lizozomları stabilize eder, eikazonoidlerle reaksiyona girerek prostaglandin E2 sentezini azaltır ve IL-2 yapımını arttırarak, anti inflamatuvar ve immünuyarıcı etki gösterir. Meydani ve ark., sağlıklı bireylere 800 mg/gün 30 gün dl, α -tokoferol asetat vererek immün yanıtları araştırmışlardır. Bu çalışmada hücre aracılı immünitede, artmış mitogeneze, gecikmiş tip hipersensitivite ve IL-2 oluşumunda düzelme görülmüştür. Yaşlı popülasyonda yapılan çalışmalarda yüksek doz plazma tokoferol düzeyinin enfeksiyon hastalıkları ve kanser insidansını azalttığı gösterilmiştir (52). Wright ve ark., hayvanlar üzerinde, diyetle alınan vitamin E'nin özellikle deri kanseri olmak üzere, kanserlere karşı koruyucu etkisi olduğunu göstermişlerdir (103).

Vitamin E'nin deri, karaciğer, ağız, kulak yolu ve mide karsinogenezisini engellediği, ancak meme bezleri ya da kolon karsinogenezisi üzerine engelleyici etkisi olmadığı bildirilmektedir. Vitamin C ve vitamin E in vitro şartlarda mutagenезisi ve karsinogenezisi engelleyebilir. Bu vitaminlerin tümör hücre büyümesi ve karsinojen ile indüklenen DNA hasarını engellediği düşünülmektedir. Karsinojenlere karşı bu 2 vitaminin etki mekanizmasını açıklamak için çeşitli teoriler ileri sürülmektedir. Bunlardan bazıları polisiklik hidrokarbonların metabolizmasındaki değişiklik, mutajenik aktivitenin azaltılması ve genotoksik serbest radikallerle reaksiyona girilmesinin azaltılmasıdır (18).

Vitamin E-kanser riski ilişkisini araştıran az sayıda epidemiyolojik çalışma mevcuttur (18).

Wald ve ark., göğüs kanseri olan kadınlar ile hiç kanser gelişmemiş kontrol grubu arasında serum vitamin E düzeylerini kıyaslamışlar ve düşük serum vitamin E düzeyinin anlamlı bir şekilde göğüs kanseri riskiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışmada memede displazi olan hastalarda vitamin E alımının göğüs kanseri gelişme riskini azalttığı saptanmıştır. Prasad ve ark., tokoferol esterlerinin fare nöroblastomasında, fare melanomasında ve sıçan glioma hücrelerinde büyümeyi engellediğini ve morfolojik değişikliklere yol açtığını göstermişlerdir. Karsinojenlerin ve vitaminlerin dozu, vitaminlerin karsinogenezisteki etkisini belirlemede kritik rol oynar (18).

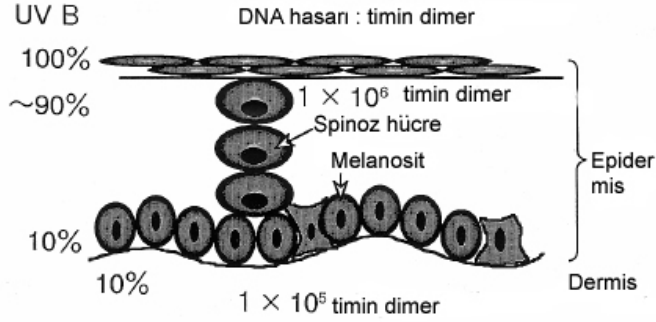
Ultraviyole ve karsinojenite

Ultraviyole ışınlarının dalga boyları Şekil 8'de gösterilmiştir (61).

	100	150	200	250	300	350	400 dalgaboyu(nm)
X	Ultraviyole ışınları						Görünür ışık
Ray	UVC		UVB		UVA		

Şekil 8: Işığın dalga boyları

UVB radyasyonunun %10'u bazal tabakaya penetre olur ve direk DNA hasarı oluşturur (Şekil 9) (45).



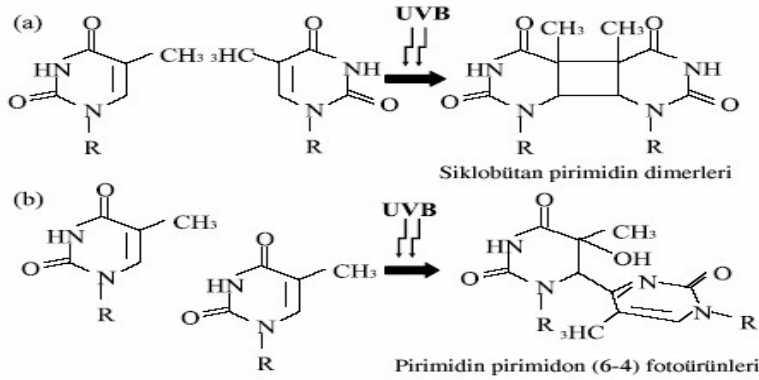
Şekil 9: UVB'nin derinin katmanlarına göre penetrasyon oranları.

Işığın tek bir fotonu singlet oksijen oluşturmak için yeterli enerjiye sahiptir. UV ışığı, trans-ürokanik asit tarafından absorbe edildiğinde singlet oksijen gelişir. Deride oluşan ürokanik asit filaggrin yıkım ürünü sonucu oluşur. Epidermisin yüzeyinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Bir kere singlet oksijen oluştuğunda, bu ROÜ, hücre membranlarına etki edebilir ve daha fazla ROÜ gelişebilir (79).

Koruyucu kontrol mekanizmasının tam olmaması durumunda, güneş ışığı veya sigara içmek gibi dış etmenlerle oksidatif hasar oluşabilir. En büyük hasar serbest radikallerle oluşur. Bu serbest radikaller, süperoksit anyon, peroksil radikalleri ve hidroksil radikalleridir. Bu moleküller kimyasal olarak reaktif ve kısa ömürlüdür. Diğer reaktif moleküller ise;

moleküler oksijen, singlet oksijen ve hidrojen peroksittir. Bunlar serbest radikal değildir ancak oksidatif reaksiyonu başlatabilme ve serbest radikal ürünlerini oluşturabilme etkisine sahiptir. Bu serbest radikaller ve reaktif oksijen molekülleri beraber ROÜ adını alırlar (79).

Fotokimyasal reaksiyonlar nükleik asitlerde oksidasyona neden olarak DNA değişikliğine neden olur. Oksidatif reaksiyonlar proteinleri ve lipidleri değiştirerek fonksiyon değişikliğine yol açar. Vücut oksidatif stres ile karşı karşıya geldiğinde antioksidan enzimler ve enzimatik olmayan antioksidanlar ile bu değişiklikler düzeltilmeye çalışılır. DNA, UVB (290-320 nm)'yi absorbe eder, DNA'nın tek zincirinde komşu pirimidin bazları arasında değişiklik ortaya çıkar (79). En temel lezyon sınıfı cis-syn siklobütan pirimidin dimerleri oluşumudur (Şekil 10) (46). DNA'da ikinci sıklıkta oluşan ürün ise pirimidin-pirimidon (6-4) fotoürünleridir [(6-4) pp]. Siklobütan pirimidin dimerleri arasında thymine-cytosine (TC) ve cytosine-cytosine (CC) dimerleri en mutajenik olanlarıdır ve TC→TT ve CC→TT mutasyonları sıklıkla UV aracılı kanser hücrelerinin p53 geninde bulunmuştur (46).



Şekil 10: UVB ile oluşan a) siklobütan pirimidin dimerleri, b) pirimidin pirimidon (6-4) fotoürünü.

UV ile p53 te mutasyon görülürse genom üzerindeki kontrol kaybolabilir. Bu keratinositler klonal yayılımla aktinik keratoz oluşturabilir. Eğer ikinci p53 alleli de mutasyon

gösterirse skuamöz hücreli karsinoma gelişebilir. Eğer PTCH geninde ya da diğer sinyal sistem üyelerinde mutasyon görülürse basal hücreli karsinoma oluşabilir (79).

UVB ve UVA tarafından oluşturulan elektron transferi ya da singlet moleküler oksijen, DNA guanin bazına etkir ve DNA zincirinde 8-hidroksideoksiganosin (8-OhdG) oluşumuna neden olur (46).

UV radyasyonu inflamasyonu ve immünsupresyonu artırır ve deri kanserine yol açabilir. Oksijen radikalleri, bu patolojik olayda önemli rol oynar, çünkü UV radyasyonu askorbik asit (Vitamin C), vitamin E, koenzim Q9 ve glutatyonda azalmaya, lipid oksidasyonuna ve DNA hasarına yol açabilir (101).

ROÜ tümör tanınmasında önemli rol oynayan aktivatör protein-1 transkripsiyon faktörleri (AP-1)'ni aktive edebilir (45). Bu moleküler değişiklikler hücre ölümüne, hücre siklusunda DNA hasarının tamir edildiği G1 fazında duraklamaya ve hücrel proliferasyona yol açar (45, 46).

Antioksidanların UV uygulanan farelerde oluşan deri karsinomlarının oluşumunu geciktirdiği ve insidans hızını azalttığı gösterilmiştir (45).

Son çalışmalar; deri karsinogenezisinde serbest radikal hipotezini desteklemektedir. ROÜ aşırı UV radyasyonuna maruziyetle ortaya çıkmakta ve serbest radikaller karsinogenezisin tüm basamaklarında rol oynamaktadır. Ayrıca doğal kutanöz antioksidan defans UV maruziyeti sonrası bozulur. Örneğin yüksek doz UV, hücrel glutasyon miktarını azaltır ve normal hücrelerde süperoksit dismutaz ve katalaz gibi koruyucu enzim aktivitelerini baskılar (49).

UVB'nin 3 farklı etki ile insanda deri kanserine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (46):

1-UVB, epidermal hücrelerde mutasyonlara yol açan özellikle siklobütan pirimidin dimerleri ve pirimidin pirimidon (6-4) fotoürünleri ile DNA hasarına ve kanser hücresinin oluşmasına neden olur.

2-UVB, intrasellüler sinyal iletim yolunu eksprese eden genleri upregule ederek, tümör başlatma aşamasında deri kanseri oluşumuna katkıda bulunabilir.

3-UVB, immün reaksiyonları baskılayarak topikal ya da sistemik uygulanan tüm antigenlere karşı toleransı artırır.

UVB ile oluşan DNA hasarının sitokin üretiminde ve ICAM-1 ekspresyonunun downregülasyonunda da önemli rol oynadığına dair bir çok kanıt vardır (72). Keratinositlerden IL-6 salınımı da siklobütan pirimidin dimerleri oluşumuyla paraleldir. Siklobütan pirimidin dimerlerinin ICAM-1 ekspresyonunun inhibisyonuna ve IL-10 üretiminin tetiklenmesine neden olduğu, UV radyasyonuna maruz kalan mürin keratinositlerinde gösterilmiştir (8, 24).

UV radyasyonu, kontakt hipersensitiviteyi ve gecikmiş tip hipersensitiviteyi azaltarak “skin associated lymphoid tissue” (SALT) sistemini etkileyerek immünsupresyonu artırır (61, 76). Ayrıca darbant UVB’nin immün düzenleyici etkilerinden biri de ürokonik asiti trans formundan cis formuna çevirerek izomerizasyonu sağlamaktır (44). UVB, IL-1 α , IL-10, TNF α ve cis-ürokonik asitin epidermisden dolaşıma salınması ile de sistemik immünsupresyona yol açar (61). Bunların arasından IL-10 immünregülasyonda önemli bir role sahiptir ve keratinositlerden salınan IL-10, UV aracılı DNA hasarına da yol açabilir (44, 61).

Sıçanlarda UVB’nin hem yüksek dozlarda, hem de minimal eritem dozunda immün savunmayı bozarak deri kanseri gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. Bunu da epidermal

LH ve lenfositlerin kostimulatör fonksiyon ekspresyonunu değiştirerek gerçekleştirmektedir (46).

UVB'ye bağlı lokal immünsupresyonun mekanizması komplekstir ve birçok komponenti içerir (46):

1- LH ve derideki diğer antijen sunucu hücrelerin, antijen sunucu aktivitelerine direk etki eder.

2- İmmüdüzenleyici sitokinlerden $TNF\alpha$ 'nın lokal üretimini etkiler.

3- Deride makrofaj infiltrasyonuna neden olur.

4- UV radyasyonuna maruz kalmış deriye herpes virus enjekte edildiğinde, gecikmiş tip hipersensitivite cevabının baskılandığı görülmüş, ürokanik asidin isomerizasyonunun (cis-isomer) immünsupresyon için gerekli olduğu düşünülmüştür.

UVB, deri kapillerlerinden eritrositin damar dışına çıkmasına ve hemolize neden olur, fotoduyarlanmış hemoglobin dermiste serbest radikal oluşturarak fotohasara yol açar (16).

Sonuç olarak; UV radyasyonu deriye ulaştığında bir kısmı yansırken, bir kısmı ise emilir. Elektromanyetik dalgayı emerek deride ilk fotobiyolojik olayları başlatan moleküllere kromofor adı verilir. Derideki kromoforlar, DNA, keratin, kollajen, ürokanik asit, hemoglobin, porfirinler, karoten, melanin, peptid bağları, lipoproteinler, tripsin, triptofan ve histidindir. Derideki kromoforların UV radyasyonunu absorbe etmesiyle, derinin yapısını, fonksiyonunu ve immün sistemi değiştiren bir takım fotokimyasal oluşumlar tetiklenir (56). UV radyasyonu ile uyarılmış duruma geçen bu kromoforlar DNA da primidin dimerleri, çapraz bağlar, serbest radikaller ve okside lipidler gibi fotoürünlerin oluşmasına neden olur. Bu fotoürünler tarafından protein fosforilasyonu, gen ürünlerinin indüksiyonu ve enzimatik

onarım gibi olaylar başlatılır. Bu olaylar sonucunda eritem, ödem, immüsupresyon ve tümör indüksiyonu gibi hücrel değişiklikler meydana gelir (15).

UVB'nin DNA sentezi üzerindeki inhibitör etkisi psoriasis gibi hiperproliferatif hastalıkların tedavisindeki terapötik etkisini açıklar. Darbant UVB'nin, deri florasında değişikliğe yol açmak, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve immüsupresif sitokinlerin arttırılması gibi etkileri de vardır (44). Psoriatik plağın UVB ile teması, intraepidermal T hücrelerinin azalmasına ve keratinositlerde Fas ligant indüksiyonuna yol açar (76). UVB, hastalığa aracılık eden T hücrelerinde apoptozisi arttırdığından, psoriasiste immüsupresif etki gösterir (61, 76). Ozawa ve ark., 311-312 nm UVB'nin direk olarak in vivo psoriatik deri lezyonlarındaki T hücreler üzerine sitotoksik olduğunu göstermişlerdir (76). Aragene ve ark. psoriasis lezyonlarındaki T lenfositlerde in vitro UVB 311 nm radyasyon maruziyetinden sonra apoptozisin arttığını ve UVB'nin T lenfositlere direk sitotoksik etki gösterdiğini öne sürmüşlerdir (61). Zıt olarak, UVB spektrumu (290-320 nm), normal deride inflamasyona (güneş yanığı reaksiyonu) yol açarken, inflame deride benzer dozlardaki UV enerjisi immünolojik dermatozların düzelmesine neden olur. T hücresinde UVB'nin potansiyel moleküler hedefi apoptozise aracılık eden p53'tür (76).

Walters ve ark. UVB tedavisinin lezyonlu epidermiste progresif olarak T hücre sayısını azalttığını göstermişlerdir (112). UVB'nin asıl etkisi INF- γ üreten T hücrelerin sayısını azaltmasıdır (80, 112). Darbant UVB uygulamasıyla, T hücrelerinin TNF α , INF γ ve IL-2 yapımında azalma saptanmıştır. INF γ ve IL-2, TNF α 'dan daha fazla baskılanır. Bu bulgular UVB'nin psoriasis lezyonları üzerinde temel etkisinin proinflamatuvar sitokinlerin dengesini düzenlemek yoluyla olduğunu düşündürmektedir (112).

Normal deride UVB maruziyeti sonrası INF γ salınımı azalır, IL-4 seviyesi artar. IL-4, tip 2 T hücrelerini artırır, tip 1 T hücrelerini inhibe eder. Makrofajlardan da IL-10 salınır ve

IL-10 da IL-4 gibi tip 1 immün cevabını, proinflatuar sitokinlerin sentezini suprese eder. IL-10 UVB'nin kısmen de olsa immünsupresif etkisine katkıda bulunur. TGF- β , T lenfositlerden salınan bir diğer immünsupresif sitokindir ve in vitro UVB radyasyonundan sonra artar. TGF- β 'in keratinositler üzerine antiproliferatif etkisi vardır. Ayrıca TGF- β , UVB ile oluşan gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunun baskılanmasını indükler (80).

Van Weelden ve ark. darbant UVB tedavisi ile farelerde tümör gelişme süresini, klasik UVB'ye göre daha uzun bulmuşlardır (110).

297 nm'nin 313 nm'den daha karsinojen olduğu düşünülürken son yıllarda yapılan çalışmalarda darbant UVB'nin klasik UVB'den daha karsinojen olduğu şeklindeki görüş ağırlık kazanmaktadır (96).

Flindt-Hansen ve ark. TL01 lambalarının farelerde klasik UVB'e göre daha erken dönemde tümör gelişimine yol açtığını bildirmişlerdir. Güçlü karsinojenik potansiyel üzerinde durmuşlar ve darbant UVB tedavisinde eritematojenik bantlar olmadığından MED için daha çok enerji gerektiği, bu nedenle tümör oluşma zamanının daha kısa olduğunu düşünmüşlerdir (35).

Wulf ve ark. farelerde eşit eritematojenik doz kullanılarak darbant UVB ve klasik UVB kaynaklarını karşılaştırmışlar, darbant UVB'nin daha karsinojen olduğu sonucuna varmışlardır (114).

Araştırmacılar darbant UVB lambalarının daha karsinojen olduğunu gözlenmekle birlikte, iyileşme için gereken kümülatif doz daha az olacağından karsinojen etkinin pratikte daha az görüleceğini öne sürmektedirler (29).

GEREÇ VE YÖNTEM

I-GEREÇ

Ekim 2005 ile Mayıs 2007 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran klinik ve histopatolojik olarak psoriasis vulgaris tanısı almış, daha öncesinde metotrexat, neotigason, siklosporin gibi konvansiyonel tedavilerden herhangi birini almamış, sigara içmeyen ve başka bir sistemik hastalığı olmayan toplam 18 hasta ve 10 sağlıklı birey çalışmaya alındı.

18 psoriasis hastasının 8'ine sadece darbant UVB, UV 7001(TL-01) Waldmann cihazı (Resim 2) ile haftada 3 gün ortalama $22,8 \pm 2,2$ J/cm² (Grup 1), 10'una ise ortalama $22,8 \pm 2,2$ J/cm² darbant UVB ve günde 1 defa 400 I.U (Internatinal Unit) doğal vitamin E tableti (d-alfa-tokoferol) verildi (Grup 2). Hastalardan 0. ve 45. günlerde 5 mL kan alınarak Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi toksikoloji bölümünde Comet tekniği ile DNA kırıklarına bakıldı. Çalışmaya katılan tüm hastaların tedaviye başlamadan önceki (0.gün) ve 45. gündeki PASİ değerleri hesaplandı.



Resim 2: UV 7001 (TL-01) Waldmann cihazı

Çalışmaya katılan hastalarından sadece darbant UVB'ye girenlerinin yaşları 27 ile 51 arasında olup, ortalaması $40,12 \pm 9,31$ idi. UVB ve vitamin E alan grupta ise yaş aralığı 22 ile 57 arasında olup ortalaması $39,10 \pm 15,19$ idi.

Sağlıklı kontrol grubu ise; hiçbir sistemik hastalığı olmayan, hiçbir sistemik tedavi almayan ve sigara içmeyen bireyler arasından seçilmiş olup 4'ü erkek, 6'sı kadındı ve yaş aralığı 26 ile 57 arasında değişmekte olup, ortalama $41,30 \pm 11,57$ idi.

Çalışmaya katılan tüm hastalar, çalışma konusunda bilgilendirilerek onayları alındı. Hastaların çalışmaya alınmadan önce hemoglobin, beyaz küre, hematokrit, sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, açlık kan şekeri, kan üre azotu, kreatinin, ürik asit, alanin amino transferaz, total protein, albumin, direk bilirubin, indirek bilirubin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, tam idrar tetkiki, hepatit markerları, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı tetkiklerine bakıldı.

II-YÖNTEM

Çalışma grubundaki hastalar yaş, cinsiyet, klinik özellikler ve DNA kırıkları yönünden değerlendirildi.

Kontrol grubu ise, yaş, cinsiyet ve DNA kırıkları yönünden değerlendirildi.

Çalışmaya katılan hastaların klinik değerlendirilmesi, tedavi öncesi (0. gün) ve tedavinin 45. gününde PASİ (Psoriasis Area and Severity Index) skora sistemi ile yapıldı.

PASİ skor formülü şu şekilde hesaplandı:

$$=0,1(E_b+I_b+D_b)A_b+0,2(E_u+I_u+D_u)A_u+0,3(E_g+I_g+D_g)A_g+0,4(E_a+I_a+D_a)A_a$$

E:Eritem, I:İndurasyon, D:Deskuamasyon düzeyleri bakımından hafif:1, orta:2, şiddetli:3 ve çok şiddetli:4 şeklinde puanlandırılır ve her bir lezyon baş(b), üst ekstremité(u), gövde(g), alt ekstremité(a) olmalarına göre katsayılarıyla (baş:0.1, üst ekstremité:0.2, gövde:0.3, alt ekstremité:0.4) ve tutulum alanlarıyla(A) çarpılarak ve daha sonra ayrı ayrı toplanarak hesaplanır. Tutulum alanı değeri, vücut yüzeyinin tutulum oranına karşılık gelir. A:1(%1-9), A:2(%10-29), A:3(%30-49), A:4(%50-69), A:5(%70-89), A:6(90-100) şeklinde 1-6 arasında puanlama yapılır.

Comet Yöntemi

1-Yöntemde Kullanılan Aletler

- Dijital üstten keşeli terazi (Sartorius)
- pH metre (Sartorius)
- Soğutmalı santrifüj (Nüve)
- Elektroforez tankı
- Otomatik mikropipetler (Rainen)
- Traşlı lam
- Lamel (32x64 boyutunda)
- 1.5 ml ependorf tüpü
- Plastik pastör pipeti
- Steril lateks eldiven
- Parafilm
- Cam şale
- Floresan ataçmanlı mikroskop (Zeiss Axioscope2)

- Mikrodalga fırın
- Buzdolabı

2-Yöntemde Kullanılan Kimyasal Maddeler

- DMSO(Merck)
- NaCl(Merck)
- KCl(Merck)
- NaOH(Merck)
- Histopaque 1077(Sigma, 1077-1)
- Etidyum Bromide(Sigma, E-8751)
- Triton-X 100(Sigma, 9002-93-1)
- EDTA(Sigma, ED2SS)
- Trizma Base(Sigma, T-1503)
- HMA (Sigma, A-7174)
- LMA (Sigma, A-4018)
- Fosfat tampon (PBS) tabletleri (Sigma, P-4417)

3-Yöntemde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

- **Fosfat Tamponu (PBS)**

1 tane PBS tableti 200 ml distile suda çözülür ve +4⁰C’de saklanır.

- **10 M NaOH çözeltisi**

NaOH400 g

Distile su.....ym 1000 ml

- **0.2 M EDTA çözeltisi**

EDTA.....74.4 g

Distile su.....ym 1000 ml

- **10 M KOH çözeltisi**

KOH.....561,1 g

Distile suym 1000 ml

- **Stok 100 ug/ml Etidyum Bromür Çözeltisi**

EB.....5 mg

Distile su.....ym 50 ml

Hazırlanan stok çözelti +4⁰C’de saklanır. Lamlar boyanacağı zaman çözelti

1:4 oranında distile su ile seyreltilip kullanılır.

- **Stok Lizis çözeltisi**

2.5 M NaCl146.1 g

100 mM EDTA.....37.2 g

10 mM Tris.....1.2 g

Distile su.....ym 900 ml

Çözeltinin pH’sı 10 M NaOH ile pH=10’a ayarlanır. Hazırlanan stok lizis çözeltisi oda sıcaklığında saklanır. Kullanmadan önce her 100 ml çözelti için 1 mL Triton X ve 10 mL DMSO ilave edilir.

- **Elektroforez Tamponu**

10 M NaOH.....37.5 ml

0.2 M EDTA.....6.75 ml

Distile su.....ym 1250 ml

- **Nötralizasyon tamponu**

0.4 M Tris..... 48.5 g

Distile suym 1000 ml

Çözeltinin pH'sı konsantre HCl ile pH=7,5'e ayarlanır .

- **Düşük kaynama dereceli agar (%0.65)**

PBS içinde hazırlanır

- **Yüksek kaynama dereceli agar (%0.65)**

Distile su içinde hazırlanır.

4-Periferal Kan Lenfositlerinde Comet Yöntemi Uygulanışı

Çalışmaya başlanmadan önce %0.65'lik HMA distile suda hazırlandı. Lamlar agara batırıldı, oda sıcaklığında kurutuldu. Her örnek için iki lam çalışıldı. Her lam için bir ependorf tüpüne 1'er ml PBS konuldu (+4°C). 100 µl kan tüplerdeki PBS (+4°C) üzerine eklendi. Karıştırılarak 10-15 dakika bekletildi. 100 µl Lymphoprep tüpün dibine ekledi. 1060 rpm, +4°C'de 3 dakika santrifüj edildi. Tripan Mavisi Canlılık testi izole edilen lenfositlere uygulandığında canlılık oranları $\geq 99\%$ olarak tespit edildi. Ayrılan lenfositlerden 100µl alındı. Hücreler 37° C'deki 100 µl PBS içinde hazırlanmış %0.65'lik LMA ile karıştırılarak önceden HMA ile kaplanıp kurutulmuş lama yayıldı. 32x64 lamelle kapatılarak buzdolabında agar katılaşana kadar bekletildi. Lamel lamların yüzeyinden çekilerek lizis solüsyonunda bir gece +4°C'de bekletildi. Soğuk elektroforez çözeltisi tankın içine dolduruldu. 25 Volt 300mA olacak şekilde çözelti miktarı ayarlandı. Lamlar tank içinde 20 dakika bekletildi. 20 dk 25 V, 300 mA'de elektroforez uygulandı. Elektroforezden çıkartılan lamlar 3 defa nötralizasyon tamponunda 5'er dakika bekletilerek nötralize edildi. Lamlar 50 µl etidyum bromid ile boyandı. Değerlendirme *Comet Görüntü Analiz Programı* (COMET III, Perceptives-UK) kullanılarak yapıldı. Çalışmada tail intensity (kuyruktaki % DNA miktarı) esas alınarak istatistikler yapıldı.

İstatistiksel olarak değerlendirme, Statistical Programme for Social Sciences 11,5 (SPSS 11,5) programı ile yapıldı. Gruplar kendi içinde Wilcoxon Signed Ranks Testi, gruplar arasında ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Çalışmaya katılan hastaların ve kontrol grubunun yaş özellikleri Mann-Withney U testi kullanılarak, cinsiyet özellikleri ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. Test için $p < 0,05$ olan değerler anlamlı, $p > 0,05$ olan değerler anlamsız kabul edildi. Çalışma sonucunda elde edilen değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları (ss): ortalama $\pm$ ss şeklinde verildi.

BULGULAR

Çalışmamıza daha önce klinik ve histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış toplam 18 hasta ve 10 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Psoriasis hastalarından 8'ine darbant UVB, 10'una ise darbant UVB ve vitamin E verilmiştir. Hastalar rastgele seçilmiştir. Hastaların daha önceden herhangi bir sistemik hastalığı ya da herhangi bir enfeksiyon odağının olmamasına, psoriasis için sistemik tedavi almamış ve sigara içmiyor olmasına dikkat edilmiştir. Hastalardan sadece darbant UVB alan 8 hastadan 1 hasta, vitamin E ve darbant UVB alan 10 hastadan 2 hasta kendi isteğiyle çalışma dışı kalmışlardır. Tüm hastaların tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal tetkikleri normal sınırlarda bulunmuştur.

1-YAŞ VE CİNSİYET

Grup 1 : Darbant UVB alanlar olup 2 erkek(%25), 6 kadın(%75) toplam 8 hastadır. Bu hastalardan 1 tane bayan hasta kendi isteğiyle tedaviden ayrılarak 45.günü tamamlayamamıştır. Yaş aralığı 27 ile 51 arasında olup, ortalaması; $40,12 \pm 9,31$ 'dir (Tablo I).

Grup 2 : Darbant UVB ve Vitamin E alanlar olup, 3 erkek (%30), 7 kadın (%70) toplam 10 hastadır. Bu hastalardan ise 2 bayan hasta kendi isteğiyle tedaviden ayrılarak 45.günü tamamlamamıştır. Yaş aralığı; 22 ile 57 arasında olup, ortalaması ise $39,10 \pm 15,19$ 'dur. (Tablo II).

Grup 3: Sağlıklı kontrol grubudur. 4 erkek (%40), 6 kadın (%60)'dan oluşmaktadır. Yaş aralığı 26 ile 57 arasında olup ortalama $41,30 \pm 11,57$ 'dir (Tablo III).

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan olgular yaş ve cinsiyet özellikleri açısından benzerdi ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

2-PASİ DEĞERLENDİRMESİ

Grup 1'de 0. gün PASİ değerleri 2,6 ile 13,6 arasında olup, ortalaması $6,46 \pm 3,80$ idi.

45. gün PASİ değerleri ise 0,9 ile 7,5 arasında, ortalaması ise $2,62 \pm 2,33$ 'tür (Tablo I).

Grup 2'de 0. gün PASİ değerleri 2,6 ile 11,6 arasındaydı, ortalaması ise $6,70 \pm 2,42$ idi.

45. gün PASİ değerleri ise 0,6 ile 6,4 arasında idi, ortalaması ise $3,21 \pm 1,83$ idi (Tablo II).

Tablo I: Grup (Gr) 1'in klinik özellikleri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Pasi-0	Pasi-45
1	48	K	5,7	1,4
2	46	K	13,6	7,5
3	51	E	4,5	2,8
4	32	K	5,5	0,9
5	49	E	11	3,3
6	34	K	2,6	0,9
7	34	K	3,6	1,6
8	27	K	5,2	XXXXXX
Ortalama	$40,12 \pm 9,31$	K/E=6/2	$6,46 \pm 3,80$	$2,62 \pm 2,33$

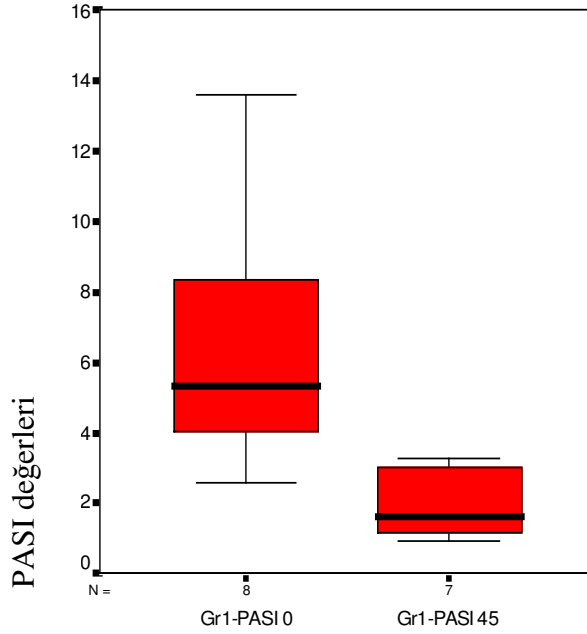
Tablo II: Grup 2'nin klinik özellikleri

Hasta No	Yaş	cinsiyet	Pasi-0	Pasi-45
1	27	K	7,9	6,4
2	24	K	5,1	XXXXXX
3	28	K	11,6	2,4
4	26	K	6,3	2,8
5	57	E	6,5	4,5
6	54	K	6,7	3
7	56	E	6	4,4
8	56	E	5,3	1,6
9	22	K	9	XXXXXX
10	41	K	2,6	0,6
Ortalama	39,10 ± 15,19	K/E=7/3	6,70 ± 2,42	3,21 ± 1,83

Tablo III: Grup 3'ün klinik özellikleri

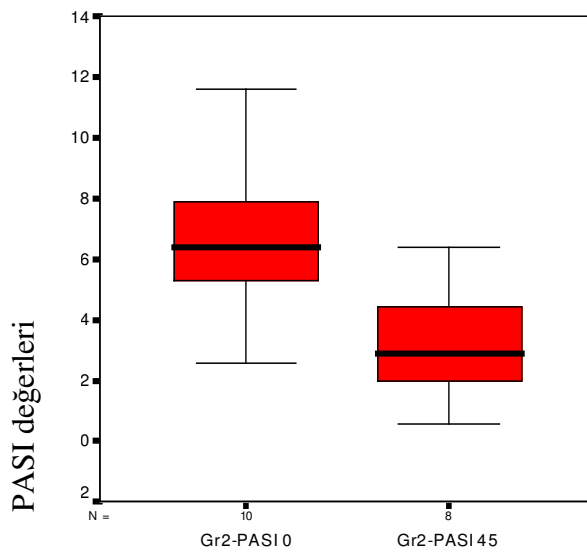
Sağlıklı Birey No	Yaş	Cinsiyet
1	54	E
2	26	K
3	28	K
4	46	K
5	57	E
6	27	K
7	48	E
8	42	K
9	35	K
10	50	E
Ortalama	41,30 ± 11,57	K/E=6/4

Darbant UVB alan 1.grubun 0. gün PASİ skor değeri (PASİ-0) ile 45. gün PASİ skor değeri (PASİ-45) arasındaki azalış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Şekil 11).



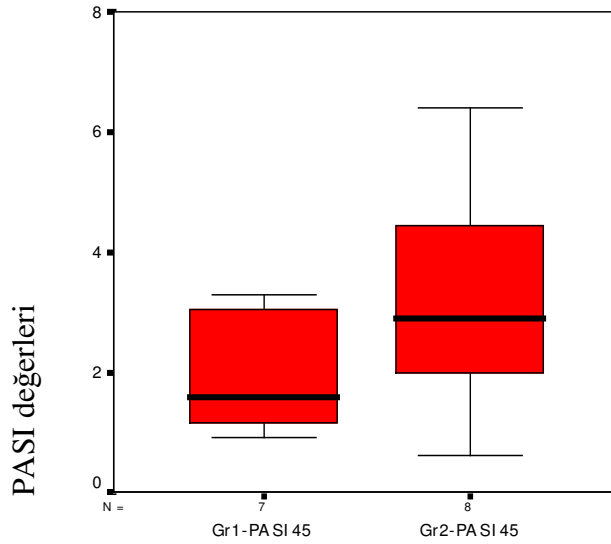
Şekil 11: 1.grubun 0. gün ve 45. gün PASİ değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,05$).

Darbant UVB ve vitamin E alan 2.grubun 0. gün PASİ skor değeri ile 45. gün PASİ skor değeri arasındaki azalış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Şekil 12).



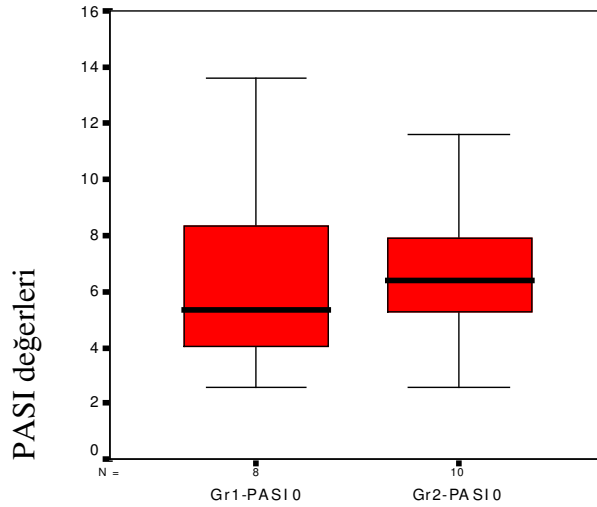
Şekil 12: 2.grubun 0. gün ve 45. gün PASİ değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,05$).

Darbant UVB alan 1.grubun 45. gün PASİ skor değeri ile darbant UVB+vitamin E alan 2.grubun 45. gün PASİ skor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 13).



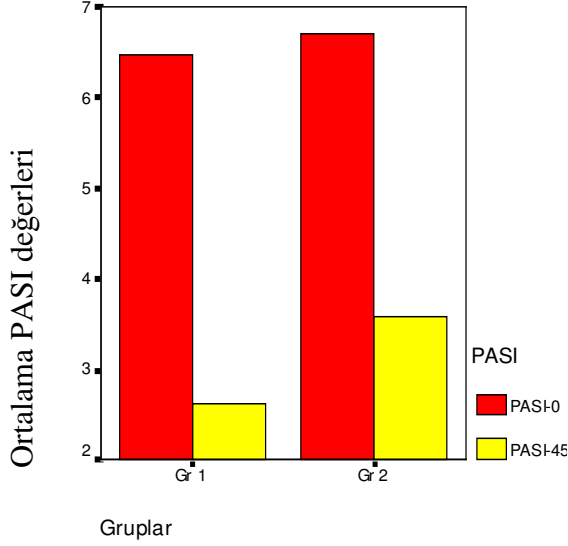
Şekil 13: 1.grubun ve 2.grubun 45. gün PASİ değerlerinin karşılaştırılması ($p>0,05$).

Darbant UVB alan 1. grubun 0. gün PASİ skor değeri ile darbant UVB+vitamin E alan 2.grubun 0. gün PASİ skor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 14).



Şekil 14: 1.grubun ve 2.grubun 0. gün PASİ değerlerinin karşılaştırılması ($p>0,05$).

Psoriasisli hastalarda her 2 grupta (1.grup ve 2.grup) 0. gün PASİ değerleri, 45. gün PASİ değerine oranla anlamlı ($p<0,05$) bir şekilde düşmüştür. Ancak gruplar arasında 0. ve 45. gün PASİ değerleri arasında fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 15).



Şekil 15: 1.grup ile 2.grubun PASİ değerlerinin toplu karşılaştırılması

3-COMET TEKNİK SONUÇLARI (Kuyruktaki % DNA)

Grup 1'de tedavinin 0. gününde alınan kanla çalışılan Comet tekniğinde kuyruktaki %DNA-0 değeri ortalama $7,20\pm1,86$ idi. 45. günde alınan kandaki kuyruktaki %DNA-45 değeri ortalama $9,67\pm2,83$ 'tür. (Tablo IV).

Grup 2'de tedavinin 0. gününde alınan kanla çalışılan Comet tekniğinde kuyruktaki-0 değeri ortalama $9,16\pm3,55$ idi. 45. gündeki kuyruktaki %DNA-45 değeri ise ortalama $7,03\pm1,78$ 'dir (Tablo V).

Grup 3'den alınan kanlardaki kuyruktaki %DNA değeri ortalaması $6,80\pm1,07$ 'dir (Tablo VI).

Tablo IV: Grup 1'in 0. ve 45. gün kuyruktaki %DNA değerleri.

Hasta No	Kuyruktaki %DNA-0	Kuyruktaki %DNA-45
1	8,54	12,7
2	7,45	7,78
3	10,53	13,65
4	7,43	5,66
5	4,29	9,9
6	5,58	7,87
7	7,25	10,16
8	6,59	XXXXXX
Ortalama	7,20 $\pm$ 1,86	9,67 $\pm$ 2,83

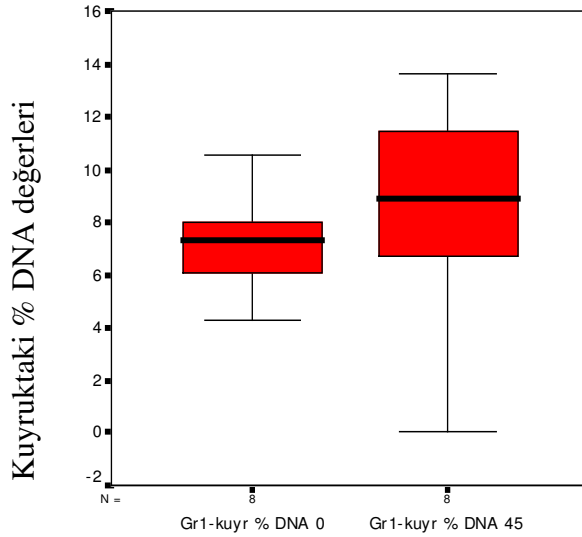
Tablo V: Grup 2'nin 0. ve 45. gün kuyruktaki %DNA değerleri.

Hasta No	Kuyruktaki %DNA-0	Kuyruktaki %DNA-45
1	4,63	5,18
2	11,07	XXXXXX
3	9,25	6,06
4	10,68	7,64
5	7,37	6,88
6	6,83	5,32
7	5,55	6,25
8	9,53	8,47
9	17,24	XXXXXX
10	9,53	10,47
Ortalama	9,16 $\pm$ 3,55	7,03 $\pm$ 1,78

Tablo VI: Grup 3'ün 0. ve 45. gün kuyruktaki %DNA değerleri.

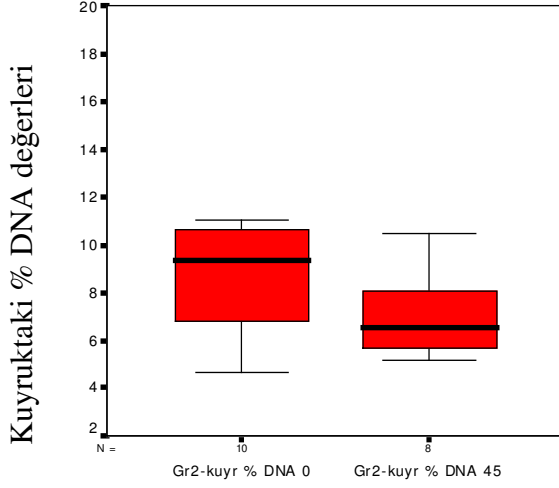
Sağlıklı Birey No	Kuyruktaki %DNA
1	6,06
2	7,99
3	7,74
4	8,42
5	6,29
6	5,76
7	7,89
8	6,45
9	5,65
10	5,82
Ortalama	6,80 ± 1,07

Darbant UVB alan 1.grubun 0. gün kuyruktaki %DNA değeri ile 45. gün kuyruktaki %DNA değeri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Şekil 16).



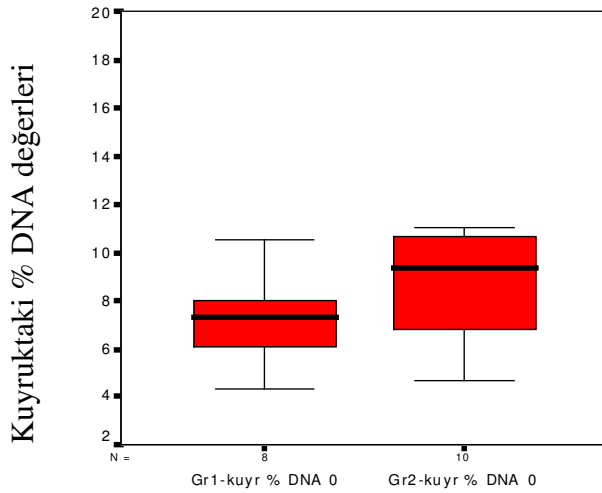
Şekil 16:1.grubun 0. ve 45. gün kuyruktaki %DNA değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,05$).

Darbant UVB ve vitamin E alan 2. grubun 0. gün kuyruktaki %DNA değeri ile 45. gün kuyruktaki %DNA değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 17).



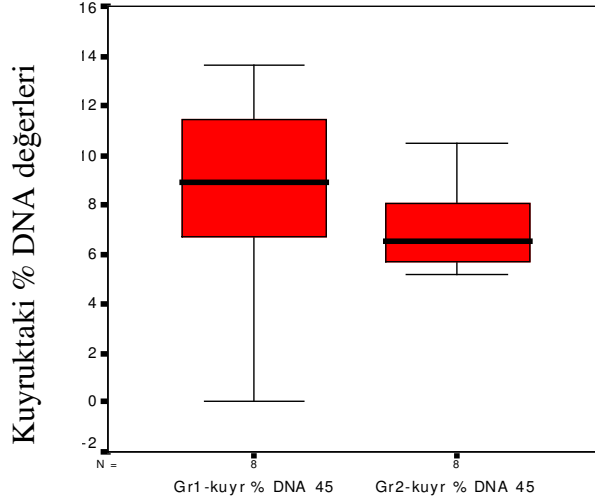
Şekil 17: 2. grubun 0. ve 45. gün kuyruktaki %DNA değerlerinin karşılaştırılması ($p>0,05$).

Darbant UVB alan 1. grubun 0. gün kuyruktaki %DNA değeri ile darbant UVB+vitamin E alan 2. grubun 0. gün kuyruktaki %DNA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 18).



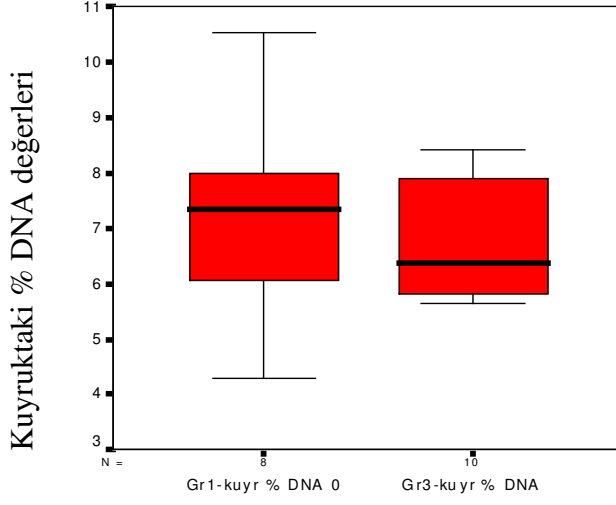
Şekil 18: 1. grubun ve 2. grubun 0. gün kuyruktaki %DNA değerlerinin karşılaştırılması ($p>0,05$).

Darbant UVB alan 1. grubun 45. gün kuyruktaki %DNA değeri ile darbant UVB+vitamin E alan 2.grubun 45. gün kuyruktaki %DNA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 19).



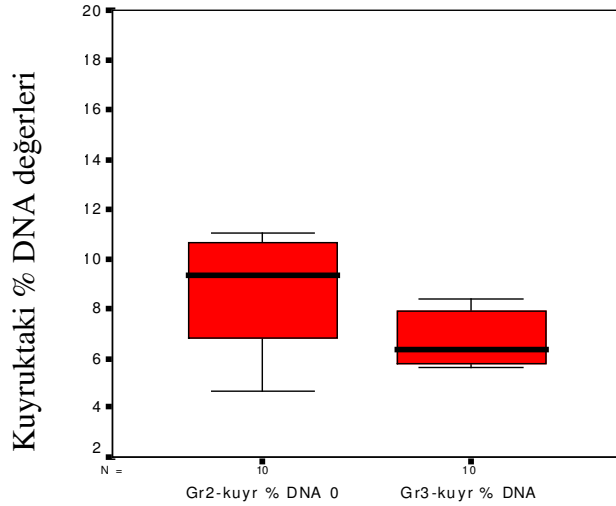
Şekil 19: 1. grup ile 2. grupların 45. gün kuyruktaki %DNA değerlerinin karşılaştırılması ($p>0,05$).

Darbant UVB alan 1.grubun 0. gün kuyruktaki %DNA değeri ile sağlıklı kontrol grubu olan 3.grubun kuyruktaki %DNA değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 20).



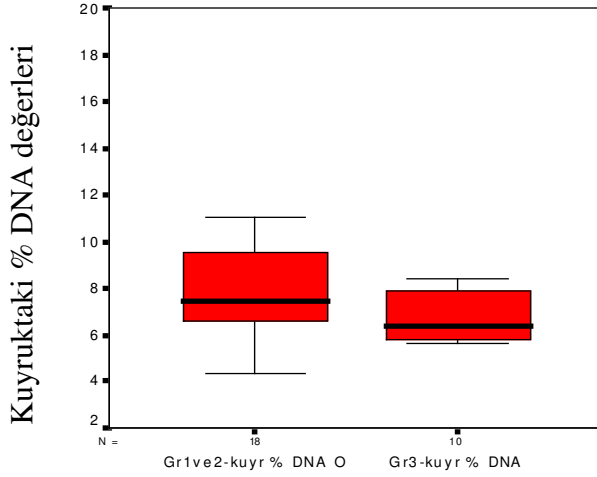
Şekil 20: 1.grubun 0. gün kuyruktaki %DNA değerleri ile 3.grubun kuyruktaki %DNA değerlerinin karşılaştırılması ($p>0,05$).

Darbant UVB ve vitamin E alan 2.grubun 0. gün kuyruktaki %DNA değeri ile sağlıklı kontrol grubu olan 3.grubun kuyruktaki %DNA değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 21).



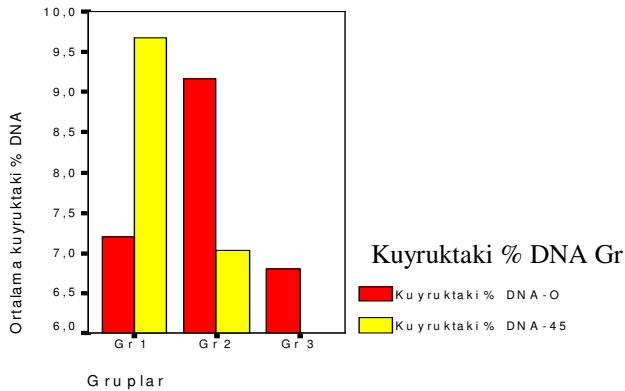
Şekil 21: 2.grubun 0. gün kuyruktaki %DNA değerleri ile 3.grubun kuyruktaki %DNA değerlerinin karşılaştırılması ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların (grup 1+grup 2) 0. gün kuyruktaki %DNA-0 değerleri ile sağlıklı kontroller olan 3.grubun kuyruktaki %DNA değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Şekil 22).



Şekil 22: 1. ve 2.grup tüm hastaların kuyruktaki %DNA-0 ile 3.grup kuyruktaki %DNA değerlerinin karşılaştırılması ($p>0,05$).

Darbant UVB alan 1.grubun 0. gün kanlarında DNA kırıklarında 45. güne oranla artışı anlamlı iken ($p<0,05$), darbant UVB+vitamin E alan 2.grubun 0. gün kanlarındaki DNA kırıklarının 45.güne oranla azalışı anlamlı değildir ($p>0,05$) (Şekil 23).



Şekil 23: 1.grup ile 2.grubun kuyruktaki %DNA değerlerinin toplu olarak karşılaştırılması

TARTIŞMA

Psoriasis; eritemli, skuamlı, keskin kenarlı, endüre plaklarla karakterize olan, hiperproliferatif, T hücre aracılı, inflamatuvar, kronik seyirli bir deri hastalığıdır (41, 42, 55). Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür (23). Psoriasisste sık kullanılan tedavi yöntemlerinden biri darbant UVB'dir. Çalışmamıza daha önce klinik ve histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış toplam 18 hasta ve 10 sağlıklı gönüllü katıldı. Psoriasis hastalarından 8'ine darbant UVB, 10'una ise darbant UVB ve 400 IU/gün vitamin E verildi. Çalışmaya katılan tüm hastaların yaş aralığı 22 ile 57 arasında iken, sağlıklı kontrol grubunun yaş aralığı 26 ile 57 arasında idi. Hastaların klinik değerlendirmeleri PASİ skoru ile yapıldı. Çalışmaya katılan her 2 gruptaki psoriasisli hastaların çalışma öncesi PASİ skorları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Bu durum her 2 grubun kliniğinin homojen olduğunu göstermektedir. Pişkin ve ark. kronik plak tip psoriasisli hastalara, haftada 3 darbant UVB vermişler ve tedavi sonrasında hastaların PASİ değerlerinde tedavi öncesine göre belirgin bir düşüş saptamışlardır (80). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 45 gün süreyle haftada 3 gün uygulanan darbant UVB tedavisi psoriasisli hastaların PASİ değerlerinde anlamlı bir azalma sağlamıştır. Vitamin E+darbant UVB alan grupta da PASİ değerlerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır. Ancak her 2 grup arasında tedaviden sonra PASİ skorları açısından fark saptanmamıştır. Bu sonuç, vitamin E'nin psoriasisin klinik düzelmesine ek bir katkısı olmadığına işaret etmekle birlikte, çalışmamızdaki olgu sayısının azlığından da kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle vitamin E'nin psoriasis tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek için daha geniş çalışmalara gereksinim vardır.

Son yıllarda gelişen Comet tekniği, DNA hasarının göstergesi olan DNA sarmal kırılmalarının tespiti için hassas, hızlı ve güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır (33). Comet tekniğiyle sitogenetik testler arasındaki fark, sitogenetik testlerin sadece sabit mutasyonları göstermesi, buna karşın Comet tekniğinin düzeltilebilir DNA lezyonlarını da tespit edebilmesidir. Kısa yaşam süreli granülositler anlık maruziyetler hakkında bilgi verirken, lenfositler uzun yaşam süreleri nedeniyle geçmiş hakkında da bilgi verirler (50). Psoriasisin temel olarak T lenfositler aracılığıyla gelişen bir hastalık olması nedeniyle çalışmamızda Comet tekniği kullanılmıştır.

Çalışmamızdaki her 2 grup psoriasisli hastaların tedavi öncesi DNA kırık sayısında, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla fark saptanmamıştır. Psoriasis şiddetiyle DNA hasarının derecesini değerlendiren çalışmalara literatürde rastlanmamıştır. Psoriasisin şiddetiyle doğru orantılı olarak artan inflamasyonun lipid peroksidasyonunu da artıracığı, plazma glutatyon peroksidaz aktivitesinin azalması ile de serbest radikallerin artacağı düşünülecek olursa; psoriasisli hastalarda DNA hasarının artmış olması beklenen bir durumdur. Ancak hastalarımızda PASİ skoru çok yüksek olmadığından tedavi öncesi dönemde kontrol grubuna göre DNA hasarı farklı bulunmamış olabilir.

Çalışmamızda psoriasisli hastalarda darbant UVB ve darbant UVB-vitamin E kombinasyonunun Comet tekniğiyle DNA kırıkları üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmamızda darbant UVB'nin DNA kırık sayısını anlamlı bir şekilde artırdığı Comet tekniğiyle gösterilmiştir, bu bulgumuz literatürle uyumludur. Bu bulgu darbant UVB'nin karsinojenik riski artırdığını göstermektedir. UVB'nin oksidan özellikleri olduğunu ve buna sekonder DNA hasarı oluşturduğunu destekleyen çok sayıda araştırma vardır (101, 107). Tanino ve ark. saçsız sıçanlarda UVA ve UVB'nin antioksidanları ve lipidleri okside ettiğini, okside diaçilgliserollerin UV aracılı deri kanserinde tümör başlatıcısı olarak rol

oynayabileceğini göstermişlerdir (101). Tzung ve ark., genişbant UVB ve darbant UVB radyasyonlarına maruz kalmış lenfoblastları ve keratinositleri 1. ve 3. saatlerde Comet tekniğiyle incelemişlerdir. 3 saat sonraki DNA kırık miktarını 1 saat sonrakinden daha az bulmuşlar ve DNA kırıklarının bu süre içinde onarılmış olabileceğini düşünmüşlerdir. UV'nin apoptozisi arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle de UV aracılı Comet kırığı oluşumuna katkıda bulunan bir diğer mekanizmanın da, UV aracılı apoptozise bağlı kromozom kırıkları olabileceği düşünülmektedir (107). Rünger ve ark., insan lenfoblastlarına in vitro 3 kJ/m², 0.3 kJ/cm², 0.03 kJ/cm² UVB uygulamışlar, Comet tekniğiyle DNA kırıklarının doza bağlı olarak arttığını saptamışlardır (86).

Vitamin E'nin serbest radikalleri azaltıcı antioksidan özelliğine dair çok sayıda çalışma vardır. Psoriasisli hastalarda ise antioksidan sistem üzerine az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda antioksidan kapasite nötrofil glutatyon peroksidaz ve plazma vitamin E düzeyi ile değerlendirilmiş ve şiddetli hastalıkta antioksidan kapasitenin azaldığı gösterilmiştir. Psoriasisde ROÜ'nün yüksek değerlerde olduğunu gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda ROÜ artışının hastalığın inflamatuvar karakterde olmasına ve lökositlerin sekonder olarak artmasına bağlı olacağı sonucuna varılmıştır (53, 83, 90). Vitamin E ve beta karoten yağda çözünebilen vitaminlerdir (53). Bu vitaminler lipid peroksidasyonuna karşı ilk savunma basamağıdır ve hücre membranlarını serbest radikallerden korurlar. Selenyum, glutatyon peroksidazın aktivasyonunda rol oynar. Bu enzim, süperoksid dismütaz ve katalaz ile birlikte hücreleri serbest radikallerden ve hidro ya da lipoperoksidazlardan korur. Tokoferol, karotenoidler ve glutatyon peroksidaz gibi enzimler hücrelerde hidroperoksit gruplarını değiştirerek toksik etkiyi azaltırlar (53). Kökçam ve ark. psoriasisli hastalarda plazma vitamin E seviyesi, plazma glutatyon peroksidaz aktivitesi ve eritrosit sayısının kontrol grubuna oranla daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Beta karoten,

vitamin E ve selenyum gibi antioksidanlar; psoriasisli hastalarda, serbest radikalleri inaktive etme özelliği ile antiinflamatuvar etki gösterir ve hücre membran stabilitesini sağlayarak da etkili olurlar (53). Rocha-Pereira ve ark. psoriasisli hastalarda eritrosit antioksidan kapasitesi, membran vitamin E, glutatyon peroksidaz aktivitesi, selenyum ve glutatyon düzeyini belirgin olarak düşük bulmuşlardır (83). ROÜ'ne karşı korunmada glutatyon seviyesi, membran lipid peroksidasyonuna karşı savunmada ise yağda çözünebilir vitamin E seviyesi önemlidir. Psoriasiste lökositlerin artması sonucu nötrofil aktivasyonu ile ROÜ'de artış olur. ROÜ'nün artması ise lipid peroksidasyonuna neden olur (83). Seifert ve ark. kronik plak tip psoriasisli olan hastalarda nötrofil glutatyon peroksidaz aktivitesini sağlıklı bireylere oranla düşük bulmuşlardır. Ancak hastaların glutatyon peroksidaz aktivitesiyle PASİ değerleri arasında negatif bir korelasyon olduğu görülmüştür. Lökositler önemli bir ROÜ kaynağıdır ve glutatyon peroksidaz lökositlerde, hücre içi peroksidlerin detoksifikasyonunu sağlayan bir antioksidandır (90).

Psoriatik hastalarda oral selenyum ve vitamin E kullanımı ile eritrosit GSH-Px aktivitesinde belirgin artış görülür. Hem vitamin E, hem de glutatyon peroksidaz, oksidatif strese karşı koruyucu moleküllerdir. Psoriasisli hastalarda selenyum ve vitamin E düzeylerinin normal seviyelerde olmadığı gösterilmiştir. Jain ve ark. psoriasisli hastalarda eritrosit selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz aktivitesi ve plazma vitamin E düzeyini ölçmüşlerdir. Bu çalışmada eritrosit glutatyon peroksidaz düzeyi ve plazma vitamin E düzeyinin, psoriasisli hastalarda deri tutulum alanı ile ters orantılı olduğu görülmüştür. Düşük glutatyon peroksidaz düzeyinin malnutrisyon, alkol kullanımı ve vejeteryan diyetle ya da psoriasisli hastalarda artmış deskuamasyon ile selenyum kaybına bağlı olabileceği öne sürülmüştür (48).

Deride prooksidan/antioksidan dengesi vardır. UV radyasyonu, oksidatif stres yoluyla DNA hasarına neden olarak kanser oluşumuna katkıda bulunabilir. Vitamin E, vitamin C, karotenoidler, selenyum, proantosiyandin ve ginkgo biloba gibi bitkisel ürünler, UVB radyasyonuna bağlı deri kanseri oluşum riskini azaltır (30). Biz de çalışmamızda vitamin E'nin antioksidan özelliği nedeniyle, darbant UVB alan hastalara 400 IU/gün vitamin E (d,α tokoferol) verdik. Çalışmamızda darbant UVB alan psoriasis hastalarında 400 IU/gün vitamin E kullanımının, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte DNA kırık sayısını azalttığı görülmüştür. Vitamin E gibi antioksidanların, UV ile oluşan deri kanserini engellediğine dair bir çok çalışma vardır. Placzek ve ark. sağlıklı bireylerde uzun dönem oral antioksidan vitamin kullanımının, UV aracılı epidermal hasara karşı koruyucu etkisini araştırmışlardır (81). Bu çalışmada askorbik asit (vitamin C, 1gr) ve D-α-tokoferol (vitamin E, 500 IU) günde 2 defa, 3 ay boyunca verilerek, 0. günde ve 3. ayda alınan biyopsilerde timin dimeri ölçülmüştür. Bu tedavi ile timin dimeri oluşma oranında anlamlı bir azalma sağlandığı gösterilmiştir. Uzun dönem oral askorbik asit ve D-α-tokoferolün birlikte kullanımı insan derisinin antioksidan kapasitesinde belirgin fizyolojik artışa yol açabilir. Bu durum deride timin dimerlerinin azalmasından anlaşılmaktadır (81). Burke ve ark. saçsız pigmentle sıçanlarda UV ile oluşabilecek deri kanseri insidansının azalmasında topikal L-selenometionin ve oral α-tokoferil asetatın beraber kullanımının topikal L-selenometioninin tek başına kullanımından, ya da oral tokoferil asetatın tek başına kullanımından daha etkili olduğunu göstermişlerdir (14). Vitamin E'nin antioksidan etkisini göstermeyi amaçlayan Peus ve ark. insan keratinositlerine UVB uygulayarak suda çözünebilen E vitamini (Trolox) aracılığıyla UVB ile indüklenen hücre içi H₂O₂'nin inhibe edildiğini saptamışlardır (78). Jin ve ark. ise UVB radyasyonunun oksidatif stres ve hücre ölümü üzerine etkilerini incelemişlerdir. Besinsel antioksidanların (vitamin E 20 µg/ml ve vitamin C 20 µg/ml) bu oksidatif strese

karşı koruyucu etkilerini in vitro olarak araştırmışlardır. Çalışmada 600 J/m^2 UVB'e maruz bırakılan kültüre colo 16 hücrelerinde artan hücre içi ROÜ'nü bu ajanların 12 saat sonra azalttığı gösterilmiştir (49). Stewart ve ark. kültüre keratinositlerde UVB ile indüklenen DNA hasarının sodyum selenit, askorbik asit veya trolox gibi antioksidan besinlerle azaldığını göstermişlerdir. BALB/c MK-2 fare keratinositlerine, $4\text{-}750 \text{ mJ/cm}^2$ aralığında UVB uygulamışlardır. 8-hidroksideoksiguanosin (8-OhdG) ile DNA hasarını yüksek basınçlı likid kromatografisi ile ölçmüşlerdir. UVB dozlarında artışla birlikte 8-OhdG ürün sayısında artış gözlemişlerdir. UVB öncesi 2 gün hücreler $0,4 \text{ ya da } 0,8 \text{ }\mu\text{g/ml}$ askorbik asit, $10 \text{ ve } 20 \text{ }\mu\text{g/ml}$ Trolox ve $5 \text{ ya da } 12,5 \text{ }\mu\text{M}$ selenit ile muamele edilince 8-OhdG ürün sayısında belirgin azalma saptanmıştır. Bu sonuçlar, antioksidanların deri hücrelerinin UVB hasarından korunmasındaki potansiyel rolünü desteklemektedir (98).

Vitamin E'nin, UV hasarına karşı koruyucu etkisi ve DNA kırıklarını azaltmada önemli rolü olmadığını gösteren yayınlar da literatürde yer almaktadır. Ancak literatürde psoriasisli hastalarda 400 IU/gün vitamin E'nin, darbant UVB ile tetiklenen DNA hasarını önlemede etkinliğini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Werninghaus ve ark. 6 aylık 400 IU/gün oral d, α -tokoferol asetat kullanımının insan derisindeki fotokoruyucu etkilerini, plasebo-kontrollü olarak araştırmışlardır. Bu çalışmada, oral d, α -tokoferol asetatın sağlıklı bireylerde UV ile indüklenen deri hasarını anlamlı bir şekilde engellemediğini ya da değiştirmedini görmüşlerdir (52). Nocentini ve ark. UVA radyasyona maruz kalan kültüre insan normal fibroblastlarında vitamin E'nin etkisini incelemişlerdir (71). Hücreleri, UVA maruziyetinden 24 saat önce farklı konsantrasyonlarda trolox, α -tokoferol, α -tokoferol asetat ortamına koyarak, DNA hasarını Comet tekniğiyle incelemişlerdir. UVA dozuna bağlı ($0, 25, 50, 75, 100 \text{ kJ/m}^2$) olarak DNA kırıklarında artış saptanmıştır. Ayrıca, bütün

konsantrasyondaki trolox, α -tokoferol, α -tokoferol asetat ile muamale edilmiş hücrelerde UVA dozuna paralel olarak DNA hasarında artış gözlenmiştir (71).

Çalışmamızda; darbant UVB alan hasta grubuna 400 IU/gün vitamin E verildiğinde, DNA kırıklarında vitamin E almayan gruba oranla azalma görülmüştür, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Vitamin E ile DNA hasarındaki bu düşüşün anlamlı olmamasının sebebi; olgu sayısının düşük oluşuna ya da E vitamini dozunun yetersiz kalmasına bağlı olabilir. Bu bulgumuz bize, oral 400 IU/gün vitamin E kullanımının antioksidan özelliği sayesinde, darbant UVB'nin mutajenik etkileri ile oluşan DNA hasarını baskıladığını düşündürmektedir. Ancak daha yüksek E vitamin dozlarıyla geniş hasta grupları üzerinde yapılacak benzer çalışmalar bu konuya açıklık getirecektir.

Çalışmamızda darbant UVB tedavisi, psoriasisli hastalarda vücutta oksidatif strese yol açarak DNA kırıklarında anlamlı bir şekilde artışa sebep olmuştur. Moller ve ark. psoriasisli 16 hastanın ve psoriasis ile birlikte bazal hücreli karsinoması (BHK) olan 18 hastanın lenfositleri üzerine $3,6 \text{ J/m}^2$ UVC radyasyonu verilmesinden 25 dakika sonrası DNA zincirindeki kırık oluşumunu alkali Comet tekniğiyle incelemişlerdir. UVC ile zincir kırığı oluşmasının, fizyolojik olarak ortaya çıkan DNA-onarım aracılı insizyonu yansıttığını ve kırık sayısının bir saat sonra en yüksek seviyeye ulaştığını görmüşlerdir. 24 saat sonra da zincir kırık düzeyi bazal değere inmemiş ve plato çizmiştir (67). Bataille ve ark. psoriasis hastalarına haftada 3 kez UVB fototerapisi uygulamış ve bu hastaların fototerapi öncesi ve tedavinin 3., 9., 18. seansları ve kesildikten sonra en az 4 hafta sonrasında biyopsilerini almışlardır. Yüksek performanslı likid kromatografi tekniğiyle siklobütan dipirimidin dimerlerine ve 6-4 pirimidin pirimidon fotoürün düzeylerine bakmışlardır. Bu çalışmada insan epidermisinde fotoürünlerde belirgin artış görülmüş, ancak insan derisinin tekrarlayan UVB dozları karşısında 3. dozdan sonra DNA hasarında artışa neden olmadığı ileri sürülmüştür (8).

Çalışmamıza sigara içmeyen psoriasisli hastalar ve sağlıklı kontrol bireyleri alınmıştır. Sigaranın DNA kırık sayısında artışa neden olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Frenzilli ve ark., tütün/sigara içiminin DNA zincir kırıklarını belirgin olarak artırdığını göstermişlerdir (37, 50). Şardaş ve ark. 12-65 yaş arasında haftada 3 gün PUVA tedavisi alan 32 psoriasisli hastanın tedavi öncesi ve sonrası kanları ile 50 normal sağlıklı kontrol grubunun kanlarını alarak mutajenik riski, sister chromatid exchange (SCE) yöntemiyle incelemişlerdir. Çalışmada PUVA tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi ve kontrol grubuna göre SCE frekansında belirgin artış saptanmış olup, PUVA tedavi öncesi SCE frekansı ile kontrol grubu arasında değişiklik görülmemiştir. Sigara içen ve PUVA alan hastalarda SCE frekansında, sigara içmeyen ve PUVA alan hastalara göre belirgin yükseklik saptanmıştır (88).

Bu çalışma, psoriasisste darbant UVB ve oral vitamin E tedavisinin Comet tekniğiyle DNA hasarı üzerine etkisinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda tedavi sonrası dönemde ortalama DNA kırık sayısı darbant UVB alan psoriasisli hastalarda, vitamin E+darbant UVB alan gruba oranla daha fazla bulunmuştur. Bu bulgumuz vitamin E'nin, darbant UVB'nin oluşturduğu DNA hasarını azaltmada etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle darbant UVB tedavisi alan hastalara DNA hasarını azaltmak amacıyla oral vitamin E eklenebilir. Ancak bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇLAR

1- Psoriasisste, tedavi öncesi ve sonrası dönemde PASİ değerlerinde anlamlı düşüş olması, darbant UVB tedavisinin etkinliğini göstermektedir ($p<0.05$).

2- Darbant UVB+vitamin E alan grupla yalnız darbant UVB alan grup arasında 45. günde PASİ skorları arasında anlamlı fark saptamadık. Bu bulgu psoriasisste, 400 IU/gün dozunda vitamin E'nin ek bir terapötik etkinliğe sahip olmadığını göstermektedir.

3- DNA kırıklarında artış olması, darbant UVB tedavisinin, oksidatif stres yoluyla DNA hasarına yol açabileceğini göstermektedir ($p<0.05$).

4- İnflamatuar ve hiperproliferatif bir hastalık olan psoriasisste Comet tekniği ile DNA hasarı, sağlıklı bireylerden farklı bulunmamıştır. Psoriasisli hastalarda tedavi öncesi dönemde DNA hasarının sağlıklı kontrollerden farklı olmaması, çalışılan hasta grubunda psoriasisin çok şiddetli olmamasına bağlı olabilir.

5- Darbant UVB alan psoriasis hastalarında vitamin E kullanımının, DNA hasarını azalttığı, dolayısıyla mutajenik riski azalttığı görülmüştür, ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bunun nedeni çalışmaya alınan olgu sayısının az ya da vitamin E dozunun düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Darbant UVB tedavisi alacak olan hastalara DNA hasarı yoluyla oluşacak karsinojenik riski azaltmak amacıyla ek olarak vitamin E'nin verilmesinin uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

ÖZET

Psoriasis genetik temeli olan, kronik, inflamatuvar, hiperproliferatif ve T hücrelerin başrol oyuncusu olduğu immün aracılı bir deri hastalığıdır. Lökositler, önemli bir reaktif oksijen ürün kaynağıdır. Dolayısıyla bu inflamatuvar deri hastalığı oksidatif strese yol açar.

Darbant UVB, psoriasisde etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bazı çalışmalar deride hem in vivo hem in vitro olarak UVB teması sonrası, serbest radikallerin ve reaktif oksijen ürünlerinin arttığını göstermiştir.

Vitamin E, vücuttaki en önemli yağda çözünebilen antioksidandır. Vitamin E, hem lipofilik antioksidan ve serbest radikal temizleyici olarak görev görür, hem de hücrel membranı stabilize eder.

Oksidatif stres, kanser insidansının artışına yol açabilen DNA hasarına neden olur. Comet tekniği (Single cell jel elektroforez) DNA tek ve çift zincir kırıklarını ölçmek için sensitif ve hızlı bir yöntemdir.

Çalışmamızda Comet tekniği ile psoriasisli hastalarda darbant UVB'nin DNA hasarı üzerine etkisini ve antioksidan olarak vitamin E'nin hasar üzerine düzeltici rolünün olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışma grupları sigara içmeyenlerden oluşturuldu. Psoriatik hastalar 2 gruba ayrıldı. İlk gruptaki 8 hasta sadece darbant UVB ile, ikinci gruptaki 10 hasta ise hem darbant UVB hem de oral 400 IU/gün vitamin E (d, α -tocopherol) ile tedavi edildi. Hastalar daha önceden herhangi bir sistemik tedavi almamıştı. Psoriasis vulgarisli hastaların hastalık aktiviteleri ise Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ile belirlendi. PASİ tedavi öncesi ve tedavinin 45. gününde ölçüldü. Tüm hastaların PASİ skorları tedavinin 45. gününde belirgin bir şekilde düşmüştür. Ancak tedavi sonrası hasta gruplarının birbirleriyle karşılaştırılmasında PASİ

skoru açısından fark bulunmamıştır. Bu durum, vitamin E'nin ek bir terapötik etkisi olmadığını düşündürmüştür.

1.grupta 0. gün ile 45. gün arasında DNA hasarında anlamlı bir artış vardı. Fakat grup 2'de tedavi öncesine göre tedavi sonrasında DNA hasarında azalma olmakla birlikte anlamlı değildi. Bu çalışmada, darbant UVB tedavisinin belirgin DNA hasarına yol açtığı ve vitamin E alımının bu hasarı azalttığı, ancak bu azalmanın çok anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bu sonuçtan yola çıkarak darbant UVB'nin karsinojenik riskini azaltmak amacıyla tedaviye vitamin E'nin eklenmesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

SUMMARY

Psoriasis is a chronic, inflammatory, hyperproliferative and T cell immun-mediated skin disease with a genetic basis. Leukocytes are important source of reactive oxygen species. Consequently, this inflammatory skin disease contributes oxidative stress.

Narrow band UVB is used as a therapeutic modality for psoriasis. Some studies indicate that cutaneous tissue, both in vivo and in vitro, generates free radicals and other reactive oxygen species following exposure to UVB.

Vitamin E is the most important lipid soluble antioxidant in the body. Vitamin E not only acts as an effective lipophilic antioxidant and radical scavenger but also stabilizes cellular membranes.

Oxidative stress causes DNA damage, which can contribute to the development of cancer incidence. The Comet Assay (single cell gel electrophoresis) is a sensitive and rapid method to measure DNA single and double strand breaks.

In our study, our aim was to evaluate the effects of narrow band UVB therapy on the occurrence of DNA damage in psoriatic patients by using Comet Assay and whether, an antioxidant, vitamin E had an improvement role on this damage or not.

Our study patients were no-smokers. Psoriatic patients were divided to two groups. 8 patients in group 1 were treated with narrow band UVB, and 10 patients in group 2 was treated with narrow band UVB plus oral 400 IU/day vitamin E (d, α -tokoferol) for 45 days. None of these patients had received any systemic therapy for psoriasis before. Activity of disease in patients with psoriasis vulgaris was determined by means of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI). PASI was determined before and after 45th day of treatment. The

PASI of all patients had decreased significantly on 45th day of treatment. After treatment, comparison of PASI values of group 1 and 2 did not revealed a statistically significant difference. Therefore, it is considered that vitamin E may not have an effective role on clinical improvement of psoriasis.

In group 1, the levels of DNA damage on 45.day was significantly higher than the 0.day levels. However, the 45.day levels of DNA damage in group 2 did not show statistically significant reduction as compared to the pretreatment levels. In this study it was demonstrated that narrow band UVB therapy achieved a statistically significant increase in DNA damage, and though it was not reflected to the statistical analysis, vitamin E supplementation provided a decrease in this UVB induced-DNA damage. Therefore, in order to decrease the carcinogenic risk of narrow band UVB adding vitamin E to narrow band UVB should be considered.

KAYNAKLAR

1. Adışen E, Gürer MA. Biyolojik ajanların yan etkileri. *Dermatose* 5: 174-180, 2006
2. Akın A. Püstüler psoriasis ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 13: 27-31, 2005
3. Akkaya BV, Ceyhan M. Psoriyazisde tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 13: 62-67, 2005
4. Aydemir EH: Psoriasis ve Benzeri Dermatozlar: Dermatoloji. İkinci baskı. Tüzün B, Kotogyan A, Aydemir EH, Baransü O. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 1994, S: 315-332
5. Aytekin S. Psoriyazis tedavisinde sistemik ilaçlar ve tedavi rejimleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 13: 74-79, 2005
6. Baltacı V, Aygun N, Akyol D, Karakaya AE, Sardas S. Chromosomal aberrations and alkaline comet assay in families with habitual abortion. *Mutat Res.* 417: 47-55, 1998
7. Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 26: 321-325, 2001
8. Bataille V, Bykov VJ, Sasieni P, Harulow S, Cuzick J, Hemminki K. Photoadaptation to ultraviolet (UV) radiation in vivo: photoproducts in epidermal cells following UVB therapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 143: 477-483, 2000
9. Berger EM, Gottlieb AB. Developments in systemic immunomodulatory therapy for psoriasis. *Curr Opin Pharmacol* 7: 434-444, 2007
10. Bilen N. Non-püstüler psoriyazis. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 13: 22-26, 2005
11. Boyacı B, Yalcin R, Cengel A, Erdem O, Dortlemez O, Dortlemez H, Sardas S. Evaluation of DNA damage in lymphocytes of cardiologists exposed to radiation during cardiac catheterization by the COMET ASSAY. *Jpn Heart J* 45: 845-853, 2004

12. Bozkır M. Sağlı deri psoriyazisi ve tedavisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 13: 46-49, 2005
13. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: Dermatology. İkinci baskı. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000, S: 585-607
14. Burke KE, Clive J, Combs GF Jr, Nakamura RM. Effects of topical L-selenomethionine with topical and oral vitamin E on pigmentation and skin cancer induced by ultraviolet irradiation in Skh:2 hairless mice. J Am Acad Dermatol 49: 458-472, 2003
15. Cantürk MT, Aydın F. Psoriyazis tedavisinde fototerapi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 13: 80-83, 2005
16. Carini M, Aldini G, Bombardelli E, Morazzoni P, Maffei Facino RM. UVB-induced hemolysis of rat erythrocytes: Protective effect of procyanidins from grape seeds. Life Sciences 67: 1799-1814, 2000
17. Cebulska-Wasilewska A. Response to challenging dose of X-rays as a predictive assay for molecular epidemiology. Mutat Res 544: 289-297, 2003
18. Chen LH, Boissonneault GA, Glauert HP. Vitamin C, vitamin E and cancer (review). Anticancer Res 8: 739-748, 1988
19. Chong BF, Wong HK. Immunobiologics in the treatment of psoriasis. Clin Immunol 123: 129-138, 2007
20. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol 26: 314-320, 2001
21. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. Clin Dermatol 25: 529-534, 2007

22. Christophers E, Mrowietz U: Psoriasis: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Beşinci baskı. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds), Mc Graw Hill Inc, New York 1999, S: 495-521
23. Christophers E, Mrowietz U: Psoriasis: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Altıncı baskı. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Mc Graw Hill Inc, New York 2003, S: 407-427
24. Clingen PH, Berneburg M, Petit-Frère C, Woollons A, Lowe JE, Arlett CF, Green MH. Contrasting effects of an ultraviolet B and an ultraviolet A tanning lamp on interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and intercellular adhesion molecule-1 expression. Br J Dermatol 145: 54-62, 2001
25. Collins AR. The comet assay. Principles, applications, and limitations. Methods Mol Biol 203: 163-177, 2002
26. Collins AR. The comet assay for DNA damage and repair: principles, applications, and limitations. Mol Biotechnol 26: 249-261, 2004
27. Corrocher R, Ferrari S, de Gironcoli M, Bassi A, Olivieri O, Guarini P, Stanzial A, Barba AL, Gregolini L. Effect of fish oil supplementation on erythrocyte lipid pattern, malondialdehyde production and glutathione-peroxidase activity in psoriasis. Clin Chim Acta 15: 121-131, 1989
28. De Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, Shojania K, Martinka M, Dutz JP. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. Arch Dermatol 143: 223-231, 2007
29. El-Ghorr AA, Norval M. Biological effects of narrow-band (311 nm TL01) UVB irradiation: a review. J Photochem Photobiol B 38: 99-106, 1997

30. Eli R, Fasciano JA. An adjunctive preventive treatment for cancer: ultraviolet light and ginkgo biloba, together with other antioxidants, are a safe and powerful, but largely ignored, treatment option for the prevention of cancer. *Med Hypotheses* 66: 1152-1156, 2006
31. Erdem C. Psoriyazisde biyolojik tedavi ajanları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 13: 84-88, 2005
32. Ertuğrul E, Turgay M. Psoriyazis immünopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 13:13-15, 2005
33. Fairbairn DW, Olive PL, O'Neill KL. The comet assay: a comprehensive review. *Mutat Res* 339: 37-59, 1995
34. Fenech M. The cytokinesis-block micronucleus technique: a detailed description of the method and its application to genotoxicity studies in human populations. *Mutat Res* 285: 35-44, 1993
35. Flindt-Hansen H, McFadden N, Eeg-Larsen T, Thune P. Effect of a new narrow-band UVB lamp on photocarcinogenesis in mice. *Acta Derm Venereol* 71: 245-248, 1991
36. Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, Pasquini P, Abeni D. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 141: 1580-1584, 2005
37. Frenzilli G, Betti C, Davini T, Desideri M, Fornai E, Giannessi L, Maggiorelli F, Paoletti P, Barale R. Evaluation of DNA damage in leukocytes of ex-smokers by single cell gel electrophoresis. *Mutat Res* 29: 117-123, 1997
38. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 25: 606-615, 2007

39. Galadari I, Sharif MO, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. *Clin Dermatol* 23: 491-502, 2005
40. Ghoreschi K, Weigert C, Rocken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin Dermatol* 25: 574-580, 2007
41. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 21: 263-271, 2007
42. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol* 25: 535-546, 2007
43. Güneş AT, Altınar D. Psöriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 13: 1-4, 2005
44. Ibbotson SH, Bilsland D, Cox NH, Dawe RS, Diffey B, Edwards C, Farr PM, Ferguson J, Hart G, Hawk J, Lloyd J, Martin C, Moseley H, McKenna K, Rhodes LE, Taylor DK; British Association of Dermatologists. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 151: 283-297, 2004
45. Ichihashi M, Ahmed NU, Budiyo A, Wu A, Bito T, Ueda M, Osawa T. Preventive effect of antioxidant on ultraviolet-induced skin cancer in mice. *J Dermatol Sci* 23: 45-50, 2000
46. Ichihashi M, Ueda M, Budiyo A, Bito T, Oka M, Fukunaga M, Tsuru K, Horikawa T. UV-induced skin damage. *Toxicology* 15: 21-39, 2003
47. Iizuka H, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res* 295: 55-59, 2003
48. Jain VK, Bansal RK, Aggarwal SK, Chaudhary SD, Saini AS. Erythrocyte glutathione peroxidase activity and plasma vitamin E status in patients with psoriasis. *J Dermatol* 15: 487-490, 1988

49. Jin GH, Liu Y, Jin SZ, Liu XD, Liu SZ. UVB induced oxidative stress in human keratinocytes and protective effect of antioxidant agents. *Radiat Environ Biophys* 46: 61-68, 2007
50. Kassie F, Parzefall W, Knasmüller S. Single cell gel electrophoresis assay: a new technique for human biomonitoring studies. *Mutat Res* 463: 13-31, 2000
51. Kaya Tİ. Psoriyazisin topikal tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 13: 68-73, 2005
52. Keller KL, Fenske NA. Uses of vitamins A, C, and E and related compounds in dermatology: a review. *J Am Acad Dermatol* 39: 611-625, 1998
53. Kokcam I, Naziroglu M. Antioxidants and lipid peroxidation status in the blood of patients with psoriasis. *Clin Chim Acta* 289: 23-31, 1999
54. Kremers HM, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE. Heart disease in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 57: 347-354, 2007
55. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 46: 1-23, 2002
56. Krutman J: Therapeutic Photomedicine: Phototherapy. Beşinci baskı. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (ed), Mc Graw Hill Inc, New York 1999, S: 2870
57. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 41: 220-224, 2002
58. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 22: 866-873, 2007

59. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbom A, Stahle-Bäckdahl M. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 19: 225-230, 2004
60. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 54: 614-621, 2006
61. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol Appl Pharmacol* 15: 298-308, 2004
62. McKelvey-Martin VJ, Green MH, Schmezer P, Pool-Zobel BL, De Meo MP, Collins A. The single cell gel electrophoresis assay (comet assay): a European review. *Mutat Res* 288: 47-63, 1993
63. McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol* 27: 17-23, 2006
64. Mobini M, Toussaint S, Kamino H: Noninfectious Erythematous, Papular, and Squamous Disease. *Lever's Histopathology of the Skin*. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF. Dokuzuncu baskı 2005, S:185-189
65. Moller P. Assessment of reference values for DNA damage detected by the comet assay in human blood cell DNA. *Mutat Res* 612: 84-104, 2006
66. Moller P. The alkaline comet assay: towards validation in biomonitoring of DNA damaging exposures. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 98: 336-345, 2006
67. Moller P, Wallin H, Dybdahl M, Frentz G, Nexø BA. Psoriasis patients with basal cell carcinoma have more repair-mediated DNA strand-breaks after UVC damage in lymphocytes than psoriasis patients without basal cell carcinoma. *Cancer Lett* 151: 187-192, 2000

68. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 25: 524-528, 2007
69. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, Burg G, Liu YJ, Gilliet M. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 202: 135-143, 2005
70. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 113: 1664-1675, 2004
71. Nocentini S, Guggiari M, Rouillard D, Surgis S. Exacerbating effect of vitamin E supplementation on DNA damage induced in cultured human normal fibroblasts by UVA radiation. *Photochem Photobiol* 73: 370-377, 2001
72. Norris DA, Lyons MB, Middleton MH, Yohn JJ, Kashihara-Sawami M. Ultraviolet radiation can either suppress or induce expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) on the surface of cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 95: 132-138, 1990
73. Odom RB, James WD, Berger TG: *Andrew's Diseases of the Skin*. Dokuzuncu baskı. WB Saunders, Philadelphia 2000, S: 218-229
74. Olive PL. DNA damage and repair in individual cells: applications of the comet assay in radiobiology. *Int J Radiat Biol* 75: 395-405, 1999
75. Ostling O, Johanson KJ. Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun* 123: 291-298, 1984
76. Ozawa M, Ferenczi K, Kikuchi T, Cardinale I, Austin LM, Coven TR, Burack LH, Krueger JG. 312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med* 15: 711-718, 1999

77. Özbilir Ö, Gülekon A. Biologic therapy for psoriasis. *Türkderm* 39: 233-240, 2005
78. Peus D, Meves A, Pott M, Beyerle A, Pittelkow MR. Vitamin E analog modulates UVB-Induced signaling pathway activation and enhances cell survival. *Free Radical Biology & Medicine* 30: 425-432, 2001
79. Pinnell SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol* 48: 1-19, 2003
80. Piskin G, Sylva-Steenland RM, Bos JD, Teunissen MB. T cells in psoriatic lesional skin that survive conventional therapy with NB-UVB radiation display reduced IFN-gamma expression. *Arch Dermatol Res* 295: 509-516, 2004
81. Placzek M, Gaube S, Kerkmann U, Gilbertz KP, Herzinger T, Haen E, Przybilla B. Ultraviolet B-induced DNA damage in human epidermis is modified by the antioxidants ascorbic acid and D-alpha-tocopherol. *J Invest Dermatol* 124: 304-307, 2005
82. Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 17: 257-270, 2003
83. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Erythrocyte damage in mild and severe psoriasis. *Br J Dermatol* 150: 232-244, 2004
84. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 303: 33-39, 2001
85. Rodighiero G, Dall'Acqua F. Present aspects concerning the molecular mechanisms of photochemotherapy with psoralens. *Drugs Exp Clin Res* 12: 507-515, 1986

86. Runger TM, Moller K, Jung T, Dekant B. DNA damage formation, DNA repair, and survival after exposure of DNA repair-proficient and nucleotide excision repair-deficient human lymphoblasts to UVA1 and UVB. *Int J Radiat Biol* 76: 789-797, 2000
87. Sardas S, Aygun N, Karakaya AE. Genotoxicity studies on professional hair colorists exposed to oxidation hair dyes. *Mutat Res* 27: 153-161, 1997
88. Sardas S, Karahalil B, Karakaya AE, Sasmaz R. Mutagenic risk in psoriatic patients before and after 8-methoxypsoralen and long-wave ultraviolet radiation. *Mutat Res* 312: 79-83, 1994
89. Sardas S, Walker D, Akyol D, Karakaya AE. Assessment of smoking-induced DNA damage in lymphocytes of smoking mothers of newborn infants using the alkaline single-cell gel electrophoresis technique. *Mutat Res* 335: 213-217, 1995
90. Seifert O, Holmberg J, Linnarsson BM. Decreased activity of neutrophil glutathione peroxidase in chronic plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 57: 528-529, 2007
91. Shapiro SS, Saliou C. Role of vitamins in skin care. *Nutrition* 17: 839-844, 2001
92. Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res* 175: 184-91, 1988
93. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis: the new therapeutic frontier. *Arch Dermatol* 138: 657-663, 2002
94. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler D, Finlay AY, Griffiths CE, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD; British Association of Dermatologists. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 153: 486-497, 2005

95. Spann CT, Barbagallo J, Weinberg JM. A review of the 308-nm excimer laser in the treatment of psoriasis. *Cutis* 68: 351-352, 2001
96. Sterenborg HJ, van Weelden H, van der Leun JC. The dose-response relationship for tumourigenesis by UV radiation in the region 311-312 nm. *J Photochem Photobiol B* 2: 179-194, 1988
97. Sterry W, Barker J, Boehncke WH, Bos JD, Chimenti S, Christophers E, De La Brassinne M, Ferrandiz C, Griffiths C, Katsambas A, Kragballe K, Lynde C, Menter A, Ortonne JP, Papp K, Prinz J, Rzany B, Ronnevig J, Saurat JH, Stahle M, Stengel FM, Van De Kerkhof P, Voorhees J. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 151: 3-17, 2004
98. Stewart MS, Cameron GS, Pence BC. Antioxidant nutrients protect against UVB-induced oxidative damage to DNA of mouse keratinocytes in culture. *J Invest Dermatol* 106: 1086-1089, 1996
99. Strober BE, Menon K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 53: 652-659, 2005
100. Şanlı H. Tırnak psoriyazisi ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 13: 39-45, 2005
101. Tanino Y, Budiyo A, Ueda M, Nakada A, Nyou WT, Yanagisawa M, Ichihashi M, Yamamoto Y. Decrease of antioxidants and the formation of oxidized diacylglycerol in mouse skin caused by UV irradiation. *J Dermatol Sci Suppl* 1: 21-28, 2005
102. Tice RR, Andrews PW, Hirai O, Singh NP. The single cell gel (SCG) assay: an electrophoretic technique for the detection of DNA damage in individual cells. *Adv Exp Med Biol* 283: 157-164, 1991
103. Treloar V. Chemoprevention and vitamin E. *J Am Acad Dermatol* 57: 903, 2007

104. Tuncer S. Psoriatik artrit. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 13: 32-38, 2005
105. Tüzün B, Kotogyan A, Aydemir EH, Baransü O: Dermatoloji. İkinci baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1994, S: 475-476
106. Tzu J, Kerdel F. From conventional to cutting edge: the new era of biologics in treatment of psoriasis. Dermatol Ther 21: 131-141, 2008
107. Tzung TY, Rünger TM. Assessment of DNA damage induced by broadband and narrowband UVB in cultured lymphoblasts and keratinocytes using the comet assay. Photochem Photobiol 67: 647-650, 1998
108. Ukşal Ü. Fotoimmünoterapi ve kullanım alanları. Galenos 1999; S:12-14.
109. Van de Kerkhof PC, Vissers WH. The topical treatment of psoriasis. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 16: 69-83, 2003
110. Van Weelden H, De La Faille HB, Young E, van der Leun JC. A new development in UVB phototherapy of psoriasis. Br J Dermatol 119: 11-19, 1988
111. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. Atherosclerosis 190: 1-9, 2007
112. Walters IB, Ozawa M, Cardinale I, Gilleaudeau P, Trepicchio WL, Bliss J, Krueger JG. Narrowband (312-nm) UV-B suppresses interferon gamma and interleukin (IL) 12 and increases IL-4 transcripts: differential regulation of cytokines at the single-cell level. Arch Dermatol 139: 155-161, 2003
113. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. Br J Dermatol 153: 706-714, 2005

- 114.** Wulf HC, Hansen AB, Bech-Thomsen N. Differences in narrow-band ultraviolet B and broad-spectrum ultraviolet photocarcinogenesis in lightly pigmented hairless mice. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 10: 192-197, 1994
- 115.** Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? *J Am Acad Dermatol* 49: 66-77, 2003
- 116.** Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol* 49: 78-86, 2003