

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PSORİAZİSTE SERUM TOTAL IgE, EOZİNOFİL KATYONİK
PROTEİN VE EOZİNOFİL DÜZEYLERİ**

Dr. İbrahim YEŞİLDAĞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Rafet KOCA

ZONGULDAK
2012

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PSORİAZİSTE SERUM TOTAL IgE, EOZİNOFİL KATYONİK
PROTEİN VE EOZİNOFİL DÜZEYLERİ**

Dr. İbrahim YEŞİLDAĞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Rafet KOCA

ZONGULDAK
2012

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Psoriasisde Serum Total IgE, Eozinofil Katyonik Protein ve Eozinofil Düzeyleri

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. İbrahim YEŞİLDAĞ

Tez Savunma Tarihi : 04/10/2012

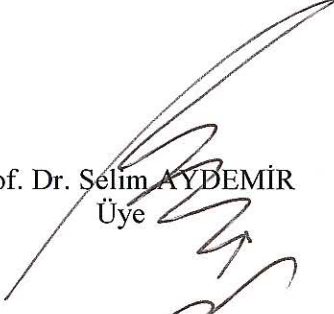
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Rafet KOCA



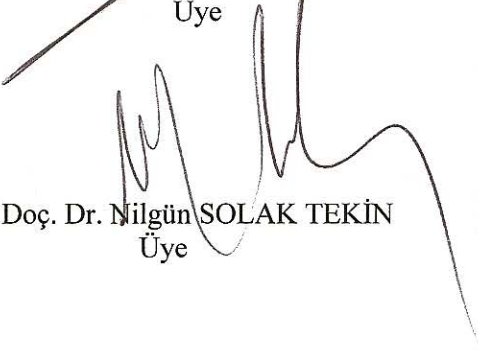
Prof. Dr. Rafet KOCA
Jüri Başkanı



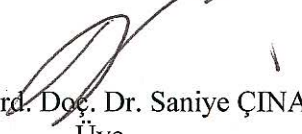
Prof. Dr. A. Eksal KARGI
Üye



Prof. Dr. Selim AYDEMİR
Üye



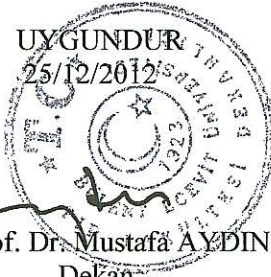
Doç. Dr. Nilgün SOLAK TEKİN
Üye



Yrd. Doç. Dr. Saniye ÇINAR
Üye

UYGUNDUR

25/12/2012



Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, güzel ve örnek bir ortamda çalışma fırsatı veren, hayatım boyunca saygı ve sevgi ile anacağım, tezimin planlanması ve sonuçlanması aşamasına kadar geçen süreçte büyük desteği olan başta değerli tez hocam Prof. Dr. Rafet KOCA olmak üzere, Prof. Dr. H. Cevdet ALTINYAZAR, Doç. Dr. Nilgün SOLAK TEKİN ve Yrd. Doç. Dr. Saniye ÇINAR'a;

Araştırmanın temelini oluşturan parametrelerin çalışılmasında emeği geçen Doç. Dr. İshak Özel TEKİN ve İmmünoloji Anabilim Dalı çalışanlarına;

İstatistiksel analiz aşamasında katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim görevlileri Füzüzan KÖKTÜRK ve Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL'a;

Dört yılımı keyifle paylaştığım, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Gülben SARICI, Uzm. Dr. Tuna SEZER, Uzm. Dr. Selda IŞIK, Uzm. Dr. Ayşegül ALPAY, Uzm. Dr. Serdar BOSTAN, Uzm. Dr. Sibel DUYSAK, Dr. Nuriye ÖZER, Dr. Seda Sevinç KAYA ve Dr. Duygu GENCER ile tezin istatistiksel değerlendirmesinde teknik destek sağlayan ve bilimsel tecrübesini paylaşan Dr. Adem GENCER'e; sosyal ve bilimsel desteklerini esirgemeyen dostlarım Dr. Cihan ÇELİK, Dr. Ferhat EGE ve Dr. Erdem MARAŞLI'ya;

Uzmanlık eğitimim boyunca destek olan çalışan, yardımsever ve güler yüzlü başta sorumlu hemşiremiz Esin TEKİN ÜNLÜER olmak üzere tüm Deri ve Zührevi Hastalıkları servisi hemşireleri, sekreterleri ve personeline;

Hayatım boyunca her zaman desteklerini yanımda hissettiğim, sevgi, şefkat ve sabrını esirgemeyen sevgili annem, babam, kardeşlerim ve elbette eşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. İbrahim YEŞİLDAĞ

Zonguldak 2012

ÖZET

Yeşildağ İ. Psoriaziste Serum Total IgE, Eozinofil Katyonik Protein ve Eozinofil Düzeyleri. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Zonguldak 2012.

Psoriasis kronik, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır. Etyopatogenezi net açıklanamamakla birlikte patogeneizde Th1 hücre aracılı keratinosit proliferasyonu mevcuttur. Ancak klinik tablo kötüleştikçe Th2'ye doğru bir geçiş olduğu gösterilmiştir. Son yapılan araştırmalarda, psoriaziste total IgE ve ECP düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Bu nedenle psoriasis patogenezinde Th2 sitokinleri ve mediatörlerinin de rolü olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, psoriasis hastalarında total immünglobulin E (IgE), eozinofil katyonik protein (ECP) ve eozinofil düzeyleri ve elde edilen sonuçların klinik şiddetle korelasyonunun araştırılması planlandı. Psoriasis ve atopi arasındaki muhtemel ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya prospektif olarak Mart 2011 - Mart 2012 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları bölümüne başvuran 46 psoriasis hastası ve 42 gönüllü sağlıklı birey dahil edildi. Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden total IgE, ECP ve eozinofil düzeylerinin araştırılması amacıyla 2 tüp 5 cc venöz kan alındı. Öncelikle hasta verileri, sağlıklı kontrol grubu verileri ile karşılaştırıldı. Hastalık şiddeti Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PASI)'ne göre hafif, orta ve şiddetli olarak gruplandırıldı. Psoriazisli hastalarda cinsiyet, aile öyküsü, PASI, hastalık süresi ve psoratik artrit (PsA) varlığı gibi klinik özellikler ile serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri arasındaki ilişki incelendi.

Fluoroenzimimmünoassay yöntemiyle yapılan incelemede, psoriazisli hastalarda total IgE değerleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek saptandı ($p=0.001$). Serum ECP ve eozinofil düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel fark gözlenmedi ($p=0.432$, $p=0.630$). PsA öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (her biri için $p>0.05$). Psoriasis hastalarında serum total IgE, ECP ve eozinofil değerleri arasında korelasyon gözlenmedi ($p>0.05$). Ayrıca, PASI skoruna göre hastalık şiddeti ve hastalık süresi ile değişkenler arasında ilişki saptanmadı. Psoriasis hastalarının aksine, sağlıklı kontrollerde ECP ve eozinofil düzeyleri arasında orta derecede pozitif korelasyon saptandı ($r=0.48$, $p=0.001$).

Sınırlı sayıda hasta ile yaptığımız bu çalışma, psoriazisli hastalarda Th2 varlığını kısmen yansıtmaktadır. Psoriaziste, Th2 lenfosit rolünün daha iyi anlaşılması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, psoriaziste, Th2 sitokinlerden IL-4 ve IL-10 üretimini arttıran tedavi modalitelerinin üzerinde daha fazla durulması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Total IgE, Eozinofil Katyonik Protein (ECP), Eozinofil

ABSTRACT

Yesildag I. Serum Total IgE, Eosinophil Cationic Protein and Eosinophil Levels in Psoriasis. Bülent Ecevit University, Medical School, Thesis in Dermatovenereology. Zonguldak 2012.

Psoriasis is known as a chronic, autoimmune, inflammatory disease. Its etiopathogenesis is not clearly explained, however, Th1-cell-mediated keratinocyte proliferation is seen in pathogenesis. But, it is shown that transition towards Th2 if the clinical situation get worse. Latest investigations determined the high levels of total IgE and ECP in psoriasis. Therefore, Th2 cytokines and mediators is believed to play a role in the pathogenesis of psoriasis. In this study, it is planned to investigate serum total IgE, eosinophil cationic protein (ECP) and eosinophil levels in patients with psoriasis and correlation the results of data with clinical violence. We examined the probable relation between psoriasis and atopy.

In this prospective study, 46 patients with psoriasis who applied and 42 healthy volunteer subjects were included between the dates of March 2011 - March 2012 to the Department of Dermatovenereology in Bülent Ecevit University Hospital. 2 tubes of 5 cc venous blood were taken from patients and healthy volunteers to investigate total IgE, ECP and eosinophil levels. Firstly, we compared the data of the patients and healthy control groups. Severity of disease divided into three groups according to the PASI as mild, moderate and severe. We examined the relation between serum total IgE, ECP, eosinophil levels and clinical features like gender, family history, PASI, during of the disease, PsA in patients with psoriasis.

In examination with flouorezymeimmunoassay method, total IgE levels was significantly higher when compared with control group ($p=0.001$). Serum ECP and eosinophil levels did not differ statistically between two groups ($p=0.432$, $p=0.630$). There was no statistically significant difference in serum total IgE, ECP, eosinophil levels between patients with and without a history of PsA (for each one $p>0.05$). There was no correlation between serum total IgE levels and ECP and eosinophils in patients with psoriasis ($p>0.05$). In addition, we didn't find correlated data between the variables and disease severity according to the PASI score and duration of illness. In contrast to psoriasis patients, healthy controls had a moderate positive correlation between ECP and eosinophil levels ($r=0.48$, $p=0.001$).

This study done with a limited number of patients, reflects partially presence of Th2 lymphocyte in patients with psoriasis. There is a need of more extensive studies for a better understanding the role of Th2 lymphocyte in psoriasis. In addition, we suggest to focus more on treatments that induce the production of Th2 sitokins IL-4 and IL-10 in psoriazis.

Key Words: Psoriasis, total IgE, eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİL DİZİNİ.....	x
TABLO DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Psoriasis	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etyopatogenez.....	4
2.1.4. Tetikleyici Faktörler	15
2.1.5. Klinik.....	16
2.1.6. Komorbiditeler	20
2.1.7. Tanı	21
2.1.8. Klinik skorelama.....	23
2.1.9. Ayırıcı tanı	24
2.1.10. Tedavi.....	24
2.2. Atopi	33
2.2.1. Eozinofil	34
2.2.2. Eozinofil Katyonik Protein (ECP)	37
2.2.3. Total IgE.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Çalışma Düzeni ve Olgu Seçimi	41
3.2. Kan Örneklerinin Hazırlanması	41
3.3. Tanımlayıcı Değişken Olarak Sosyodemografik ve Klinik Özellikler.....	42
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	42

4. BULGULAR	44
4.1. Tanımlayıcı Değişken Olarak Sosyodemografik ve Klinik Bulgular.....	44
4.1.1. Psoriazisli hasta ve kontrol grubuna ait sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması.....	44
4.1.2. Psoriazis hastalarında hastalık aktivitesine ait bulgular	45
4.2. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Veriler.....	45
4.2.1. Hasta ile kontrol grubu arasında değişkenlerin karşılaştırılması	45
4.2.2. Psoriazisli kadın hasta ve kadın kontrol grubuna ait verilerin karşılaştırılması.....	47
4.2.3. Psoriazisli erkek hasta ve erkek kontrol grubuna ait verilerin karşılaştırılması.....	47
4.2.4. Cinsiyete göre hasta verilerinin karşılaştırılması.....	48
4.2.5. Şiddetli psoriazis grubu ile orta şiddette psoriazis grubuna ait verilerin karşılaştırılması.....	48
4.2.6. Aile öyküsüne göre verilerin karşılaştırılması	49
4.2.7. PsA varlığına göre verilerin karşılaştırılması	49
4.3. Korelasyon Analizleri.....	50
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ	64
7. KAYNAKLAR	65
8. EKLER	78
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	78
Ek 2: Bilgilendirilmiş Olur Formu	79

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama
κ	: Kappa
μ	: Mikro
ANA	: Anti nükleer antikor
ApoE	: Apolipoprotein E
APC	: Antijen sunan hücre
CLA	: Kutanöz lenfosit antijen
CD	: Farklılaşma kümesi
DC	: Dendritik hücre
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ECP	: Eozinofilik katyonik protein
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ELAM	: Endotelyal lökosit antijen molekülü
EPO	: Eozinofil peroksidaz
EDN	: Eozinofil derive nörotoksin
GMCSF	: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
GMP	: Guanozin mono fosfat
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HLA	: İnsan lökosit antijen
ICAM	: İntrasellüler adezyon molekülü
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünoglobulin
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
LFA	: Lenfosit fonksiyonuyla ilişkili antijen
MBP	: Eozinofil major basic protein
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
mRNA	: Haberci ribonükleik asit

NK	: Doğal öldürücü
NK-κB	: Nükleer faktör κB
NO	: Nitrik oksit
PAF	: Platelet-aktive edici faktör
PASI	: Psoriazis alan ve şiddet indeksi
PDC	: Plazmasitoid dentritik hücreler
PsA	: Psoriatik artrit
PSORS	: Psoriazise yatkınlık
PUVA	: Psoralen+Ultraviyole A
RANTES	: Regulated and normal T cell expressed and secreted
sIL-2R	: Solubl İnterlökin-2 reseptörü
Tc	: T sitotoksik
TCR	: T hücre reseptörü
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
Th	: Yardımcı T lenfosit
TLR	: Toll-like reseptörleri
TMP	: 4,5,8-trimetilpsoralen
TNF	: Tümör nekroz faktör
Treg	: T regülatuar
UV	: Ultraviyole
UVA	: Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B
VCAM	: Vasküler hücre adezyon molekülü
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
5-MOP	: 5-Metoksipsoralen
8-MOP	: 8-Metoksipsoralen

ŞEKİL DİZİNİ

Sekil

Sayfa

Şekil 1. Psoriaziste Th lenfosit subgrupları.....	8
---	---

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Gruplara ait sosyodemografik özellikler	45
Tablo 2. Hastalık aktivitesine göre psoriasis hastalarının dağılımı.....	45
Tablo 3. Psoriasis hastaları ve kontrol grubunun ortalama serum total IgE, ECP ve eozinofil değerleri.....	46
Tablo 4. Her iki grupta referans aralığına göre yüksek serum total IgE, ECP ve eozinofil değerlerine sahip hasta ve sağlıklı kişi sayı ve oranları	46
Tablo 5. Şiddetli psoriasis hastaları ile kontrol grubunun serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri	46
Tablo 6. Orta şiddetli psoriasis hastaları ile kontrol grubunun serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri.....	47
Tablo 7. Psoriasisli kadın hastalar ile kontrol grubundaki kadın olguların serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri	47
Tablo 8. Psoriasisli erkek hastalar ile kontrol grubundaki erkek olguların serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri	48
Tablo 9. Psoriasisli erkek ve kadın hastaların serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri.....	48
Tablo 10. Şiddetli ve orta şiddetli psoriasis grubundaki hastalarda serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri.....	49
Tablo 11. Aile öyküsü olan ve olmayan psoriasisli hastaların serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri.....	49
Tablo 12. PsA öyküsü olan ve olmayan psoriasisli hastaların serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri.....	50
Tablo 13. Psoriasisli hastalarda serum total IgE, ECP ve eozinofil değerlerinin korelasyon analizi	50
Tablo 14. Kontrol grubunda serum total IgE, ECP ve eozinofil değerlerinin korelasyon analizi	51
Tablo 15. PASI skoruna göre hastalık şiddeti ile serum total IgE, ECP ve eozinofil değerlerinin korelasyon analizi.....	51
Tablo 16. Psoriasis hastalarının hastalık süresi ile serum total IgE, ECP ve eozinofil değerlerinin korelasyon analizi.....	51

Tablo 17. Psoriazisli hastaların biyokimyasal değerleri	52
Tablo 18. Kontrol grubundaki olguların biyokimyasal değerleri.....	54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis, etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen, kronik seyirli, tekrarlayıcı, inflamatuvar ve hiperproliferatif bir deri hastalığıdır. Hastalık keskin sınırlı, eritemli, indüre plaklar ve papüller üzerine yerleşmiş, parlak sedef renkli skuamalar ile karakterizedir (1,2). Psoriasis genel popülasyonda % 2-3 oranında görülmektedir. En sık görülen klinik tipi psoriasis vulgaristir. Bunun dışında atipik klinik formlar olan püstüler, artropatik, eritrodermik, palmoplantar ve invers psoriasis tipleri vardır.

Psoriasis hastalığının etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. Genetik, epidermal keratinosit bozuklukları, lökosit kemotaktik faktörleri, poliaminler, siklik nükleotidler, büyüme faktörleri ve bağlayıcı proteinleri, poliaminler, siklik nükleotidler, proteinazlar ve immünolojik mekanizma değişiklikleri etyopatogeneizde suçlanan faktörlerdir. Tüm faktörlere rağmen, patogeneizde temel olarak hücrel inflamasyon ve epidermal proliferasyon dikkat çekmektedir. Son yirmi yılda yapılan immünopatogeneiz çalışmaları, T lenfositler ve pro-inflamatuvar sitokinlerin rolü üzerinde yoğunlaşmıştır. Psoriasis IFN- γ ve IL-2 eksprese eden Th1 tip immün yanıt ile karakterizedir. Ancak tetikleyici etki mekanizması net değildir. Çeşitli hastalıkların Th1 ve Th2 hücrel immün sistem arasındaki dengeyle ilişkili olduğu bilinmektedir (3,4). Yapılan çalışmalarda, psoriasteste inflamatuvar sürecin Th1 aracılı olduğu saptanmış, ancak klinik tablo kötüleştiğinde Th2'ye doğru bir geçiş olduğu gösterilmiştir. Son yapılan araştırmalarda total IgE ve ECP düzeyinde artış olduğu saptanmıştır. Bu nedenle psoriasis patogeneizinde Th2 sitokinleri ve mediatörlerinin de rolü olduğu düşünülmektedir. Total IgE ve ECP genellikle atopik zeminde yükselen iki önemli parametredir ve atopinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Serum total IgE, ECP ve eozinofil değerleri alerjik hastalıkların araştırılmasında kullanılan temel parametrelerdir. Sağlıklı bireylerde serum düzeyleri düşük ya da normal iken; atopik bireylerde, parazitoz, bakteriyel ve HIV gibi viral enfeksiyonlar ile bazı kanser türlerinde yüksek bulunmaktadır. Bu hastalıkların bazılarında serum konsantrasyonları, hastalık aktivitesi ve şiddeti ile ilişkili olup prognostik faktör olarak kullanılmaktadır. Literatürlerde psoriasis hastalarında atopi varlığı ile ilgili sonuçlar oldukça sınırlıdır. Yüksek serum total IgE, ECP ve eozinofil

düzeyleri Th2 dominant hastalıklar ile ilişkilidir. Bunun psoriasis hastalarında yaygın bir durum olmaması, araştırmayı çekici kılmaktadır. Araştırmamızın amacı psoriasis hastalarında total IgE, ECP ve eozinofil düzeylerini değerlendirerek, psoriasis patogenezinin Th2'nin eşlik edip etmediğinin araştırılması ve klinik şiddet ile korelasyonunun ortaya konmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

Psoriasis deri, saçlı deri, tırnak ve eklemlerin inflamatuvar, hiperproliferatif, kronik bir hastalıdır. Tipik deri lezyonu keskin sınırlı, eritemli, sedefi beyaz skuamlarla kaplı papül ve plaklardır. Lezyonlar genellikle simetrik yerleşimli olup, sıklıkla ekstremitelerin ekstansör yüzleri, dizler, dirsekler, sakral bölgeler ve saçlı deride yerleşmektedir (1,5).

2.1.1. Tarihçe

Psoriasis bilinen en eski deri hastalıklarından biridir. Hipokrat (M.Ö. 416-377) hastalığa benzer tablolar için “psora” terimini kullanmıştır. Yunancada “psora” kaşıntılı ve kepekli deri hastalıklarını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Galen (M.S. 133-200) hastalığı daha detaylı olarak tanımlamıştır. Tipik özelliklerini tanımlayan Robert Willian (1798) ise hastalığın lepradan farklı ve özel bir hastalık olduğunu belirtmiştir. Psoriazisi günümüzde tanımlandığı şeklinde ilk kez tarifleyen ve hastalığı “psoriasis” terimiyle adlandıran isim ise Ferdinand Hebra (1841) olmuştur. 1871 yılında Koebner kendi ismiyle anılan fenomeni tanımlamış, 1889’da ise Duncan Bukley 1000 olguluk bir psoriasis serisi bildirmiştir. Kaposi (1890) ise hastalığa ait diğer fenomenleri ve tanımları yapmıştır (6-10).

2.1.2. Epidemiyoloji

Dermatoloji polikliniğine başvuruların % 6-8’ini psoriasisli hastalar oluşturmaktadır (11). Dünyanın her yerinde görülebilen hastalığın sıklığı, etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir (7,10). Psoriasis prevalansı epidemiyolojik çalışmalarda % 0.2-4.8 arasında, ortalama % 2 oranında bildirilmektedir. Avrupa, Kuzey Amerika ve Avusturalya’da yapılan çalışmalar beyaz ırkın diğer ırklara göre daha çok etkilendiğini göstermiştir. Psoriasis eskimolar, zenciler, kızılderililer ve sarı ırkta daha seyrek görülmektedir (1,11).

Kundakçı ve arkadaşlarının Türkiye’de yaptıkları bir çalışmada psoriasis prevalansı % 1.3 olarak saptanmıştır (12). Psoriasis her iki cinsi eşit sıklıkla etkiler ancak kadınlarda genellikle daha erken yaşta başlar (1,13). Solak Tekin ve arkadaşlarının Zonguldak bölgesinde yaptıkları çalışmada kadın/erkek oranı 1.18 olarak bildirilmiştir (14).

Psoriasis her yaşta görülmesine karşın, ilk belirtiler hastaların % 70’inde 40 yaşından önce ve sıklıkla 3. dekatta başlar. Bazı çalışmalarda ise hastalığın 20-30 ve 50-60 yaşlarında pik yaptığı gösterilmiştir (13). Çocukluk çağı psoriazisi 10 yaşından önce % 10 oranında görülürken, % 2 oranında da 2 yaşından önce başlamaktadır. Erken yaşta başlayan ve aile öyküsü bulunan hastaların prognozu daha kötü olmaktadır (13).

2.1.3. Etyopatogenez

Psoriaziste primer patojenik faktör, hücre çoğalmasında normal kontrol mekanizmalarının bozulması ile ortaya çıkan epidermal proliferasyon artışı ve keratinizasyon bozukluğudur. Epidermal hiperproliferasyona yol açabilen çeşitli immünolojik, biyokimyasal ve ultrastrüktürel anomaliler psoriasis patogenezi ve etiyojisine açıklık getirmek amacıyla araştırılmaktadır (15).

Psoriasis genetiği

Popülasyon çalışmaları ve soyağacı analizlerinde, psoriaziste poligenik ve multifaktöryel bir kalıtım olduğunu düşündüren bulgular saptanmıştır. İkiz çalışmaları, genetik (kalıtım) bağımlı fenotipik değişkenlik oranının yaklaşık % 80 olduğunu göstermektedir (16). Tek yumurta ikizlerinde bir uyum saptanmaması, psoriaziste multifaktöryel kalıtım ve genetik temel ile çevresel faktörler arasında bir etkileşim olduğunu göstermektedir. Pozitif aile öyküsü çocukluk çağı psoriasis hastalarının % 71’inde bulunur (17).

Psoriaziste otozomal dominant, otozomal resesif, oligenetik ve poligenetik kalıtım modelleri tanımlanmıştır. Genetik çalışmalar ile psoriaziste en az 19 lokus belirlenmiştir. Bu lokuslar 15 farklı kromozomda yerleşmiştir. Genetik çalışmaların

yaklaşık % 50'sinde saptanan major genetik determinant PSORS1 lokusu, kromozom 6p21'in "class I major histocompatibility complex (MHC)" bölgesinde yerleşmiştir (18,19). Psoriazisli hastaların MHC klas I antijenlerinden HLA B13, B17, Bw16, Bw17, Bw6, Bw37, Bw57, A30 ve klas II antijenlerinden HLA-DR7'yi taşıdığı gösterilmiştir. Psoriaziste, etnik gruptan bağımsız olarak en yüksek birliktelik % 70 oranıyla insan lökosit antijenleri (HLA) klas I antijeni olan HLA-Cw6'yı kodlayan gen ile gösterilmiştir (18,20). HLA-Cw6 guttat psoriazis ve akut başlangıçlı yaygın erüptif psoriaziste pozitif saptanırken; psoriatik tırnak tutulumu, PsA ve palmoplantar püstülozda genellikle negatiftir. Koebner fenomeni de HLA-Cw6 pozitif psoriazisli hastalarda daha yaygındır (21,22). HLA-Cw*0602 ise özellikle erken başlangıçlı olmayan, hızla yaygınlaşan ve rekürren psoriazis ile ilişkilidir. HLA-Cw*0602 pozitif psoriazisli hastalarda gebelik sırasında remisyon gözlenirken, negatif gebelerde ise hastalık sabit kalmakta ya da kötüleşmektedir (21).

Son çalışmalarda psoriazis ilişkili diğer genler PSORS1: 6p21.3, PSORS2: 17q25, PSORS3: 4q, PSORS4: 1q21, PSORS5: 3q21, PSORS6: 19p13-q13, PSORS7: 1p34-35, PSORS8: 16q12-q13, PSORS9: 4q28-31 şeklinde dokuz farklı lokalizasyonda tespit edilmişlerdir (23-25).

Geç başlangıçlı psoriazis, palmoplantar psoriazis ve püstüler psoriaziste HLA birlikteliği zayıftır. Ailesel risk artışı yoktur. Ancak generalize püstüler psoriaziste HLA-Bw17, PsA'da HLA-B27, eritrodermik psoriaziste HLA-B13 ve HLA-B17 antijen birlikteliği bildirilmiştir (8,26). Hastaların sadece 1/3'ünde aile öyküsü bulunması kalıtsal faktörlerin her hastada farklı oranlarda etkili olduğunu düşündürmektedir. Ailesel psoriazisin farklı ülkelerde farklı oranlarda bulunması hastalığın değişik genler tarafından düzenlendiğini göstermektedir (25,27).

Son yıllarda yapılan sınıflamaya göre psoriazis ikiye ayrılır: 40 yaşından önce başlayan aile öyküsü ve HLA ilişkisi belirgin olan tip 1 psoriazis (% 85); 40 yaş üzerinde başlayan, aile öyküsü ve HLA birlikteliği daha az olan tip 2 psoriazis (% 15) (28,29). Tip 2 psoriazisli hastaların birinci derece yakınlarında psoriazis gelişme riski 1-2 kat artarken, tip 1 psoriaziste ise 10 kat artmaktadır.

Genetik yatkınlık gösterilmesine rağmen hastalık ile HLA antijenleri arasında % 100 korelasyon olmaması, psoriaziste HLA lokusundan farklı genlerin de rol oynadığını düşündürmektedir (30,31). Psoriazisle ilişkili olarak α -1-antitripsin

inhibitör geni, interlökin 1 (IL-1) reseptör antagonisti geni ve apolipoprotein E (ApoE) geninde polimorfizm gösterilmiştir (31). Ayrıca ubikitin ligaz aktivitesini düzenleyen ve T hücre aktivatörü olan ZNF313/RNF114 geninin de psoriasis patogeneğinde rol alabileceği öne sürülmüştür (32). IL-23R, CDKAL1 ve IL-4/IL13 psoriyaze yatkınlık yaratabilen diğer gen kümeleri olarak tespit edilmiştir (33).

Psoriasis immünopatogenezi

Son 20 yılda yapılan çalışmalar, psoriasis immünopatogeneğinde T lenfositlerin ve pro-inflamatuvar sitokinlerin rolü üzerinde yoğunlaşmıştır (34). Güncel görüş, psoriasisın tek bir hücre grubu tarafından oluşturulmadığı yönündedir. Hastalığın, T-lenfositler, dentritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositler arasındaki karmaşık ilişkiler sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (35,36).

Psoriasisın karakteristik özellikleri keratinosit proliferasyonu, epidermal-dermal inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dermis damarlarında genişlemedir. Bu değişiklikler hem doğal (naive) hem de edinsel (adaptive) immün sistemin aktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (35). Doğal immün sistem hücreleri (keratinositler, dentritik hücreler, histiyositler, mastositler, endotel hücreleri) aktive olduğunda büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler üreterek edinsel immün sistemi (T lenfositler) aktive ederler.

Keratinositlerin mekanik travma gibi çevresel faktörler ile aktivasyonu sitokin (IL-2 ve TNF- α) ve ısı şok proteinlerinin salınımına neden olur. Bu maddeler epidermis ve dermiste dentritik hücrelerin aktivasyonuna yol açar. Enfeksiyon antijenleri de Toll-like reseptörlerine bağlanarak bu hücreleri aktive edebilir.

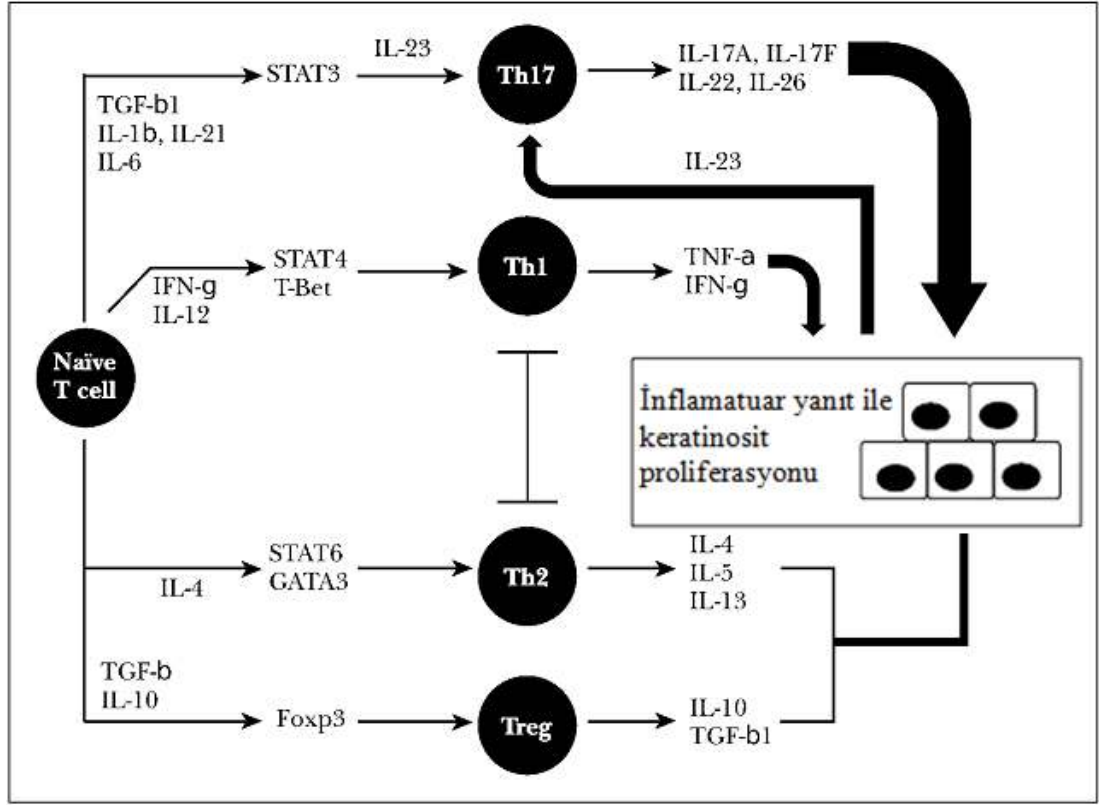
Psoriasis patogeneğinde T hücreleri; sırasıyla aktivasyon, lezyonel deriye göç ve sitokin salınımı olmak üzere üç aşamalı bir yol izler. Antijen sunan hücre (Antigen Presenting Cell (APC)) yüzeyindeki MHC I-II ile T hücre reseptörü (TCR) stimülasyonu, T hücresinin başlangıç aktivasyonu için gereklidir (37). Antijene maruz kalan deride; immatür antijen öncelikle dentritik hücreler tarafından hücre içerisine alınarak işlenir ve peptid denilen küçük parçacıklar haline getirilir. Bu peptitler hücre içerisinde bulunan MHC peptitleri ile birleşerek MHC-peptit kompleksi halinde hücre yüzeyine göç eder. Bu süreç, başlangıçta immatür olan

dentritik hücrenin olgunlaşmasına, migrasyon yeteneğinin artmasına ve bölgesel lenf noduna göç etmesine olanak tanır (35).

Lenf noduna ulaşan dentritik hücrelerin amacı, yüzeyindeki antijeni daha önce herhangi bir antijenle karşılaşmamış olan doğal T hücrelerine (CD45RA⁺) sunmaktır (35). T lenfosit aktivasyonu sırasında, dentritik hücre membran proteinleri (ICAM-1, LFA-3, CD40L, CD80/CD86 (B7 kompleksi)) ile T lenfosit membran proteinleri (sırasıyla LFA-1, CD2, CD40, CD152/CD28) arasında bağlantı gerçekleşir. Ayrıca, antijen (MHC-peptit kompleksi) ve T lenfosit reseptörleri arasında bağlantı oluşur. Bu nedenle, lenfosit aktivasyonu için, APC ile T lenfosit arasında immünolojik sinaps kurulmalıdır (35,38). Bu sinyallerin yokluğunda T hücreleri tam olarak aktive olamazlar, tersine antijene karşı anerjik hale gelirler veya apoptozise uğrarlar (39). Klonal ekspansiyona ve diferensiasyona uğrayan antijen özgü aktif T hücreleri (CD45RO⁺), hafıza ya da efektör T hücreleri olarak inflame deriye göçerler. Normal şartlar altında deriye gelen T hücrelerinin antijeni elimine etmeleriyle immün cevap sonlanmaktadır. Ancak psoriaziste T hücre infiltrasyonu ve efektör cevabı kronik olarak devam etmektedir (39,40).

Psoriaziste aktive olmuş T lenfositler IL-12 ve IFN- γ etkisi altında, ürettikleri sitokinlerin türü ve işlevlerine göre; Th1, Th2, Th17, T sitotoksik-1 (Tc1) ve regülatuar T (Treg) hücrelerine farklılaşır (Şekil 1) (35,36,38).

Aktivasyon ve maturasyon sırasında T hücreleri, psoriasis ve diğer inflamatuvar deri hastalıklarında T lenfositlerin deriye göçünü sağlayan CLA (kutanöz lenfosit antijen) adı verilen glikoprotein yapısında yeni bir yüzey reseptörü kazanırlar (23,35). Yüzeyinde CLA ve LFA-1 adezyon molekülleri bulunan aktif T lenfositler, endotel hücre membranında sunulan adezyon moleküllerine (E-selektin, P-selektin ICAM-1, VCAM-1) bağlanarak migrasyon gerçekleştirir. Böylece VLA-VCAM ve LFA-1-ICAM gibi integrin etkileşimleri sonucu ekstrasvazasyonla hasarlı epidermise doğru ilerler (34,41-44). Deriye göç eden aktif CD4⁺ T hücreleri tip 1 sitokin salgılar. Tip 1 sitokinler CD8⁺ T hücrelerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu, böylece epidermise yerleşmesini sağlarlar. Dermis ve epidermiste antijenle ikinci kez karşılaşan hücreler reaktivasyonla sitokin salgırlar (43).



Şekil 1. Psoriaziste Th lenfosit subgrupları (36)

Psoriaziste Th1 ve Tc1 hücre infiltrasyonu bulunmaktadır. Bu hücreler HLA-DR⁺, CD25⁺, CD27⁺ ve CD69⁺ gibi aktivasyon belirteçlerine sahiptir (27,37,41). Epidermiste Tc1 hücreleri artarken, dermiste Th hücreleri artar. Psoriaziste hangi T hücre tipinin patojenik olduğu kesinlik kazanmamıştır. Th hücre infiltrasyonu erken psoriatik plaklarda bulunurken, Tc1 hücre infiltrasyonu geç lezyonlarda gözlenmektedir (41,45).

Migrasyon sonrası, Th1 lenfosit dermiste dentritik hücre ile, Tc1 lenfosit epidermiste langerhans hücresi ile karşılaşır. Yeni oluşturulan bu immünolojik sinaps ile TNF-α ve INF-γ gibi proinflamatuvar sitokinler salınır (38,46). Aktifleştirilmiş dentritik hücreler ve histiyositler IL-12 ile Th1 proliferasyonunu, IL-23 ile Th-17 proliferasyonunu sağlar (36,38). Psoriaziste Th1 ve Th17 proliferasyonu, lenfosit aktivasyonunu baskılayan regülatuar T lenfosit sayısının azalmasına da bağlıdır (38).

Psoriasis lezyonlarında dentritik hücre sayısı oldukça fazladır. Dentritik hücreler ürettikleri sitokinler ile T hücre farklılaşması ve aktivasyonunu etkiler (46). Bunlar langerhans hücreleri, dermal dendrositler, plazmositoid ve myeloid dentritik

hücrelerdir (35,36). Psoriaziste dermal dentritik hücrelerin büyük çoğunluğu myeloid tiptedir (DC11c⁺) (27,38). Psoriazis plaklarında myeloid tip dentritik hücre markırları olan CD83 ve DC-LAMP⁺ proteinleri saptanmıştır (34). Dentritik hücrelerin bir diğer tipi olan plazmasitoid dentritik hücreler (PDC) de psoriatik lezyonlarda artış göstermektedir. Bu hücreler ilaçlar, streptokokal antijenler, bakteri peptidoglikanları, stres gibi uyaranlar ile aktive olarak INF- α üretirler (34,35).

Dentritik hücreler; T lenfositlere antijen sunan hücreler ve inflamatuvar hücrelere benzer fonksiyonlara sahiptir. Bu hücreler psoriatik lezyonlarda proinflamatuvar kemokin reseptörler (CCR1, CCR5 ve CCR6) ve kemotaktik sitokinler (PAF ve C5a) ekspres ederler. Ayrıca yüksek yoğunlukta hücre içi MHC-II proteinine sahiptirler. Matürasyon sırasında MHC-peptid kompleksi, T hücresine antijen sunumu amacı ile hücre membranına taşınır (47).

Th lenfositler gibi dentritik hücreler de TNF- α için önemli bir kaynak oluşturur (46). Ayrıca keratinosit proliferasyon stimülatörü olan IL-20'nin önemli bir üreticisidir. IL-23 ve TNF- α gibi NO sentetaz indükleyicisidir. IL-23 yapısal olarak IL-12 ile bağlantılıdır ve her iki molekülün ortak p40 alt birimi vardır. IL-12, p35 ve p40 alt ünitesinden, IL-23 p19 ve p40 alt ünitesinden oluşur (48). Psoriatik lezyonlarda p40 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (31). IL-12 edinsel immün sistem ve onun efektör hücreleri olan Th lenfositleri uyarırken, IL-23 ise doğal immün sistemi uyarır (35). IL-23, otoimmün hastalıklarda yeni nesil T hücre proliferasyonu olarak tanımlanan Th17 hücresinde IL-17, TNF- γ , IL-22 ve IL-6 üretimini artırır. IL-22 ve IL-6 keratinosit proliferasyonunu (akantozis) stimüle eder (38,46). IL-17, b-defensin (lezyonlarda enfeksiyonları önler) ve önemli bir kemotaktik sitokin olan IL-8 üretimi için keratinositleri uyarır. TNF- γ ise keratinositlerden IL-8, IP-10, IL-1 ve TNF- α üretimini stimüle eder. Ayrıca büyüme faktörlerinden bağımsız olarak anjiyogenezisi uyarır. Bu nedenle Th17 sitokinleri, keratinosit proliferasyonunu ve keratinositlerden inflamatuvar proteinlerin üretimini stimüle eder (Şekil 1) (38).

Psoriazis patogenezindeki hücre ve sitokinlerin karakteri, Th1 sitokin (INF- γ , TNF- α ve IL-12) seviyesinin yükseldiğini gösterir. Öte yandan, psoriazise karşı koruyucu olduğu ortaya çıkan Th2 sitokinler (IL-4, IL-5 ve IL-10) için aynı durum söz konusu değildir. Klinik araştırmalarda, IL-4 ve IL-10 gibi Th2 sitokinlerin

psoriasis tedavisi için kullanımı, psoriasis patogenezinin aksine Th1'den Th2'ye bir şift olduğunu akla getirmektedir (36).

Regülatuar T hücreleri, yüksek miktarda CD25, nöropilin-1 (NRP-1) ve foxp3 (forkhead/winged helix ailesinden) transkripsiyon faktörü eksprese eden CD4⁺ hücrelerdir. IL-10 ve TGF- β salarak otoreaktif T hücrelerini kontrol ederler ve periferik toleransta rol oynarlar. Disfonksiyone Treg hücreleri multipl skleroz, romatoid artrit, otoimmün poliglandüler sendromu tip 2 gibi otoimmün hastalıkların patogenezinde tespit edilmiştir (36). Psoriaziste IL-10 ekspresyonu normal deriye nazaran azalmıştır (49). Psoriazisli hastalarda Treg varlığının gösterilmiş olması, bu hücrelerde kantitatif eksiklikten ziyade, kalitatif eksiklik (fonksiyon bozukluğu) bulunduğu hipotezini doğurmuştur (39,50).

Psoriasis, IL-12 etkisi altında INF- γ ve TNF- α üretimi ile karakterize bir Th1 durumu olarak kabul edilir (46). Psoriatik non-lezyonel deride de T hücre sayısı artmıştır (42). Psoriazisi olmayan bir vericiden alınan kemik iliğinin psoriazisli bir hastaya transplantasyonu sonrası psoriasis iyileşmekte, benzer şekilde psoriazisi olan bir vericinin iliğinin transplante edildiği kişide psoriasis gelişmektedir (35). Psoriatik lezyonda çok sayıda aktif T lenfosit varlığı, psoriasis ve belli HLA antijenlerinin birlikteliği, Th1 kaynaklı olduğu düşünülen lenfokin profili, T hücre aktivasyonunu ve sitokin salınımını bloke eden immünosupresif tedavilerin (siklosporin-A, takrolimus, TNF- α monoklonal antikorları, anti-CD3, anti-CD4, DAB389IL-2 (Denileukin diftotox) ve alefasept gibi füzyon toksinleri) psoriasis tedavisinde etkili olması psoriazisin bir T hücre hastalığı olduğuna dair en önemli kanıttır (31,39,51).

Psoriasis hastalarında hem sistemik hem de kutanöz proinflamatuvar sitokinler özellikle de tip 1 sitokinler (IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, INF- γ , TNF- α) artmış miktarda sentezlenmektedir. Bu Th1 sitokinler aktif CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerince salınmaktadır. T hücre sitokinleri keratinositler, dentritik hücreler, endotel hücreler ve diğer lökositlerde de sitokin salınımına yol açarak kronik inflamatuvar süreç ortaya çıkmaktadır (sitokin ağ teorisi) (37). IL-2 T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu uyarırken, IL-12 ise T hücre farklılaşmasını sağlar. IL-12 tarafından indüklenen Th1 hücre proliferasyonu, TNF- α ve INF- γ üretimine yol açar (38). IL-1, IL-2, INF- γ ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) TNF- α üretimini uyarır. Psoriazisteki en önemli proinflamatuvar sitokin

olan TNF- α , keratinositlerden vasküler endotelyal hücre büyüme faktörü (VEGF) üretimini uyararak, epidermal ve vasküler hücrelerin sekonder proliferasyonunu indükler (37,49,52). Santral sinir sisteminde de tespit edilen TNF- α , psoriazise eşlik eden yorgunluk ve depresyon ile ilişkili bulunmuştur (36).

Psoriaziste temel sitokin INF- γ kabul edilir. INF- γ ; inflamatuvar yanıtın tip 1 yönünde devamını sağlayan ICAM-1 ve ELAM gibi adezyon molekülleri, transmigasyon faktörleri, kemokin reseptörlerini arttırarak T hücrelerinin dermis ve epidermise göçünü sağlar. Ayrıca keratinosit ve dentritik hücrelerden IL-12, IL-8, IP-10, IL-23, defensin ve NO sentetaz üretimini stimüle eder (38,51).

INF'lar, TNF'ler ve IL-20 psoriaziste çeşitli inflamatuvar mediatörleri kodlayan gen gruplarını kontrol eden transkripsiyon faktörlerinin (STAT1, STAT3 ve nükleer faktör κ B (NF- κ B)) aktivatörleridir (34,38). TNF- α 'nın birçok inflamatuvar etkisi NF- κ B transkripsiyon faktörünün aktivasyonuna bağlıdır. NF- κ B ekspresyonu, psoriatik lezyonel deride non-lezyonel ve normal deriye göre artmıştır (37). Aktive olan NF- κ B, hücre çekirdeğine girerek TNF- α ve diğer inflamasyon mediatörlerine ait genleri uyarır. NF- κ B aynı zamanda birçok proapoptotik ajana karşı direnç geliştirilmesinde de rol oynar (31). IL-1, NF- κ B aktivasyonu ile inflamasyon zincirini güçlendirmektedir (39). Bir hipoteze göre, doğal immünitinin en önemli patern tanıma reseptörleri olan TLR, ya ekzojen (mikroorganizmalar) ya da endojen ligandlara bağlanarak NF- κ B aktivasyonuna yol açmaktadırlar (39).

Proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin; eikosanoitler gibi inflamatuvar mediyatörlerin; katelisinler, defensinler ve S100 proteinleri gibi inflamatuvar mediyatörlerin ana üreticisi keratinositlerdir. Keratinositler INF- γ ve TNF- α etkisi altında IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 ve diğer sitokinler ile büyüme faktörlerini üretir. IL-12 ve IL-18 dentritik hücrelerden aşırı miktarda INF- γ üretimini tetikler (48,51).

Psoriaziste, T hücre aracılı keratinosit proliferasyonu söz konusudur. Epidermal döngü zamanı, psoriaziste 28-30 günden 3-4 güne inmiştir. Normalde % 60-70 olan büyüme siklusuna giren germinatif hücre oranı % 100'e kadar yükselmiştir. Son yıllarda, keratinositlerin yalnızca bariyer fonksiyonlarının olmadığı, çok önemli immun fonksiyonlara da sahip oldukları görülmüştür.

Psoriazisteki epidermal proliferasyonu uyaran en temel faktör Th1 ve Th17 hücrelerince üretilen IL-20 ve IL-22'dir (35). Ayrıca T hücreleri ve naturel killer (NK) hücrelerince salınan IFN- γ da keratinosit proliferasyonunu uyarır. Ayrıca keratinositlerdeki ICAM-1, CD-40 ve MHC-2 gibi adezyon ve migrasyon moleküllerinin seviyesini artırır (31,53).

Psoriaziste keratinositlerin apoptozise dirençli ve uzun yaşam sürelerine sahip oldukları saptanmıştır. Apoptozis azalmasından artmış yaşam süresi, IL-15 ve bcl-x seviyeleri sorumlu tutulmaktadır. IFN- γ ayrıca bcl-X düzeyini artırır (31,53). TNF- α 'nın ise, keratinosit proliferasyonunu ve keratinositlerde IL-6, IL-8, RANTES (regulated upon expression, normal to T cell expressed and secreted) gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini arttıran tip 1 vazoaktif intestinal peptid reseptör mRNA düzeyini arttırdığı saptanmıştır (54).

Hücrel proliferasyonun immünohistokimyasal göstergelerinden biri olan Ki-67, psoriatik epidermiste yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Epidermal büyüme faktörü (EGF), proliferasyon üzerine etkili bir polipeptiddir. EGF, keratinositler üzerinde yüksek ekspresyonu saptanan EGF reseptörüne (EGFR) bağlanarak etki göstermektedir. EGFR alevlenme gösteren psoriazis lezyonların kenarlarında yoğun olarak eksprese edilirken, Ki-67 matür lezyonlarda daha yüksek oranlarda bulunmuştur (31).

IL-1 keratinositler ve immün hücrelerce üretilen bir sitokindir ve en potent keratinosit mitojenlerindendir. Endotelde ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu artırarak deriye lökosit göçünü hızlandırır. IL-1 α , keratinositlerce üretilen otokrin büyüme faktörü endotelin-1 ekspresyonunu artırır. Keratinositlerden salınan ve en potent keratinosit mitojenlerinden biri de IL-6'dır. IL-6 eş zamanlı olarak lenfosit aktivasyonu, akümüasyonu ve proliferasyonuna yol açar. Ayrıca naive T hücrelerini Th17 hücrelerine dönüştürebilmektedir. Psoriazis hastalarında, plazma IL-6 seviyelerindeki artış, sistemik inflamasyon göstergesi sayılabilmektedir (39). Psoriatik lezyonlarda, fibroblastlar tarafından üretilen insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2 (IGF-I ve IGF-II) ekspresyonu da artmıştır (31,39).

Th17'den salınan IL-17, endotel ve makrofajlardan sitokin salınımını uyarır ve nötrofil göçü sağlar. Ayrıca IL-17, INF- γ ile birlikte keratinositlerden sitokin ve kemokin (GM-CSF, IL-6, IL-8, MCP-1, Gro- α) üretimini, keratinositlerde ICAM-1,

MHC-II, b-defensin ve CCL20 ekspresyonunu artırır (35,39). IL-17, IL-6 ve TNF- α ateroskleroz patogeneze katılan sitokinlerdir. Bu sitokinler psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom insidansını artırır (38). Endotelial hücre uyarıcı anjiyogenez faktörü (ESAF) ve VEGF, neovaskularizasyonu uyardığı bilinen iki moleküldür. Bu moleküller, kronik plak tip psoriasis lezyonlarında normal kontrollere göre yüksek olup, bu yükseklik hastalık şiddeti ile ilişkilidir (31).

Birçok çalışmada, psoriatik lezyonlarda IL-4'ün çok düşük ya da olmadığı rapor edilmiştir. Ayrıca, yüksek IFN- γ ve IL-2 düzeylerine karşın düşük IL-10 ve IL-4 düzeyleri saptanmıştır (51). Psoriatik lezyonlarda aktif T hücreler, IL-2 ve IFN- γ da dahil olmak üzere Th1 tipi sitokinler üretirler (35,36,51). IL-4, IL-10 ve IL-11 gibi Th2 tipi sitokinlerin, Th1 hücre aktivitesini inhibe ettiği bilinmektedir. IL-4; IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF gibi birçok proinflamatuvar sitokin üretimini azaltır. Ayrıca, psoriatik epidermiste IL-4 reseptör ekspresyonu fazladır. Bu durum, kronik inflamasyon ve hücre proliferasyonuna karşı fizyolojik bir cevap gibi görünmektedir. Bu nedenle, Th2 tipi sitokinler, Th1-tipi sitokinlerin aşırı üretimini inhibe ederek psoriasis aktivitesini azaltır (51).

Psoriatik hastalarda serum IL-10 seviyeleri normal kontrollere göre düşük ya da aynı seviyede bulunmuştur. Psoriatik lezyonlarda, keratinositlerde total IL-10 reseptör (IL-10R) ekspresyon eksikliği vardır. Non-lezyonel epidermiste normal deriden birkaç kat daha az sayıda IL-10R gösterilmiştir. Bu durum kaçınılmaz olarak psoriatik plaklarda IL-10 aktivite eksikliği ve böylece Th1 hücrelerin aktivasyonu ile sonuçlanır (51).

T lenfosit alt gruplarının varlığı ve T lenfositleri hedef alan tedavilerin başarısı, psoriasis otoimmün bir hastalık olduğunu desteklemesine rağmen, hastalığın patogenezinde önemli açıklar bulunmaktadır. Psoriasisste immün cevap aşırı artmıştır ancak kesin antijenik tetikleyici hala bilinmemektedir. Psoriasis patogenezinde kilit mediatör olarak plazmasitoid dentritik hücrelerin rolü tartışmalıdır. Plazmasitoid dentritik hücreler (PDC), TLR7 ve TLR9 ile bakteriyel ve viral DNA'yı tanıyarak IFN- α salgılar. Normal şartlarda PDC'ler self-DNA'ya tepki vermez. Endojen antimikrobiyal peptid "LL37", otoimmün hastalıklarda self-DNA ile birleşerek, IFN- α üreten PDC'lerin aktivasyonuna yol açar. Böylece self-DNA'yı potent bir otoimmün hedef haline dönüştürür. Antimikrobiyal peptid LL37, travma

veya enfeksiyona yanıt olarak keratinositler tarafından salınır. Ayrıca, nötrofil gibi migratuar inflamatuvar hücrelerden de salınır ve dermal alanda PDC ile ilişkili olarak yer alır. LL37, psoriasis lezyonlarında yüksek oranda saptanır. Normal deride, psoriasis hastalarının lezyonsuz derisinde ve diğer hastalıklarda yüksek saptanmaması nedeniyle LL37 artmış ekspresyonunun psoriazise spesifik olduğu görülmektedir (36).

Psoriazisin kesin antijenik tetikleyicisi hala bilinmemektedir. Birçok çevresel faktör psoriasis patogenezinin karışır. Viral-bakteriyel kaynaklı antijen veya süperantijenler, nöropeptidler ve keratin kökenli peptidler aktivasyondan sorumlu tutulan faktörler arasında yer alır (55,56). Süperantijenler, bu faktörler arasında ilk sırada suçlanmaktadır. A grubu beta-hemolitik streptokoklar ile meydana gelen boğaz enfeksiyonu, guttat psoriazisin başlaması ve alevlenmesine neden olabilir. Bununla birlikte, deride T hücre aktivasyonundan sorumlu bir antijen kesin olarak tanımlanmamıştır. Bir hipoteze göre; tonsil dokusunda APC'ler, bakteri duvar parçalarını hücre içine alır ve bir T hücre yanıtını aktifleyerek deri içine tekrar sirküle ederler. Böylece psoriatik lezyonlara neden olduğu kabul edilir. Moleküler taklit hipotezinde ise, streptokokal tonsillit veya farenjite karşılık olarak üretilen T hücre klonu, daha sonra hiperproliferatif epidermal keratinositlerden derive edilen keratin 16 ya da 17 gibi bir çapraz-reaktif epitop nedeniyle deride aktive edilir (36). Bakteriyel suşların büyük oranda elimine olmasına rağmen hastalığın kronik seyretmesi, süperantijenlerle çapraz reaksiyon veren bir grup endojen antijenin otoimmün mekanizmalarla patogenezinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Streptokokal M6 proteini ve 50-kDa tip 1 keratin (K14) arasında dizilim benzerliği saptanmıştır (57). T-hücreleri, streptokok hücre duvarının bir bileşeni olan peptidoglikanı da tanıyabilir. TLR'ler, nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı (NOD1 ve NOD2) dahil olmak üzere doğal bağışıklığın çeşitli reseptörleri peptidoglikan ile etkileşebilir (58).

Psoriatik plakların epidermisinde MHC-I gibi antijen sunan molekül CD1d ile bağlanan glikolipid yapıda antijenler aşırı eksprese edilir. Bu antijenler genellikle NK-T hücreleri tarafından tanınmaktadır. NK-T hücreleri, aktivasyon takibinde hızla IFN- γ ve IL-4 salgılar. Psoriatik keratinositler de NK-T hücrelerini aktiveleştirebilir (58). NK-T hücreleri, lezyonsuz deri ile karşılaştırıldığında psoriatik

plaklarda önemli ölçüde artmıştır. Oysaki dolaşımdaki konsantrasyonları hastalık aktivitesine kıyasla azalma eğilimindedir (46).

2.1.4. Tetikleyici Faktörler

Psoriasis etiyolojisinde genetik yatkınlık gösterilmesine rağmen, hastalığın ortaya çıkmasında çevresel faktörlerin rolü de açıktır (45). Bu faktörler hastalığın tetiklenmesini sağlayabildiği gibi şiddetini de arttırabilmektedir. Psoriasis mekanik ve kimyasal travma, UV, cerrahi, psikolojik stres, enfeksiyonlar (bakteri, virüs, fungus), ilaçlar (antihipertansifler, lityum, antimalaryaller) ve mevsim değişiklikleri gibi faktörlerle tetiklenebilmekte veya alevlenebilmektedir (42,45).

Enfeksiyonlar: Bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar psoriasis lezyonlarının başlamasında ve alevlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu mikroorganizmalar bakteriler (*Streptokokus pyogenes*, *Stafilokokus aureus*), mantarlar (*Malassezia*, *Candida albicans*) ve virüslerdir (*Human papilloma virüs*, *Retrovirüs*, *endojen retrovirüsler*) (59). A grubu beta-hemolitik streptokok enfeksiyonu sonrası süperantijen etkisi ve T hücre aktivasyonu ile guttat psoriasis tetiklenebilmekte veya kronik plak psoriasis alevlenebilmektedir (45). HIV pozitif hastalarda psoriasis sıklığının değişmediği, ancak hastalığın daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (24,60).

İlaçlar: Değişik sistemik tedavi ajanları, antimalaryaller, lityum, beta blokerler, ACE (Anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri, non-steroidal antiinflamatuvar ajanlar ve simetidin gibi ilaçların psoriasis alevlendirebildiği bilinmektedir. Sistemik kortikosteroidlerin ani kesilmesi plak psoriasis alevlendirebilir veya püstüler psoriasis gelişimini tetikleyebilir (60). Biyolojik ajanlardan interferonlar, interlökinler ve GM-CSF psoriasis alevlenmesine neden olabilir (1,8,31).

Travma: Travmayı takiben izomorfik patolojik lezyonların oluşumu ile karakterize Koebner fenomeni görülmektedir. Travma sonrası deri lezyonlarının oluşum süresi genellikle 2-6 haftadır (60). Hastalığın aktif döneminde Koebner fenomeni gelişme olasılığı daha yüksektir (61). Radyasyon (UV-X ray), cerrahi

işlemler, intradermal ve subkutan enjeksiyonlar, dövme, aşı, böcek ısırığı, yanıklar, inflamatuvar dermatozlar da bu yanıtı neden olabilir (28).

Stres: Psikojenik stres, psoriasis için iyi tanımlanmış sistemik bir tetikleyici faktördür. Anksiyete, depresyon, evlilik veya finans problemleri, yakın bir kişinin ölümü gibi stres faktörleri psoriasisın tetiklenmesine, alevlenmesine veya daha erken yaşta ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (39). Genellikle alevlenmeler, stresli olaydan birkaç hafta ya da ay sonra görülür (60). Epidemiyolojik çalışmalarda psoriasis hastalarında depresyon, anksiyete, obsesyon, sosyal izolasyon ve öfke gibi psikolojik bozukluklar saptandığı bildirilmiştir (39).

Diğer: Obezite sıklığındaki artış, artan alkol ve sigara tüketimi psoriasis hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Obezite ve obezitenin neden olduğu komorbiditeler göz önüne alındığında, obez psoriasis hastalarında tedaviye yanıt azalmakta ve sistemik tedavilere bağlı daha fazla yan etki görülmektedir (62). Alkolizm tedavisi gören hastalar arasında psoriasis prevalansının üç kat daha fazla olduğu saptanmıştır (63). Ayrıca, psoriasis hastalarında alkol tüketimi sağlıklı kontrollere göre % 18 artmıştır (64). Sigara içimi prevalansı psoriasisli hastalarda sağlıklı kontrollerden 2 kat yüksektir. Sigara içimi ile en belirgin ilişki palmoplantar psoriasisde bulunmuştur. Sigara, keratinositlerde bulunan nikotinerjik reseptörleri uyarak polimorfonükleer hücrelerin morfoloji ve fonksiyonlarını değiştirir. Buna ek olarak oksidatif doku hasarını tetiklediği bildirilmiştir (63).

2.1.5. Klinik

Psoriasis, hastalık aktivitesi, yer ve şiddetine bağlı olarak çeşitli şekillerde ortaya çıkabilen kronik bir hastalıktır. Lezyonlar genellikle keskin sınırlı, gümüş renkli skuamlarla kaplı, parlak eritemli plaklar şeklindedir (61). Skuamlar mekanik olarak kaldırıldığında parlak eritemli yüzeyde kan damlaları ortaya çıkar (Auspitz işareti). Lezyonlar şekil ve büyüklüklerine göre isimlendirilir. Nokta şeklindeki 1-2 mm çaplı papüler lezyonlar punktate psoriasis, 2-10 mm çaplı lezyonlar guttat psoriasis, 1-3 cm çaplı lezyonlar nummuler psoriasis ve 3 cm'den büyük çaplı lezyonlar plak tip psoriasis şeklinde isimlendirilir. Pilosebace folikül orifislerinde yerleşen lezyonlara foliküler psoriasis, istiridye kabuğuna benzer lezyonlara psoriasis oostriasea, ortada

iyileşirken periferde halka formasyonu oluşturan lezyonlara annüler psoriazis, solid bir plak şeklinde olanlara ise diskoid psoriazis denir. Annuler lezyonların birbirleriyle kesişmesi ile oluşturduğu kompleks görünümle psoriazis gyrata, çok sayıda lezyonun bir araya gelerek oluşturduğu harita benzeri şekiller psoriazis jeografika ve vücudun hemen hemen tamamına yakını tutulduğunda psoriazis universalis olarak adlandırılır (5,8).

Psoriazis vulgaris: Tüm vakaların % 90'ını oluşturan en yaygın psoriazis formudur (61). Keskin sınırlı, eritemli, kuru, sedef renginde lamellar skuamalarla kaplı olan lezyonlar vücudun her yerinde görülebilir (5). Simetrik yerleşimli olan plaklar en sık diz ve dirsek ekstansör yüzlerde, saçlı deri, göbek, tırnaklar ve sakral bölgede ortaya çıkar. Genital bölge tutulumu % 30 oranındadır. Ancak keskin sınırlı olan lezyonlarda skuamalar yoktur ve parlak görünümde (60,61).

Guttat psoriazis: Gövdede çapı 1 cm'den küçük papüller şeklinde ortaya çıkan psoriazis tipidir (Latince "gutta" damlacık demek). Sıklıkla çocuklar ve genç erişkinlerde β -hemolitik streptokok veya viral bir enfeksiyondan 2 hafta sonra oluşur. Farengial streptokok taşıyıcılığı nedeniyle rekürrensler görülebilir. Guttat psoriazis, uzun dönem prognozu bilinmemekle birlikte 3-4 ay içinde kendi kendini sınırlayabilir. Guttat psoriazis olan bireylerin yalnızca üçte birinde klasik plak psoriazis geliştiği gösterilmiştir (61).

Eritrodermik psoriazis: Eritrodermik psoriazis generalize eritem ve skuamasyon ile karakterize, akut veya kronik olabilen nadir bir formdur. Psoriazis, eritroderminin sık ve önemli bir nedenidir (65). Eritrodermi, ani generalize olarak başlayabileceği gibi, kronik plak psoriazisten de gelişebilir. Bu hastalarda vazodilatasyon nedeniyle hipotermi, sıvı elektrolit kaybı, deskuamasyon nedeniyle protein kaybı, koruyucu deri bariyerinin ortadan kalkmasıyla enfeksiyon ya da sepsis gibi sistemik reaksiyonlar görülebilir. Yüksek ateş, lenfadenopati, periferik ödem, demir eksikliği eşlik edebilir. Tedaviye dirençlidir ve ölümcül seyredebilir (66).

İnvers psoriazis: Özellikle meme altları, perineal, aksiller, inguinal ve vücut kıvrım bölgelerini etkileyen psoriazis formudur. Morfolojik olarak skuamdan yoksun, kırmızı parlak eritemli plaklardan oluşur. Bu nedenle kandida, intertrigo ve dermatofit enfeksiyonları ile karıştırılabilir (67). Obezlerde ve seboreik bünyelilerde daha sıktır (1).

Saçlı deri psoriazisi: Psoriazis hastalarında, deri tutulumu ile birlikte ya da sadece saçlı deri tutulumu % 50-80 oranında bildirilmiştir. Sık gözlenmesi ve görünür olması nedeniyle önemli psikolojik sorunlara yol açmaktadır. Saçlı deri yerleşimlerinde skuamalar çok tipik olmayabilir ve fenomenler genellikle negatiftir. Keskin sınırlı eritemli, gümüş-beyaz skuamalarla kaplı lezyonlar ile karakterizedir. Özellikle çocuklarda ve genç yetişkinlerde görünen asbest benzeri skuamalar (pityriasis amiantacea) hastalığın ilk bulgusu olabilir (68). Alın saçlı deri sınırında yerleşerek taç benzeri görünüme (korona) neden olur. Seboreik dermatitte kepeklerin sarımsı bir rengi olmasına rağmen, bazı hastalarda bu iki hastalığı klinik ve histopatolojik olarak ayırt etmek zor olabilir. Hem seboreik dermatit hem de psoriazisin özelliklerinin bir arada görüldüğü klinik tablo “seboriazis” olarak tanımlanmaktadır. Lezyonlar genellikle skalp, glabella, nasolabial sulkus, perioral, presternal ve intertriginöz gibi seboreik alanlara lokalize, sarımsı skuamlı eritemli plaklarla karakterizedir (1).

Foliküler psoriazis: Sıklıkla gövdede görülen, kıl folikülleri üzerinde yerleşen noktasal büyüklükteki lezyonlardır (8).

Palmopantar psoriazis: Diğer klinik varyantlara eşlik edebilir. Püstüler lezyonlardan (palmopantar püstüloz) fissürlerin eşlik ettiği kalın hiperkeratotik plaklara kadar farklı morfolojik desenlerle seyredebilir. Travma, iritanlar ve sigara ile tetiklenebilir. Deri yüzeyinin yalnızca sınırlı bir kesimini etkilemesine karşın, yaşam kalitesi üzerindeki önemli etkisi özel testlerle gösterilmiştir (69).

Püstüler psoriazis: Steril püstüller ile seyreden psoriazis formudur. Jeneralize ve lokalize olmak üzere iki klinik tipi vardır.

Jeneralize püstüler psoriazis (Von Zumbusch); generalize tekrarlayan steril püstüller ile karakterize şiddetli bir psoriazis formudur. Genellikle ateş, eklem ağrısı, kilo kaybı, kas zayıflığı, lökositoz, hipokalsemi ve artmış akut faz reaktanı seviyeleri ile ilişkilidir. Saatlar içinde oluşan, eritemli zeminde çok sayıda toplu iğne başı büyüklüğünde püstüller görülür. Püstüller birleşebilir. Püstül veya coğrafik dil şeklinde oral lezyonların eşlik ettiği hastalıkta, subungual püstüller de görülebilir. Gebelik, enfeksiyon, sistemik kortikosteroidlerin ani kesilmesi, hipoalbuminemi, sekonder hipokalsemi ve bazı ilaçlar (lityum, arsenik, progesteron, salisilatlar, penisilin, nistatin) bilinen tetikleyicilerdir. Morbidite ve mortalite oranı yüksektir, bu nedenle hızlı bir

sistemik tedavi gereklidir (69,70). HLA-B27 antijeni ile pozitif korelasyon saptanmıştır (1,5).

Lokalize form ise plamopantar psoriazis (Barber tipi) ve akrodermatitis continua (of Hallopeau) olarak ayrılır (1).

Palmopantar püstülozis el ve ayakların ventral yüzünde hiperkeratoz ve püstül kümeleri ile karakterizedir. Kadınlarda % 70 oranında daha sıktır. Plak psoriazise oranla sigara ile ilişkisi daha güçlüdür. Jeneralize püstüler psoriazis formuna ilerleme gösterilmemiştir. Palmopantar püstülozis, sinovit, akne, hiperostoz ve osteitis ile birlikte SAPHO sendromunu oluşturur (70). Akrodermatitis continua inflamatuvar zeminde steril püstüler lezyonlarla karakterize inflamatuvar bir dermatozdur. Periungual ve subungual bölgeleri etkiler. Tırnak yatağı ve matrikse yerleşen püstüller tırnak plağı kaybına ve onikodistrofiye yol açabilir. Hastalık süreci kronik, tekrarlayıcı, aktif ya da nekahat dönemleri şeklindedir. Art arda gelen erüpsiyonlar sistemik forma dönüşebilir (69,70).

İmpetigo herpetiformis, gebeliğin jeneralize püstüler psoriazisi olarak bilinir. Sıklıkla gebeliğin son trimesterinde, bazen de lohusalık döneminde görülür. Daha sonraki gebeliklerde tekrarlayabilir. Erüpsiyonlar genellikle fleksural ve intertriginöz alanlarda simetrik olarak eritemli plakların kenarlarında püstüler lezyonlar şeklinde başlar. Bazen dil, ağız ve özefagus da dahil olmak üzere mukozal tutulum eşlik edebilir. Deri lezyonları pemfigus vejetansa benzeyen kabuklu veya vejetatif plaklar oluşturabilir. Subungual püstüller onikolize neden olabilir. Ateş, terleme, deliryum, ishal, kusma gibi sistemik belirtiler, genel durum bozukluğu ve hipokalsemiye sekonder tetani görülebilir. Plasental yetmezlik ve elektrolit dengesizliği temel komplikasyonlardır. İmpetigo herpetiformiste fetal anomali ve ölü doğum riski vardır. Sıklıkla hipokalsemi ile ilişkilidir ve serum D vitamini düzeyi düşük saptanır. İmpetigo herpetiformisli hastaların özgeçmiş ve soygeçmişinde genellikle psoriazis öyküsü yoktur (71).

Tırnak psoriazisi: Psoriaziste tırnak tutulumu erişkinlerde % 10-50, çocuklarda ise % 7-13 oranında bildirilmiştir (72). Tırnak bulguları eklem ve saç tutulumu ile ilişkilidir. Artropatik psoriaziste tırnak tutulum sıklığı % 80'in üzerindedir (70). El tırnakları ayak tırnaklarından daha sık tutulmaktadır. Tırnak tutulumu şiddeti ile deri bulgularının şiddeti arasında ilişki yoktur. Ancak psoriazisin

süresi ile tırnak tutulumunun insidansı arasında ilişki vardır (73). Klinik bulgu olarak pitting (yüksük tırnak), yağlı lekeler (salmon lekeleri), subungual hiperkeratoz, onikoliz, onikodistrofi, splinter hemorajiler, tırnak plağında sarı kahverengi diskolorasyon ve paronişi görülür (1,70).

Psoriatik artrit: PsA, Moll ve Wright tarafından tanımlanan, psoriasis varlığında gerçekleşen seronegatif inflamatuvar bir artrittir (61). Psoriasis hastalarında PsA oranı % 5 ila 25 arasındadır. Her iki cinsten eşit oranda görülen PsA, uzun süreli hastalığı olanların yarısından fazlasını etkilemektedir (74). Artrit, yaklaşık % 10-15 hastada psoriasisin deri bulgularından önce başlar. Eklem bulguları deri bulgularından yaklaşık 8-10 yıl sonra ortaya çıkar (75). PsA 5 alt tipe ayrılmıştır:

Distal interfalangeal (DIP) baskın tip, simetrik poliartrit, asimetrik oligoartrit ve monoartrit, predominant spondilit ve artrit mütillans. Daktilit ve entesopati hastaların yaklaşık üçte birinde görülen diğer önemli bulgulardır (74). Klasik PsA oligoartrit, distal interfalangeal eklem tutulumu, daktilit ve kalkaneal entesitten oluşur (61). Tutulan eklem sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve artrit süresi ile klinik hasar arasında güçlü bir ilişki vardır. Tırnak distrofisi, saçlı deri lezyonları veya perianal/intergluteal lezyonu olan hastalarda PsA gelişme riski yüksektir (74).

Mukozal tutulum: Bazen, psoriazise oral mukoza veya dil lezyonları eşlik edebilir. Dorsal yüzde keskin sarı-beyaz sınırlı, coğrafik şekilli kırmızı yamalar görülmektedir. Yamalar günlük olarak değişebilir ve genişleyerek coğrafik dil görünümünü alabilir (67).

2.1.6. Komorbiditeler

Psoriasis immün aracılı inflamatuvar bir hastalıktır. Epidemiyolojik çalışmalarda psoriasis ile Crohn hastalığı, ateroskleroz, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi ortak patogenetik mekanizmaların rol oynadığı çeşitli hastalıklar gösterilmiştir. Crohn hastalığı, psoriasis hastalarında kontrol grubuna kıyasla 7 kat sık görülmektedir. Psoriatik inflamasyonun obezite gelişimine katkıda bulunduğu, obezitenin de psoriatik inflamasyonu alevlendirdiği düşünülmektedir. Psoriasis tedavisinde kullanılan siklosporin ve asitretin gibi ilaçlar lipid profili

bozukluklarına yol açabilmektedir. Siklosporin ayrıca hipertansiyona neden olabilmektedir. Psoriasis patogeneğinde rol oynayan TNF- α 'nın insülin direncine neden olduğu bilinmektedir.

Psoriasis, bireyleri psikolojik ve sosyal yönden olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle hastalar sedanter bir yaşam tercih etmektedir. Psoriasis hastalarının sigara ve alkol kullanım oranları da yüksektir. Sigara, alkol kullanımı ve sedanter yaşam kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom açısından risk oluşturmaktadır (76).

2.1.7. Tanı

Psoriasis çoğunlukla klinik olarak tanı konulan bir hastalıktır. Ancak lezyonların karakteristik olmaması, atipik görünüm ve olağan dışı yerleşim varlığında tanı koymak zorlaşabilmektedir. Anamnez, klinik, hastalığa özgü fenomenler ve histopatolojik inceleme psoriasis tanısında yararlanılan yöntemlerdir.

2.1.7.1. Psoriaziste fenomenler

Köbner fenomeni: Travma uygulanan sağlam deride 10-20 gün içinde yeni lezyonların oluşmasına “köbner fenomeni (izomorfik yanıt)” denir. 1872 yılında ilk kez Heinrich Köbner tarafından tanımlanmıştır. Yeni lezyonların oluşum intervali 3 gün kadar kısa ve 2 yıla kadar uzun olabilir. Psoriasis için tipik olmakla beraber, psoriazise özgü bir bulgu değildir. Oluşumunda ekzojen ve endojen faktörler rol alır. Liken planus, herpes zoster, miliaria, pitriasis rosea ve vitiligo endojen faktörlerdendir. Eksojen faktörler ise; böcek ısırıkları, yanıklar, akupunktur, kimyasal donma, basınç, radyasyon, kaşıma, friksiyon, traşlama, deri greftleri, deri testleri, dövme ve cerrahi işlemlerdir. Köbner fenomeni, hastalığın aktivasyonunu belirlemede önemlidir. Travmatize keratinositlerden salınan b-FGF, Köbner fenomeninde anahtar rol oynayabilir. Travmayı takiben mevcut psoriasis lezyonlarının iyileşmesine ise “ters köbner reaksiyonu” adı verilmektedir (1,8,77).

Mum lekesi fenomeni: Künt bir bistüri ile üzeri kazınan psoriasis plağında skuamların kuru, beyaz lameller halinde dökülmesidir. Bu dökülme; düz bir yüzeyin üstünde kurumuş bir mum damlasının kazınması esnasında tabaka tabaka kalkmasına

benzetilerek “mum lekesi fenomeni” adını almıştır. Psoriazise özgü olan bu fenomen, histopatolojik olarak parakeratotik hiperkeratozun göstergesidir (1,78).

Son zar fenomeni: Psoriatik plakta skuamlar kaldırıldıktan sonra daha fazla kazımaya devam edilirse, lezyondan nemli, yapışık bir tabaka kaldırılabilir. Bu tabaka epidermisin dermal papillalar üzerindeki son tabakasıdır. Bu fenomen psoriasis için patognomoniktir (78).

Auspitz belirtisi: Psoriatik plak daha fazla kazınırsa küçük kırmızı noktacıklar şeklinde kanama odakları görülür. Papillomatozisin bir göstergesi olan bu belirti, dermal papillaların uç kesimlerindeki dilate kapillerlere bağlı oluşmaktadır. (8,78).

Woronoff halkası: İlk kez 1926 yılında Woronoff tarafından tanımlanmıştır. Gerileyen psoriasis plaklarının etrafında milimetrik, hipopigmente bir halo belirmesidir (78).

2.1.7.2. Histopatoloji

Psoriaziste histopatolojik bulgular, erken ve gelişmiş lezyonlarda farklılıklar gösterir. Erken evre lezyonlarda ilk olarak papiller dermisteki damarlarda genişleme ve konjesyon, perivasküler hücre infiltrasyonu, tek tek eritrosit ekstrevasyonu ortaya çıkar. Stratum korneumda görülen fokal parakeratoz alanlarına daha sonra nötrofiller göç eder. Bunları takiben, epidermisin alt hücre katmanlarında fokal spongiyoz ve lenfositik ekzositoz gelişir. Bu erken gelişme döneminde akantoz ve psoriaziform akantoz belirgin değildir. Epidermal hiperplazi minimaldir, papillamatoz ve uzamış rete çıkıntıları da izlenmeyebilir. Guttat psoriaziste izlenen histopatolojik bulgular plak tip psoriazisin akut döneminde görülen bulgular ile uyumludur.

Gelişmiş ve kronik lezyonlarda ise psoriaziform akantoz ortaya çıkmaktadır. Düzenli akantoz sadece psoriaziste izlenmektedir. Liken planus, liken simpleks kronikus veya kontakt dermatit gibi akantozun görüldüğü hastalıklar ile ayırıcı tanıya girer (1,28,79). Akantoz ek olarak bazal tabakada artmış mitotik aktivite, yüzeysel dermiste yoğun lenfositik infiltrasyon ve dermal papillalarda dilate ve kıvrıntılı kapillerler izlenir. Bu kapillerler belirgin papillamatozis ve incelmış suprapapiller bölgeler nedeni ile bazal keratinositlere yapışık biçimde yer alırlar. Stratum

korneumda parakeratoz belirginleşmiş ve yaygınlaşmıştır. Parakeratotik korneum içinde Munro mikroabseleri olarak adlandırılan nötrofilik birikimler oldukça tipiktir. Granüler tabaka incelmış ve yer yer kaybolmuştur. Nötrofiller, spinoz tabakada bir araya gelerek Kogoj'un spongioform mikropüstülleri şeklinde gözlenir. Aynı püstüller, püstüler psoriaziste de görülmekle birlikte, plak tipte görülenler boyut olarak daha küçüktür.

İnvers psoriaziste stratum korneum, intertrijinal olmayan bölgelerde izlenen lezyonlara göre ince ve dermal infiltrasyon çok daha belirgindir. Sıklıkla lezyonlarda kandidial enfeksiyonlar eşlik edebilir.

Eritrodermik hastalarda psoriasis tanısı koymak histopatolojik olarak oldukça güçtür ve ancak hastaların % 20'sinde mümkün olmaktadır. Eğer psoriasis bulguları görülebilirse izlenen özellikler erken psoriasis bulguları ile uyumludur.

Psoriasisın saçlı deri lezyonlarında epidermal hiperplazi daha belirgindir. Epidermisteki nötrofiller ve folikül dışındaki parakeratoz alanları tanıda psoriasis düşündürmelidir.

Püstüler psoriasis lezyonlarında epidermis içerisinde belirgin büyük püstüller (Kogoj'un püstülleri) mevcuttur. Nötrofillerin çevresindeki kalan boşluklar nedeni ile epidermiste süngere benzeyen görüntü meydana gelir.

Psoriasisın histopatolojik olarak tanıda en çok yararlanılan bulguları; suprapapiller bölgenin incilmesi, dermal papilladaki damarlarda genişleme olması, Munro mikroabseleri ile Kogoj'un püstüllerinin bulunmasıdır (79).

2.1.8. Klinik skora

Psoriasis alan şiddet indeksi (PASI), psoriasis şiddetini belirlemek amacıyla en sık kullanılan klinik skora sistemidir. PASI baş (b), gövde (g), üst (u) ve alt (a) ekstremiteler olmak üzere vücudun dört farklı bölgesindeki lezyonlarda eritem (E), indurasyon (I), deskuamasyon (D) ve yaygınlık (A) derecesinin belirlenmesi ile hesaplanır. PASI hesaplanırken;

$0,1(Eb+Ib+Db)Ab+0,2(Eu+Iu+Du)Au+0,3(Eg+Ig+Dg)Ag+0,4(Ea+Ia+Da)Aa=PASI$ formülü kullanılır. Lezyonlarının yaygınlığı (A) % 10 un altında ise 1, % 10-29 ise 2, % 30-49 ise 3, % 50-69 ise 4, % 70-89 ise 5, % 90-100 ise 6 olarak belirlenir. Eritem

(E), indurasyon (I) ve deskuamasyon (D) için verilecek değerler semptom yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, şiddetli ise 3, çok şiddetli ise 4 olarak belirlenir (80).

2.1.9. Ayırıcı tanı

Lezyonların lokalizasyonuna ve morfolojisine göre ayırıcı tanı yapılmalıdır. Yüz ve saçlı deri tutulumu seboreik dermatit, kontakt dermatit, pemfigus foliaceus, diskoid lupus eritematozus, çocuklarda tinea kapitis süperfisialis ile karışabilir. Saçlı deriyi aşan (korona) lezyonlarda seboreik dermatite ek olarak sifiliz de düşünülmelidir. Gövde ve ekstremitelerde yerleşimlerinde liken planus, tinea corporis, liken simpleks kronikus, seboreik dermatit, numuler dermatit, mikozis fungoides, pitriazis rozea, sifiliz, parapsoriasis, pitriazis rubra pilaris ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Palmoplantar yerleşimli psoriasis lezyonları mantar enfeksiyonları, kontakt dermatit, sifiliz ikinci dönemde gözlenen psoriaziform papüller, keratodermalar ve Reiter hastalığı ile karışabilir. Tırnak tutulumu tırnağın mantar enfeksiyonları, liken planus ve ekzemalarda gözlenen tırnak bulguları ile ayrılmalıdır. İnvers psoriasis lezyonlarının ayırıcı tanısında ise seboreik dermatit, kontakt dermatit, Darier hastalığı, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar düşünülmelidir. Palmoplantar püstüler lezyonlar püstüler bakteridi, id reaksiyonu, dizhidrotik egzama, tinea pedis, kontakt dermatit, el-ayak-ağız hastalığı, paronişi (bakteriyel, viral, kandidal, sifilitik) ve Reiter hastalığı ile ayırıcı tanıya girer. Generalize püstüler psoriaziste ise püstüler ilaç erüpsiyonu, subkorneal püstüler dermatoz, akut generalize ekzentamatöz püstülozis, pemfigus foliaceus ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (78,81,82).

2.1.10. Tedavi

Psoriasis, sık görülen, çoğu kez yaşam boyunca süren ve genellikle kesin tedavisi olmayan bir hastalıktır. Bu durum, hastaların yaşam boyunca tedavi edilmesini ve özellikle şiddetli hastalığı olan hastalarda, önemli yan etkileri olan ilaçların uzun süreli kullanılmasını gerektirir. Bu nedenle psoriasis tedavisinde yeni tedavi arayışları ve eldeki yöntemlerin daha akılcı kullanımı konusunda arayışlar sürmektedir (83). Psoriaziste temel patolojik bozukluklar dermal inflamasyon,

anjyogenez, epidermal hiperproliferasyon ve keratinositlerin diferansiasyonundaki yetersizliktir. Kullanılacak tedavi yöntemleri de bu bozuklukları düzeltmeye yönelik olmalıdır (84).

2.1.10.1. Topikal tedavi

Psoriasis hastalarının çoğunda, diz veya dirsek gibi bölgelerde lokalize, sınırlı deri lezyonları vardır. Bu hastalar, fototerapi veya biyolojik ajanlar dahil olmak üzere sistemik tedavi altında olsalar dahi, topikal ilaçlar gerektirebilen rezidüel lezyonlara sahiptir (85). Psoriasis topikal tedavisinde farklı etki mekanizmalarına sahip değişik ilaçlar kullanılmaktadır. Uzun yıllardan beri kullanılmakta olan kortikosteroidler, katran, antralin ve keratolitik ajanlar yanı sıra vitamin D analogları, tazaroten, kalsinörin inhibitörleri gibi ajanlar da psoriasisın topikal tedavisinde kullanılmaktadır (84).

Keratolitik ajanlar: Keratolitikler prensip olarak, topikal ilaçların penetrasyonunu arttırmak amacı ile psoriatik lezyonlardaki skuamın giderilmesi için kullanılır. Keratolitik etkileri nedeniyle yıllardır kullanılan ajan salisilik asittir. Sıklıkla % 3-6 oranında günde bir kez uygulanır. Avuç içi ve ayak tabanlarında % 15 gibi daha yüksek konsantrasyonlar tercih edilebilir. Üre, psoriasis tedavisinde kullanılan, topikal kortikosteroidlerin penetrasyonunu arttıran, epidermal hiperproliferasyonu azalttığı ve keratinosit diferansiasyonunu arttırdığı da düşünülen bir diğer keratolitik ajandır. % 2-10 gibi değişik konsantrasyonlarda kullanılabilir. Glikolik asit keratolitik etkili olmakla birlikte iritan özelliği nedeniyle çok fazla tercih edilmemektedir (84,86,87).

Topikal kortikosteroidler: Psoriaziste diğer tedavilere kıyasla güvenli, etkili, kullanımı kolay ve nispeten ucuz olan kortikosteroidler topikal tedavinin temelini oluşturur. Kortikosteroidler antiinflamatuvar, antiproliferatif ve immünsüpresif etkileri ile psoriasisın topikal tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Kortikosteroidler bu etkileri ile psoriatik lezyonlarda eritem, skuam ve pruritusun azalmasını sağlamaktadır. Güçlü kortikosteroidler iki haftadan fazla kullanılmamalı ve kullanılan miktar haftada 50 mg'ı aşmamalıdır. Ayrıca intermittan kullanımları, taşıflaksi (etkisizlik) riskini önlemek amacıyla daha uygundur (85). Deride atrofi,

telenjektazi, stria oluşumu, hipertrikoz, steroid aknesi, tedavi kesilmesi sonrası hızlı relaps veya püstüler forma dönüşüm olası yan etkileridir. Sistemik yan etkiler de nadir görülmekle birlikte, özellikle çocuklarda hipotalamik-pitüiter-adrenal eksenin baskılanma açısından dikkatli olunmalıdır (87-89).

Kortikosteroidlerin antralin, tazaroten ve vitamin D analogları ile kombine kullanımı, bu ajanların tek kullanımı ile oluşabilecek yan etkileri azaltabilir. Sistemik tedavi ajanlarından asitretin ile kombinasyonu başarılı bulunmuştur. Lokalize ve dirençli lezyonlar dışında kortikosteroidlerin fototerapi ile kullanımları önerilmemektedir (90).

D vitamini analogları (Kalsipotrien): Vitamin D3 analogları etkisini epidermal proliferasyonu inhibe ederek, kornifikasyonu uyararak ve inflamasyonu baskılayarak gösterir. Kalsipotriol, kalsitriol ve takalsitol şeklinde formları bulunmaktadır (91). Kalsipotriol hafif ve orta şiddetli plak psoriazisi olan, toplam deri yüzeyinin % 40'ından daha azının tutulduğu olgularda endikedir. En sık görülen yan etki lezyonel ve perilezyonel irritasyondur. Farklı etki mekanizmalarına sahip olmaları nedeniyle kalsipotriol ve topikal kortikosteroidlerin kombine kullanımları etkinliği artırırken, her iki ilaca bağlı yan etkileri azaltmaktadır. Hiperkalsemi ve renal yetmezlik durumlarında kontrendikedir (87,91).

Tazaroten: Hafif ve orta şiddetli psoriazisin topikal tedavisinde kullanılan ilk reseptör selektif retinoiddir. Antiinflamatuvar etkileri yanında keratinosit farklılaşması ve diferansiasyonunu düzenleyici etkileri vardır. % 0.05 ve % 0.1'lik jel ve krem formları mevcuttur. En önemli yan etkisi irritasyondur. Kortikosteroidler ile kombine kullanımı irritasyon etkisini azaltır. Kullanımda dikkat edilecek en önemli nokta vücut yüzeyinin % 20'sinden fazlasına uygulanmaması ve güneş korunmasına da özen gösterilmesidir. Gebelik sırasında asla kullanılmamalıdır. Fototerapi ile kombine edildiğinde monoterapiye göre daha etkili bulunmuştur (85,86,88,91).

Katran: Kömür katranı antimitotik, antiinflamatuvar, antipruritik ve antibakteriyel etkileri ile psoriazis tedavisinde kullanılan en eski ajanlardan biridir. Duyarlandırıcı özelliği nedeniyle UVB fototerapisinde etkinliği arttırmak amacıyla kullanılır. Hoş olmayan kokusu ve giysilerde leke yapma özelliği nedeniyle son

yıllarda kullanımı azalmıştır. En sık görülen yan etkileri başta follikülit olmak üzere kontakt dermatit ve irritasyondur (84,86-88).

Antralin (Ditranol): Antipsoriatik ve antimikotik etkinin serbest radikaller oluşturarak DNA sentezi inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Hafif-orta şiddetli plak tip psoriasis tedavisinde % 1'in altı konsantrasyonlarda kısa süreli temas şeklinde tedavi rejimleri (20-30 dk) kullanılır. Deri, giysi ve eşyaları boyaması, irritasyon yapması gibi lokal yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır (87,88).

Topikal kalsinörin inhibitörleri: Topikal takrolimus aktif T-hücrelerinde sitokin transkripsiyon faktörünün aktivasyonunu inhibe ederek IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, INF- γ ve TNF- α gibi sitokinlerin üretimini azaltır. Kollajen sentezini etkilemediğinden deride atrofiye yol açmaz. Kronik plak psoriaziste deriye penetrasyonunun yetersiz olması nedeniyle etkisizdir. Ancak invers psoriazis ve yüz-genital bölge gibi derinin ince olduğu bölgelerde iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Bu bölgelerdeki lezyonlarda topikal kortikosteroidlere iyi bir alternatif oluşturmaktadır. Pimekrolimus kalsinörin inhibisyonu ile Th-1 (IL-2, IFN- γ) ve Th-2 (IL-4, IL-5, IL-10) tipte sitokin üretimini engeller (87). Kullanım şekli ve yeri takrolimus ile aynıdır.

2.1.10.2. Fototerapi

Psoriazisin tedavisinde topikal tedaviler ile sistemik ajanlar arasında yer bulan eski ve oldukça değerli bir yöntemdir. DNA sentezi ve mitozu inhibe ederek keratinosit proliferasyonunu azaltır, antijen sunucu hücre fonksiyonlarını baskılar. T-lenfositler, polimorfonükleer hücreler ve çeşitli sitokinler aracılığıyla antiinflamatuvar etki gösterir (92). Bu immünsüpresif etkili sitokinler arasında özellikle dikkat çeken sitokin IL-10'dur. Th1 ağırlıklı immün yanıtı Th2 ağırlıklı immün yanıtı dönüştürebilme yeteneğine sahiptir (93). Stabil psoriazis formlarında, topikal tedavinin yetersiz olduğu hastalarda sistemik tedavilerden önce kullanılması önerilmektedir (84). Güneş banyosu, dar-band UVB, geniş-band UVB ve psoralenle UVA (PUVA) kullanılmaktadır. Kısa dönem yan etkileri eritem, kuruluk, kaşıntı, nadiren bül gelişimidir. Uzun dönemde ise fotoyaşlanma, pigmentasyon bozuklukları ve karsinogenezis gibi yan etkiler görülür (86).

Dar-band UVB: Ultraviyole B spektrumu biyolojik yönden en aktif dalga boylarını içerir. Güneş ile oluşan eritem, yanık ve pigmentasyondan ağırlıklı olarak UVB sorumludur. Kısa dalga boylu olması nedeniyle UVA'ya oranla 1000 kat fazla enerjiye sahiptir. Ancak deride UVA kadar derine penetre olamamaktadır. DNA sentezini inhibe ederek epidermal keratinosit hiperproliferasyonunu önler, T hücrelerinin apoptozunu ve immunsupresyon yapan sitokinlerin salgılanmasını uyarır (92). UVB tedavisi altında IL-4 üreten hücre sayısı artmaktadır. IL-4, Th1 immün cevabın Th2 yönünde değişmesine neden olur. Ultraviyole B spektrumu içerisinde psoriasis en iyi tedavi eden dalga boyunun 313 nm olduğu tespit edilmiştir. Bu 311-313 nm'lik spektrumda bulunan dalga boyuna dar-band UVB olarak isimlendirilmiştir (93). Guttat ve plak tip psoriasteste sistemik tedavi gereken olgularda ilk seçenek olarak dar-band UVB önerilmektedir (1). Gebelikte kontrendike olmaması nedeniyle sistemik tedavi endikasyonu olan gebelerde kullanılabilir (92). UVB tedavisi erken dönemde güneş yanığı, kaşıntı, fototoksik reaksiyonlar ve Herpes simpleks enfeksiyonlarına, uzun dönemde fotoyaşlanmaya yol açmaktadır (93).

Fotokemoterapi: PUVA, UVA ile birlikte fotoduyarlandırıcı özelliği olan psoralenin birlikte kullanılması esasına dayanır. Düşük dozda psoralen ve UVA uygulaması ile elde edilen kontrollü fototoksik reaksiyon sonucunda hücre çoğalmasının engellendiği, daha yüksek dozlarda ise hücre hasarı ve hücre ölümüne varan etkilerinin olduğu gösterilmiştir (94). Psoralenler doğada birçok bitkide bulunan ve sentetik üretilen furokumarin yapıda bileşiklerdir. 8-metoksipsoralen (8-MOP), 5-metoksipsoralen (5-MOP) ve 4,5,8-trimetilpsoralen (TMP) fotokemoterapide kullanılan formlarıdır (93). 8-MOP, oral ve lokal uygulanan en yaygın psoralendir. Sentetik yapıda olan TMP ise lokal banyo PUVA'da kullanılmakta olup fototoksik ve akut yan etki oluşturma etkisi daha azdır (95,96). Fotokemoterapi lokal PUVA ve sistemik PUVA olarak iki şekilde uygulanır.

1-Lokal PUVA: Sistemik PUVA ile kıyaslandığında topikal PUVA tedavisi etkinlik açısından benzer özellikler gösterir. Öte yandan, psoralen molekülünün emiliminin minimal olması, psoralenin sistemik kullanımından doğan bulantı, kusma, göz toksisitesi gibi yan etkilerin ortaya çıkmaması ve göz koruması gerektirmemesi

gibi avantajları vardır (96). Yerel PUVA ve banyo PUVA olmak üzere iki ana uygulama şekli vardır.

Yerel PUVA: Psoralenin banyo, losyon, krem veya jel formlarında vücudun belli bölgelerine uygulanmasıdır. 8-MOP yerel PUVA tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (96). Topikal uygulamada % 0.1-1 8-MOP veya 4,5,8 TMP sürülür ve takiben 5 dakika-2 saat sonra UVA uygulanır. Uygulama sıklığı haftada 2-4 seans arasında değişir (95).

Banyo PUVA: Psoralen moleküllerinin suda çözündürülmesi ile hazırlanmış banyo suyuna lezyonlu bölgenin temas ettirilmesi ve UVA uygulanması şeklindedir (95). Banyo PUVA tedavisi, stratum korneumun maserasyonu sonucu psoralenin deriye daha iyi penetre olması ve daha homojen dağılması gibi faktörler açısından, yerel PUVA tedavisine göre daha avantajlıdır (96).

2-Sistemik PUVA: PUVA topikal tedaviden sistemik tedavilere geçerken en sık kullanılan yöntemdir. DNA sentezi ve mitozu inhibe ederek keratinosit proliferasyonunu azaltır, antijen sunucu hücre fonksiyonlarını baskılar. ayrıca T-lenfositler, polimorfonükleer hücreler ve çeşitli sitokinler aracılığıyla antiinflamatuvar etki gösterir. Oral yolla 8-MOP, 0.6-0.8 mg/kg dozda alınmasından 1-3 saat sonra UVA uygulaması yapılır. UVB'den çok daha etkin olması nedeniyle kalın psoriatik plaklarda daha sık tercih edilmektedir. Yaygın hastalığı olan ve toksisite, hasta uyumsuzluğu, izlem zorluğu gibi nedenlerle sistemik ajanların kullanılamadığı durumlar için çok iyi bir yöntemdir. Psoralenin bulantı, kusma, baş ağrısı gibi yan etkileri olabilir. Tedavi sonrasındaki 24 saate kadar göz korunması katarakt oluşum riskini azaltmak için mutlaka uygulanmalıdır. Ayrıca erkeklerde genital bölgenin korunması, bu bölgenin skuamöz hücreli karsinoma duyarlılığı nedeniyle çok önemlidir (91,92). En sık gözlenen kronik yan etkisi aktinik deri hasarıdır. 12 yaş altı hastalarda PUVA tedavisi tercih edilmez. Kadın hastalarda tedavi süresince kontrasepsiyon uygulanmalıdır (1). Karsinogenez riskini artırması nedeniyle 200-250 seanstan daha fazla uygulanmamalıdır (91,92).

PUVA, sistemik retinoidlerle kombine kullanıldığında etkinliği artmakta ve toplam uygulanan seans sayısı azalmaktadır. Fotokarsinojenik etki riski nedeniyle diğer immünsüpresif ajanlarla birlikte kullanımı önerilmemektedir (1).

2.1.10.3. Sistemik tedavi

Son yıllara kadar sistemik tedavi endikasyonunda belirleyici olan hastalığın şiddetiydi. Buna göre sistemik tedavi için PASI'nin 10 veya 15 üzeri olması gerekiyordu. Ancak son yıllarda yaşam kalitesi ölçeklerinin tıpta her alanda olduğu gibi psoriaziste de kullanımı ve hastalığın psikolojik morbiditesinin anlaşılması sonucunda bu değerlendirme yetersiz kalmıştır. Buna göre PASI'nin 10'un üzerinde olması, topikal tedaviye yanıtızsızlık, psikososyal morbidite ya da işlevsel sorun varlığı ve hastanın genel sağlığı açısından kullanımlarına bir engel olmaması durumunda sistemik tedaviler kullanılmalıdır (83).

Metotreksat: Metotreksat, psoriazis tedavisinde en sık kullanılan sistemik ajandır. Bir folik asit antagonisti olan metotreksat pürin sentezini engelleyerek DNA sentezi ve hücre replikasyonunu inhibe eder. Aynı zamanda spesifik T-hücre süpresyonu özellikleri vardır (91). Artmış keratinosit proliferasyonu inhibisyonu, antiinflamatuvar ve immünmodulatuar etkileri vardır. Psoriazisin kronik plak, lokalize ve generalize püstüler, eritrodermik ve artropatik formlarının yanı sıra PsA'da da etkilidir. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, iştahsızlık gibi gastrointestinal sistem yakınmalarıdır (97). Kullanımını kısıtlayan en önemli yan etki hepatotoksitesidir. Bunların dışında kemik iliği supresyonu, halsizlik, alopesi, pulmoner fibrozis de görülebilmektedir (92). Her iki cinste gebelik öncesi 3 ay süre ile kullanılmamalıdır (88).

Siklosporin: Psoriazis tedavisinde kullanılan ve etkisi hızlı ortaya çıkan bir ajandır. İmmüsupresif etkisi Th lenfositler, Treg lenfositler, NK hücreleri, monositler ve antijen sunucu hücrelerin aktivasyonunu baskılayarak oluşur. Siklosporin hızla remisyon sağlamak amacıyla kısa süreli, ya da diğer ajanlara dirençli hastalarda 1-2 yıl süreyle kullanılabilir. Klinik yanıt kullanılan siklosporin dozu ile uyumludur. Önerilen başlangıç dozu 2-5 mg/kg/gün'dür. En önemli yan etkisi nefrotoksisite ve doza bağımlı hipertansiyondur. Siklosporinin diğer yan etkileri bulantı, kusma, anoreksi ve ishal gibi gastrointestinal belirtiler, baş ağrısı, kas ağrıları, eklem ağrıları, paresteziler, hiperesteziler, hipertrikoz, dişeti hipertrofileri ve grip benzeri belirtilerdir (91,92,97).

Asitretin: Oral retinoidler (etretinat ve asitretin) psoriasis tedavisinde kullanılan sentetik vitamin A deriveleridir (91). Sistemik retinoidlerin, keratinositlerin proliferasyon ve diferansiasyonunu düzenlemeleri, antiinflamatuvar ve apoptozu indükleyici etkileri vardır. Ancak, psoriasis tedavisinde kullanılan tüm diğer ajanlardan farklı olarak immünsupresyon yapmazlar. Plak, püstüler, palmoplantar, guttat ve eritrodermik psoriasis tedavisinde etkilidir (88). Kronik plak ve eritrodermik formlarda kombinasyon tedavileri ile daha hızlı yanıt alınmaktadır. Kombine kullanımında fototerapinin etkinliğini arttırmakta, yan etkileri, total doz ve süresini azaltmaktadır (92). Ayrıca, birçok sistemik ve biyolojik ajan ile kombine edilebilir veya ardışık kullanılabilir. En önemli dezavantajları teratojenik olması ve monoterapi olarak kullanıldığında etkisinin düşük olmasıdır (91,92). Diğer yan etkileri, mukokutanöz bulgular (keilit, cilt kuruluğu, konjunktivit, saç dökülmesi gibi), hiperlipidemi (özellikle trigliserid), osteoporoz, ligamentöz kalsifikasyonlar ve diffüz idiopatik iskelet hiperostozu sendromu dahil iskelet anomalileridir. Retinoidler hepatit ve psödötümör serebriye neden olabilir (91).

2.1.10.4. Biyolojik tedaviler

Son yıllarda, psoriasis tedavisinde geleneksel ajanlardan farklı olarak çok daha özgün, T hücresi ve inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu inhibe eden, patojenik T hücrelerinin azalmasını sağlayan, immün yanıtı baskılayan biyolojik ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. Tüm biyolojik ajanların özgül hedefleri vardır. Bu nedenle geleneksel ajanlardan farklı olarak organ toksisitelerinin olmadığı veya çok az olduğu kabul edilir (92). Günümüzde psoriasis ve PsA tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar üç gruba ayrılmıştır; T-hücre aktivasyonu ve göçünü engelleyen alefasept, TNF- α inhibisyonu yapan etanercept, infliksimab ve adalimumab, IL-12-23 yolunu inhibe eden ustekinumab'tır (84,98). Biyolojik ajanlardan efalizumabın kullanımı tüm dünyada askıya alınmıştır.

TNF- α inhibitörü kullanan hastalar; enfeksiyonlar, latent tüberküloz, lenfoma, solid organ maligniteleri, melanom ve melanom dışı deri kanserleri, konjestif kalp yetmezliği, demiyelinizan hastalıklar yönünden tedavi öncesi ve takipte dikkatle

değerlendirilmelidir. Bu ajanlar kullanılırken canlı aşılar yapılmamalıdır. Hepatit B ve C hastalarında, gebelikte TNF- α inhibitörleri kullanılmamalıdır (84).

Etanercept: Etanercept, TNF- α ve β 'ya bağlanan bir insan rekombinant TNF reseptör p75 proteinidir. İnsan TNF reseptör 2 (p75)'nin ekstrasellüler ligand bağlanan bölümü ile insan IgG1 Fc bölümünün füzyonu ile oluşmuştur. Dimerik yapısı nedeniyle hem çözünür hem de membrana bağlı TNF- α 'ya, yarışmalı ve yüksek afiniteli olarak bağlanır. TNF- α 'nın hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanmasını engelleyerek, proinflamatuvar etkilerini bloke eder. Etanercept aynı zamanda psoriatik deride NF- κ B'nin transkripsiyon aktivitesini azaltarak epidermal kalınlığın azalmasına yol açar. Etanerceptin psoriasis tedavisinde önerilen dozu, ilk 3 ay haftada iki kez 50 mg ve daha sonra 3 ay süre ile haftada iki kez 25 mg veya haftada bir kez 50 mg subkutan enjeksiyonlar şeklindedir (84,91,98,99).

İnfliksımab: % 75 insan ve % 25 fare kaynaklı, şimerik bir anti-TNF- α monoklonal IgG1 antikordur. Hem solubl hem de membrana bağlı TNF- α 'ya yüksek afinite ile bağlanarak etanercepten daha stabil kompleksler oluşturur ve bu da etkisinin çok daha hızlı ortaya çıkmasına neden olur. Psoriasis tedavisinde, 0., 2. ve 6. haftalarda, daha sonra 8 haftada bir 5 mg/kg dozunda 2-3 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Bulantı, karın ağrısı, baş dönmesi, artralji yanısıra yaklaşık olarak hastaların % 20'sinde görülen infüzyon reaksiyonu ilacın en sık görülen yan etkileridir. Anaflaktik şok riski nedeniyle infüzyonlar, müdahalenin yapılabileceği kliniklerde verilmelidir. Tedavi sırasında oluşan nötralizan antikorlara bağlı tedavi yanıtında azalma görülebilir (84,99-101).

Adalimumab: Etkisini hem çözünür hem de transmembran TNF- α 'yı inhibe ederek gösteren tam insan kaynaklı ilk monoklonal antikordur. Psoriasis tedavisinde 80 mg'lık başlangıç dozundan sonra, birinci haftadan itibaren her 2 haftada bir 40 mg'lık subkutan enjeksiyonlar şeklinde kullanılması önerilmektedir. En sık karşılaşılan yan etki enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır. Ayrıca ANA pozitifliği, hipersensitivite reaksiyonları, konfüzyon, multipl skleroz, parestezi, subdural hematoma, tremor ve enfeksiyonlar diğer yan etkileridir (91,99-101).

Alefascept: Dimerik yapıda, insan LFA-3 ile IgG1'in Fc kısmının füzyon proteinidir. T hücrelerinin seçici apoptoz ile sonuçlanan LFA-3/CD2 etkileşimini engelleyerek T-hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu önler. Orta-şiddetli plak

psoriaziste endikedir. 15 mg/hafta dozunda 12 hafta süre ile verilmeli, 12 haftalık interval sonrası ikinci bir 12 haftalık tedaviye devam edilmelidir. Haftalık ve aylık CD4⁺ düzeyi takibi yapılmalı ve 250 hücre/IL altına düşerse tedavi stoplanmalıdır. Yaygın yan etkiler öksürük, baş dönmesi, bulantı, kas ağrısı, titreme, farenjit, kaşıntı, enjeksiyon yeri reaksiyonları ve transaminaz yüksekliğidir. Daha ciddi yan etkileri lenfopeni, maligniteler, ciddi enfeksiyonlar, aşırı duyarlılık ve kardiyovasküler olayları kapsar (101).

Ustekinumab: Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ün p40 altbirimine yüksek afinite ile bağlanarak inhibe eden bir insan monoklonal antikorudur. Orta ve şiddetli psoriaziste 45-90 mg subkutan enjeksiyon şeklinde dört haftada bir uygulanmaktadır (102).

2.1.10.5. Diğer tedaviler

Psoriazis tedavisinde kullanılabilen diğer sistemik ajanlar: Mikofenolat mofetil, azatioprin, hidroksiüre, tioguanin, fumarik asit esterleri, kolşisin, sulfasalazin, oral antibiyotiklerdir (8,103,104).

2.2. Atopi

Atopi terimi; 1923 yılında yunan asıllı Edward D. Perry tarafından “farklı yerleşimli” anlamındaki “a topos” sözcüğünden türetilmiştir. Atopik hastalıklar, atopi gelişimine genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel allerjenlere karşı anormal immün yanıtın ortaya çıktığı immünolojik hastalıklardır (105). Batı toplumlarında insidansı giderek artan alerjik rinit, astım ve atopik dermatit gibi hastalıklar bu grup içinde yer almaktadır. Atopi terimi, geçmişte, Alerji ve Klinik İmmünoloji Avrupa Akademisi İsimlendirme Görev Gücü (European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Nomenclature Task Force) (EAACI) tarafından çocukluk ya da adölesan çağda duyarlılığı ve IgE antikorları üretimi başlayan, kişisel yatkınlık, genetik yatkınlık ya da her ikisi olarak tanımlanmıştır. Son isimlendirme Dünya Alerji Örgütü (WAO) İsimlendirme İnceleme Komitesi tarafından güncellenmiştir (106).

Alerji terimi 1906'da Clemens P. Pirquet tarafından koruyucu reaksiyonlar ve hipersensitivite tanımı için kullanılmıştır. Günümüzde IgE aracılı alerjik hastalıklarla

aynı anlamda kullanılmaktadır. Atopik hastalıklar 2 farklı varyant şeklinde ayrılmıştır. Ekstresek alerjik varyant, çevresel allerjenlere karşı sensitizasyon sunucu oluşur ve yüksek serum IgE düzeyleri ile beraberdir. İntrensek non-alerjik varyantta ise, sensitizasyon saptanmaz ve düşük serum IgE düzeyi vardır (107).

Th2 hücreleri; IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 ve diğer büyüme faktörleri gibi alerjik inflamasyonla ilgili sitokinlerin üretimi ve salınımında rol oynar (108,109). IL-5 eozinofil stimülasyonunda rol oynarken, IL-4 ve IL-13 IgE sentezini tetikler. Atopik hastalıkların belirgin özelliği genellikle alerjene karşı özgül IgE gelişmesidir. Sensitizasyon sonrası alerjen spesifik IgE, mast hücreleri ve bazofiller üzerinde bulunan yüksek afiniteli FcR1 reseptörlerine bağlanarak alerjik reaksiyon zincirini başlatır (105).

2.2.1. Eozinofil

Eozinofiller kemik iliğinden kaynaklanan oldukça spesifikleşmiş granülositik efektör hücrelerdir (110). Periferik lökositlerin % 1-3'ünü oluşturur ve kan dolaşımında nispeten düşük oranlarda bulunur. Eozinofiller, yaklaşık 12-17 µm çapındadır. Bilobüle çekirdekler ve pembe sitoplazmik granüller gibi karakteristik morfolojik özelliklere sahiptir. Dolaşımında yaklaşık 8-12 saat kalan eozinofiller uyarılmadıklarında dokularda 8-12 gün yaşayabilir. Kemik iliği ve kan damarları dışında timus, alt gastrointestinal sistem, overler, uterus, dalak ve lenf nodlarında da görülür (110-112).

Eozinofillerin çoğalması, olgunlaşması ve kemik iliğinden salınımları GM-CSF, IL-3, IL-5 ve transkripsiyon faktör GATA-1 tarafından uyarılır. Eozinofillerin büyüme regülatörleri T hücreleri, mast hücreleri, stromal hücreler ve eozinofillerin kendileri tarafından üretilir ve sekrete edilir. Kemik iliğinden salınımları özellikle IL-5 ve eotaksin ile regüle edilir. IL-16, VEGF, CCL-5 (RANTES), CCL11 (eotaksin), CCL24 (eotaksin-2), CCL26 (eotaksin-3) ve PAF gibi sitokin ve kemokin ligandlar eozinofil migrasyonu ve kemotaksisini indükler. TGF-β, IFN-α, IFN-γ, Siglec-8 ve diğer hücre yüzey inhibitör reseptörleri gibi negatif regülatörler ile eozinofil gelişimi ve fonksiyonu kontrol edilmektedir. TGF-β, matür eozinofillerde apoptoza yol açar. Solubl IFN-γ, eozinofil migrasyonunu engeller (110-112).

Eozinofiller glukokortikoid reseptörlerine sahiptirler. Eozinofillerde yer alan glukokortikoid reseptör sayısı, bu hücrelerin glukokortikoidlere yanıtları ile ilişkilidir (110-112).

Sitotoksik, sitostimülatör protein, lipid mediatörler, kemotaktik peptidler ve sitokinler gibi çeşitli biyolojik aktif moleküller eozinofiller tarafından üretilir ve depolanır. Çeşitli koşullarda, eozinofiller transendotelial geçişten sonra belirli hedef organları istila edebilir. Çevresindeki doku içine kendi ürünlerini salgılar ve lokal inflamasyonu yeniden tetikler. Eozinofiller, E ve P-selektin ligandları kadar L-selektin, çeşitli integrinler, sialyl Lewis X, intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), C3bi reseptör (CD11b/CD18) ve lökosit fonksiyon antijen-1 (CD11a/CD18) eksprese ederler. Böylece endotel hücreleri ile etkileşime girerek adezyon ve transmigrasyon gerçekleşir. Buna ek olarak, eozinofiller yuvarlanmada rol oynayan leukosialin (CD43) ve lökosit invazyon reseptör CD44 eksprese ederler (110-112).

Eozinofiller hematopoietik büyüme faktörleri, kemotaktik ve lökosit-aktive edici peptidler, vazoaktif mediatörler ve profibrotik-anjiyogenik moleküller içeren proinflamatuvar mediatörler ve sitokinlerden zengin bir kaynaktır. Eozinofiller ayrıca sisteinil lökotrienler ve prostaglandinler gibi çeşitli lipid mediatörler sentezler. Bunlara ek olarak, eozinofiller eozinofil katyonik protein (ECP), eozinofil major basic protein (MBP1 ve MBP2), eozinofil peroksidaz (EPO), Charcot-Leyden kristal protein ve eozinofil-kaynaklı nörotoksin (EDN) de dahil olmak üzere pek çok hücre spesifik temel proteinler üretirler.

Eozinofilik granüler proteinler hücreler ve mikroorganizmalar için direkt toksiktir. Hücre ve trombosit aktive etme yeteneği de dahil olmak üzere birçok biyolojik özelliklere sahiptir (110,111). Yüzey bağımlı komplemanlar, IgG, IgE ve IgA gibi immünglobulinler, özellikle PAF gibi lipid mediatörler, f-MLP ve kalsiyum iyonofor A23187 gibi solubl stimülanlar eozinofillerden granüler proteinlerin sekresyonunu indükler. PAF eozinofiller için güçlü bir kemotaktik ve kemokinetik faktördür. Ayrıca eozinofil adezyon ve migrasyonunda rol oynar (113).

Granüler proteinlerin % 50'sinden fazlasını MBP oluşturur. Argininden zengin olup, yaklaşık 14 bin dalton ağırlığındadır. Bazik yapıda olan MBP, eozinofiller dışında bazofiller, mast hücreleri, lösemik hücreler, ve plasental

hücrelerde de bulunmaktadır. MBP'nin enzimatik aktivitesi yoktur, fakat helmintler, tümör hücreleri ve birçok memeli hücrelerine karşı potent bir toksindir (108).

Eozinofil kaynaklı nörotoksin, potent bir ribonükleazdır ve zayıf helmintotoksik aktiviteye sahiptir. EDN yaklaşık 18,000 dalton molekül ağırlığındadır ve aminoterminal asit sekansı ECP ile % 60 benzerlik gösterir. EDN ve ECP pankreatik ribonükleazla benzer sekanslar içerir. Bu nedenle her iki proteinin de ribonükleaz aktivitesi mevcuttur. EDN myelinli nöronlara zarar verebilecek kadar güçlü bir nörotoksindir (108).

Eozinofil peroksidaz, izoelektrik noktası yaklaşık 11 olan, 77 bin dalton ağırlığında, iki subünite sahip güçlü bir proteindir. Amino asit içeriği arjinin, lösin ve aspartik asitten zengindir. Hidrojen peroksit ve halojen tuzu ile birleşerek bakteri, helmint ve tümör hücrelerini öldürür. Bu kombinasyonla, LTC₄ ve LTD₄'ü de inaktive edebilir. Sitotoksik olmayan reaksiyonlarda düşük konsantrasyonlarda mast hücre degranülasyonuna ve histamin salınımına neden olur (108).

Charcot-Leyden kristalleri, dokularda ve vücut sıvılarında eozinofil göstergesi olarak bulunan hekzagonal, primidal kristallerdir. Lizofosfolipaz aktiviteye sahip Charcot-Leyden kristallerine eozinofiller dışında bazofillerde de rastlanmaktadır (108).

Eozinofiller IgG, C3b ve C4 kompleman fragmanları için membran reseptörlerine sahiptir. Hipodens eozinofillerde IgE reseptörleri de olabilir. Sekretuvar IgA'nın eozinofil degranülasyonuna neden olması, eozinofillerin IgA reseptörlerine sahip olduğunu düşündürmektedir. IgM reseptörlerinin eozinofiller üzerinde var olup olmadığı tartışmalıdır.

Eozinofiller hem sağlıklı hem de hasta konakçıda rol almaktadır. Bazen tek başına etkiliyken, bazen de diğer hücrelerle birlikte interaktif etki gösterir. İn vitro bakteri ve diğer küçük mikroorganizmaları fagosite edip öldürebilirken; in vivo nötrofil fonksiyon bozukluğu olduğu durumlarda bakteriyel enfeksiyonlara karşı tek başına etkin savunma yapamaz. Diğer yandan, eozinofiller çok hücreli helmintik parazitler gibi fagosite edilemeyecek büyük organizmalarla tek başına savaşabilmektedir (108).

Alerjik hastalıklarda rol oynayan LTC₄ ve PAF gibi lipid yapısında düzenleyici faktörler eozinofillerin membran kökenli molekülleridir. LTC₄ ve PAF

havayolu düz kas kontraksiyonu, mukus salgısı artışı, vasküler permeabilite değişiklikleri, eozinofil ve nötrofil infiltrasyonu artışından sorumludur (111).

Astım hastalarının bronşlarında, alerjik rinit hastalarının burun salgısında, atopik dermatitlilerin derisinde eozinofil ve ECP düzeyleri artmıştır (107). ECP değerleri, hastalık aktivitesi ile bağlantılıdır. Ayrıca kortikosteroid, UVA, UVB ve yüksek doz UVA1 tedavileriyle de serum ECP düzeylerinde azalma görülmektedir (114,115).

Psoriasis vulgaris, büllöz pemfigoid, pemfigus vulgaris, prurigo nodularis, sistemik sklerozis, ürtiker, IgE aracılı geç faz reaksiyonu, bazı kanser türleri, gebeliğin polimorf erüpsiyonu ve herpes gestasyonesli hastaların serum ve/veya doku ECP düzeyleri atopik dermatitlilerde olduğu gibi, normalden yüksek bulunmuştur (116-119).

2.2.2. Eozinofil Katyonik Protein (ECP)

Eozinofil katyonik protein (ECP), kronik miyeloid lösemi hastalardan elde edilen miyeloid hücrelerin granüllerinden 1971 yılında saflaştırılmıştır. Ancak 1975 yılına kadar bu proteinin eozinofil kökenli olduğu netleştirilmemiştir. ECP, 16-22 bin dalton molekül ağırlığında, çinko içeren tek zincir yapısında bir katyonik proteindir. MBP gibi arginin zengin olduğundan izoelektrik noktası yaklaşık 11'dir ve kuvvetli bazik etki gösterir. EDN ile % 60-67 amino asit dizisi homolojisi saptanan ECP, pankreatik ribonükleaz ile % 31 homoloji gösterir. ECP ile ilgili gen (RNS3 ile gösterilir) kromozom 14 (q24±q31) üzerinde yer almaktadır. IL-3, GM-CSF ve IL-5 ECP üretimini tetiklemektedir. Promiyelositlerde sentezlenen ECP, myelositik aşamada spesifik granüllerin matriksinde yerleşir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda EG1 ve EG2 gibi antikorlar kullanılarak ECP'nin eozinofillerde mevcut olduğu gösterilmiştir. EG2 aktif eozinofilleri gösterirken, EG1 tüm eozinofilleri göstermektedir. ECP heterojen bir proteindir ve altı varyantı bulunmuştur (112,120).

Eozinofil katyonik protein, sağlıklı bireylerde ortalama 3 ug/L (serum 7 µg/L) plazma düzeylerine sahiptir. Yarılanma ömrü 45 dk'dır. Dolaşımdaki eozinofil sayısı ile ECP düzeyleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Plazma α2-makroglobulin ile 1.6 molar oranda ilişkili olduğu bulunmuştur (112).

Eozinofil katyonik protein, memeli ve memeli olmayan (parazit, bakteri ve virüsler gibi) hücreleri öldürme kapasitesine sahip güçlü sitotoksik bir moleküldür. Sitotoksik mekanizması muhtemelen ECP'nin hücre membranlarında por oluşturma kapasitesine bağlanmaktadır. Ribonükleaz aktivitesi zayıf olmakla birlikte güçlü helmintotoksik ve nörotoksik etki gösterir. ECP, antijene karşı T lenfosit yanıtı ve B lenfositlerden immünoglobulin sentezi inhibisyonu gibi non-sitotoksik özelliklere de sahiptir. İnsan kalbi mast hücrelerinden histamin ve triptaz yanı sıra bazofillerden histamin salınımına neden olur. IGF-1 ve ICAM-1 gibi epitel hücreleri üzerindeki çeşitli reseptörlerin ve diğer ligandların upregülasyonu ECP'nin diğer özellikleridir. Faktör XII aktivasyonu ile plazma pıhtılaşma zamanını kısaltır. Ürokinazla indüklenmiş plazminojen aktivasyonunu ile fibrinolizi tetikler. Kompleman sisteminin proteinleri ile etkileşim yeteneği vardır. Fibroblastlardan glikozaminoglikan üretimini etkiler ve hava yolu mukus salgılanmasını uyarır (108,113,121).

Eozinofil katyonik proteinin, EDN gibi dendritik hücreleri uyarıcı etkisi saptanmamıştır. Öte yandan immün sistem üzerinde tetikleyici etkisi olan lipopolisakkarid ve diğer bakteri hücre duvarı bileşenlerine bağlanma yeteneği vardır (112).

2.2.3. Total IgE

Aşırı duyarlılık reaksiyonlarından sorumlu bir maddenin varlığına dair ilk ipucu 1921 yılında Prausnitz ve Kustner tarafından gösterilmiştir. Dört yıl sonra (1967) Ishizakas ve arkadaşları tarafından bir immunglobulin alt sınıfı olarak tanımlanmıştır. IgE, yapısında ϵ ağır zinciri ve beş etki alanına sahip bir monomer içeren bir antikor izotipidir. Normal serum konsantrasyonu 1 $\mu\text{g/mL}$ 'den az olan IgE'nin yarı-ömrü yaklaşık 2 gündür. Çok düşük serum IgE düzeylerini ifade edebilmek için kU/L veya IU/mL birimi kullanılmaktadır. Bir kU/L 2.4 ng/mL'ye eşittir (122).

Yatkınlığı olan bireylerde alerjen maruziyeti sonrası bir dizi reaksiyonla spesifik IgE üretilir. Serum total IgE düzeyleri ile bronşial astım, alerjik rinit ve atopik dermatit gibi atopik hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki vardır. Ancak bir

grup alerjik hastada serum IgE düzeyleri normal düzeyde saptanmıştır. Yüksek afiniteli IgE reseptörü (FcεRI) aracılığıyla mast hücreleri ve bazofillerin IgE-bağımlı aktivasyonu, atopik hastalıklarda alerjenle uyarılan immün patogeneze rol oynar. Üretilen IgE iki temel reseptöre (FcεR) bağlanır: Yüksek afiniteli reseptörler (FcεRI) mast hücreleri, bazofiller, APC'ler, monositler ve plateletler üzerinde bulunur. Düşük afiniteli reseptörler (FcεRII) ise B-hücreleri, monositler ve dendritik hücreler üzerinde eksprese edilir. Alerji patogenezinde yüksek afiniteli reseptörlerin rolü, düşük afiniteli reseptörlere kıyasla daha iyi anlaşılmıştır (121-123).

Genetik faktörler serum total IgE düzeylerinin belirlenmesinde önemlidir. Atopik fenotipi etkileyen bağlantı analiz genleri kromozom 11q13'de lokalizedir. Bu kromozom bölgesinde yer alan yüksek afinite IgE reseptör alt birimini kodlayan β geni (FcεRIB), atopi ve bronşiyal astım geliştirme riski için en kuvvetli aday olarak kabul edilir (123).

IgE temel rolünün paraziter özellikle de helmintik enfeksiyonlardan koruyucu olduğu gösterilmiştir. Helminthlerin doku invazyonu, Th0 hücrelerini Th2 yönüne kaydırır. Th2'den salgılanan IL-4, IgE üretimi için B hücreleri uyarken; IL-5 eozinofil üretimi ve olgunlaşmasını arttırır. Eozinofillerden salgılanan MBP, ECP gibi granül proteinler parazit ile enfekte hücreleri öldürme yeteneğine sahiptir (122).

Alerjik reaksiyonlarda IgE rolünün anlaşılması, alerji alanında bir atılım oluşturmıştır. Alerjik reaksiyonda alerjene yanıt olarak IgE antikoru üretilir. IgE mast hücrelerine ve bazofillere Fc (fragman kristalize) kısmı ile bağlanarak hücre membranını duyarlaştırır. Alerjen ile yeniden karşılaşılması durumunda iki IgE molekülü bir antijen molekülü ile köprü oluşturur. Böylece mast hücrelerinin degranülasyonu, histamin, lipid mediatörler ve sitokinler gibi mediatörlerin salınımına neden olur. Başta histamin olmak üzere çeşitli mediatörler vasküler permeabilite artışı ve düz kas kontraksiyonu gibi bir çok semptoma yol açarlar. Çevresel alerjenlere maruz kalındığında her bireyde bu reaksiyonların gelişmesi beklenmez. Genetik yatkınlığı olan atopik bireylerin serumlarında alerjene spesifik IgE (sIgE) saptanır (122).

Alerjik kişilerde sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek total IgE düzeylerinin gözlenmesi, alerji tanısı için total IgE eşik değerinin belirlenmesi ihtiyacını doğurmuştur. Total IgE düzeylerinin 200 kU/L'den yüksek olması alerji tahmininde

prediktif değer olarak kabul edilmiştir. Belirli bir alerjene karşı sIgE değeri 0.35 kU/L'den yüksek ise pozitif olarak kabul edilir. Uzun süreli çalışmalar, atopi durumu ne olursa olsun, IgE düzeylerinin doğumdan itibaren yaşla birlikte arttığını göstermiştir. Bunun aksine atopik çocuklarda artış anıdır ve yetişkin dönemde yüksek düzeyde seyreder. Atopik hastalıklar (rtiker, atopik dermatit, ekstresek astım, alerjik rinit) dışında skabiyes, iktiyozis vulgaris, piyogenik deri enfeksiyonları, alopesi areata, sistemik lupus eritematozus, psoriasis ve prurigo grubu hastalıklarda da yüksek IgE düzeyleri saptanmıştır. Ayrıca, çok yüksek total IgE seviyelerinde Hiper IgE sendromu, IgE myeloma ve vaskülitik bazı hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir (122,124,125).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Düzeni ve Olgu Seçimi

Prospektif olarak yürütülen çalışmada Mart 2011 - Mart 2012 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar bölümüne başvuran klinik ve histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış 46 hastada ve 42 gönüllü sağlıklı bireyde total IgE, ECP ve eozinofil düzeylerinin karşılaştırılması planlandı. Çalışma öncesi etik kurul onayı 08.03.2011 tarihinde Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulundan alındı (Ek-1). Araştırma kapsamına alınan tüm bireylere bilgilendirilmiş olur formu okutuldu, sözlü ve yazılı onayları alındı (Ek-2).

Atopi öyküsü, serum IgE ve eozinofil seviyesi yüksekliğine neden olabilecek hastalığı olanlar (ürtiker, astım, alerjik rinit, bağ dokusu hastalıkları, parazitoz, ilaç erupsiyonu, pemfigoid grubu hastalıklar), immünsüpresif tedavi alanlar (kortikosteroid, siklosporin, metotreksat, siklofosfamid vb.), kazanılmış veya doğumsal immün yetmezliği olanlar, gebe ve laktasyon dönemindeki kişiler ve 18 yaşından küçük olanlar araştırmaya dahil edilmedi. Topikal tedavi kullanan hastalar ilaçlara 10 gün, sistemik tedavi (metotreksat, siklosporin, asitretin, foto-kemo-terapi ve diğer sistemik ilaçlar) kullananlar ise tedaviye en az 1 ay ara verdikten sonra çalışmaya alındılar.

Psoriasisli hastalarda serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri çalışmamızın ana değişkeni olup, sonucu etkileyebilecek sosyodemografik değişkenlere ve psoriasis ile ilgili klinik tanımlayıcı özelliklere ait veriler sunuldu. Araştırmamızda yaş, cinsiyet, PASI skorları, hastalık süresi, PsA varlığı ve aile öyküsü analitik olarak değerlendirildi.

3.2. Kan Örneklerinin Hazırlanması

Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden total IgE, ECP ve eozinofil düzeylerinin araştırılması için 2 tüp 5 cc venöz kan alındı. Total IgE ve ECP çalışılacak numuneler antikoagülsüz tüpe alındıktan sonra Jouan CR422 cihazında 4000

rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Ayrılan serumlar çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Unicap 100 Alergia cihazında fluoroenzimimmünoassay yöntemi ile çalışıldı. Serumlar çalışma günü sadece bir kez çözüldü. IgE için referans aralığı 0-100 kU/L, ECP için referans aralığı 2.4-15 µg/mL olarak alındı. Eozinofil düzeyleri için her iki gruptan alınan kan örnekleri Beckman Coulter LH 780 Analyzer hemogram cihazı ile çalışıldı. Eozinofil için referans aralığı 0-450/µL olarak alındı.

3.3. Tanımlayıcı Değişken Olarak Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

Sosyodemografik özellikler: Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları demografik olarak yaş ve cinsiyet özellikleri açısından karşılaştırıldı. Klinik verilere ait bilgiler (hastalık süresi, hastalık şiddeti, kullanılan tedaviler, aile öyküsü, PsA ve atopik hastalık varlığı) hastadan alınan öykü, fizik muayene ve dosya kayıtlarından elde edildi.

Hastalık aktivitesinin belirlenmesi: Psoriasis hastalarında, hastalığın yaygınlığını ve şiddetini belirlemek amacıyla “Psoriasis Area and Severity Index (PASI)” kullanıldı (11). PASI değerleri 0-72 arasında değişmektedir. Hesaplanan PASI skorlarına göre; PASI<3: Hafif şiddette psoriasis, $3 \leq \text{PASI} \leq 15$: Orta şiddette psoriasis ve PASI>15: Şiddetli psoriasis olarak değerlendirilmektedir (126).

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın analizlerinde SPSS 13.0 paket programı kullanılmıştır. Ölçüm değişkenleri ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile verilmiştir. Ölçüm değişkenlerinin 3 grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testiyle test edilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Ölçüm değişkenlerinin aralarındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile yorumlanmıştır. Kategorik değişkenlerin grup

karşılaştırmalarında Pearson ki-kare ve Yates düzeltmeli ki-kare testleri kullanılmıştır. Çalışmanın tüm istatistiksel analizlerinde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Değişken Olarak Sosyodemografik ve Klinik Bulgular

Çalışmamız, 46 psoriasis tanısı almış hasta ve kontrol grubu olarak psoriasis hastalarına benzer sosyodemografik özelliklere sahip, herhangi bir dermatolojik hastalığı olmayan 42 gönüllü bireyden oluşmaktadır.

Psoriasisli hasta grubu ile kontrol grubu arasında üç farklı değişken üzerinde karşılaştırma yapıldı. Her iki grubun genel karşılaştırmalarına ek olarak, her iki cinsiyet için ayrı ayrı aynı karşılaştırmalar yinelendi. Son olarak hastalığın aktivitesine göre şiddetli hastalığı olan psoriasisli hastalar ile orta şiddette hastalığı olanlar arasında karşılaştırma yapıldı.

4.1.1. Psoriasisli hasta ve kontrol grubuna ait sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması

Çalışmaya alınan tüm bireylerin yaşları 18-77 yaş arasında değişmekteydi. Hasta grubunun yaşları 18-75 arasında olup, ortalama 44.7 ± 14.7 yıl idi. Kontrol grubunun yaşları 18-77 arasında olup ortalama 42.8 ± 15.1 yıl idi. Her iki gruba ait sosyodemografik özellikler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Hasta grubunun % 43.5’i (n=20) kadın, % 56.5’i (n=26) erkek; kontrol grubunun ise % 47.6’sı (n=20) kadın ve % 52.4’ü (n=22) erkek idi. Psoriasisli hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.548$, $p=0.861$).

Psoriasis grubundaki kadın hastalar ve kontrol grubunu oluşturan kadın olgular arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.932$).

Psoriasis grubundaki erkek hastalar ile kontrol grubundaki erkek olgular arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.393$).

Tablo 1. Gruplara ait sosyodemografik özellikler

	Hasta (n=46)	Kontrol (n=42)	p
Yaş	44.7 ± 14.7	42.8 ± 15.1	0.548
Cinsiyet			0.861
Kadın	20 (% 43.5)	20 (% 47.6)	0.932
Erkek	26 (% 56.5)	22 (% 52.4)	0.393

4.1.2. Psoriasis hastalarında hastalık aktivitesine ait bulgular

Psoriasis hastalarında hastalık aktivitesini gösteren PASI değerleri 3 ile 30 arasında olup ortalaması 9.32 ± 6.27 olarak tespit edildi. Hastaların % 82.6'sında orta şiddetli psoriasis ve % 17.4'ünde şiddetli psoriasis mevcuttu. PASI değerine göre hastaların dağılımı Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Hastalık aktivitesine göre psoriasis hastalarının dağılımı

PASI	(n=46)	(%)
< 3 (Hafif şiddette psoriasis)	0	0
3-15 (Orta şiddette psoriasis)	38	82.6
> 15 (Şiddetli psoriasis)	8	17.4
Toplam	46	100.0

Psoriasisli hastalarda hastalık süresi 1 yıl ile 50 yıl arasında ortalama 12.50 ± 11.10 yıl idi. Ortanca hastalık süresi ise 10.0 yıl idi.

4.2. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Veriler**4.2.1. Hasta ile kontrol grubu arasında değişkenlerin karşılaştırılması**

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum total IgE düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p=0.001$), serum ECP ve eozinofil düzeylerinde anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla $p=0.432$, $p=0.630$) (Tablo 3,4).

Tablo 3. Psoriasis hastaları ve kontrol grubunun ortalama serum total IgE, ECP ve eozinofil değerleri

	Hasta (n=46)	Kontrol (n=42)	p
Total IgE (kU/L)	56.95 (5.26-998.00)	23.10 (2.00-190.00)	0.001
ECP (µg/mL)	31.85 (3.02-200.00)	23.40 (4.30-200.00)	0.432
Eozinofil (/µL)	0.10 (0-0.70)	0.10 (0-0.50)	0.630

Tablo 4. Her iki grupta referans aralığına göre yüksek serum total IgE, ECP ve eozinofil değerlerine sahip hasta ve sağlıklı kişi sayı ve oranları

	Hasta (n=46)	Kontrol (n=42)	p
Total IgE	16 (% 34.8)	4 (% 10)	0.010
ECP	38 (% 82.6)	13 (% 31)	0.307
Eozinofil	3 (% 6.5)	1 (% 2.4)	0.618

Şiddetli psoriasisli hastalar ve kontrol grubu arasında serum total IgE düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p<0.001$), serum ECP ve eozinofil düzeylerinde anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla $p=0.278$, $p=0.866$) (Tablo 5).

Tablo 5. Şiddetli psoriasis hastaları ile kontrol grubunun serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri

	Hasta (n=8) (PASI>15)	Kontrol (n=42)	p
Total IgE (kU/L)	198.00 (29.30-998.00)	23.10 (2.00-190.00)	0.000
ECP (µg/mL)	36.15 (24.60-113.00)	23.40 (4.30-200.00)	0.278
Eozinofil (/µL)	0.10 (0.10-0.20)	0.10 (0-0.50)	0.866

Orta şiddetli psoriasisli hastalar ve kontrol grubundaki olgular arasında serum total IgE düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p=0.007$), serum ECP ve eozinofil düzeylerinde anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla $p=0.616$, $p=0.533$) (Tablo 6).

Tablo 6. Orta şiddetli psoriasis hastaları ile kontrol grubunun serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri

	Hasta (n=38) (PASI: 3-15)	Kontrol (n=42)	p
Total IgE (kU/L)	51.00 (5.26-627.00)	23.10 (2.00-190.00)	0.007
ECP (µg/mL)	31.85 (3.02-200.00)	23.40 (4.30-200.00)	0.616
Eozinofil (/µL)	0.10 (0-0.70)	0.10 (0-0.50)	0.533

4.2.2. Psoriasisli kadın hasta ve kadın kontrol grubuna ait verilerin karşılaştırılması

Psoriasisli kadın hastalar ve kontrol grubundaki kadın olgular arasında serum total IgE düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p=0.005$), serum ECP ve eozinofil düzeylerinde anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla $p=0.820$, $p=0.265$) (Tablo 7).

Tablo 7. Psoriasisli kadın hastalar ile kontrol grubundaki kadın olguların serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri

	Hasta (n=20)	Kontrol (n=20)	p
Total IgE (kU/L)	54.05 (5.26-380.00)	14.65 (2.00-140.00)	0.005
ECP (µg/mL)	28.55 (7.53-79.30)	21.80 (4.30-200.00)	0.820
Eozinofil (/µL)	0.10 (0-0.40)	0.10 (0-0.30)	0.265

4.2.3. Psoriasisli erkek hasta ve erkek kontrol grubuna ait verilerin karşılaştırılması

Psoriasisli erkek hastalar ve kontrol grubundaki erkek olgular arasında serum total IgE düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p=0.039$), serum ECP ve eozinofil düzeylerinde anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla $p=0.396$, $p=0.663$) (Tablo 8).

Tablo 8. Psoriazisli erkek hastalar ile kontrol grubundaki erkek olguların serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri

	Hasta (n=26)	Kontrol (n=22)	p
Total IgE (kU/L)	62.00 (6.02-998.00)	32.40 (4.88-190.00)	0.039
ECP (µg/mL)	41.10 (3.02-200.00)	30.55 (5.97-200.00)	0.396
Eozinofil (/µL)	0.10 (0-0.70)	0.20 (0-0.50)	0.663

4.2.4. Cinsiyete göre hasta verilerinin karşılaştırılması

Psoriazisli erkek hastalar ve psoriazisli kadın hastaların serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.341, p=0.132, p=0.608) (Tablo 9).

Tablo 9. Psoriazisli erkek ve kadın hastaların serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri

	Erkek hasta (n=26)	Kadın hasta (n=20)	p
Total IgE (kU/L)	62.00 (6.02-998.00)	54.05 (5.26-380.00)	0.341
ECP (µg/mL)	41.10 (3.02-200.00)	28.55 (7.53-79.30)	0.132
Eozinofil (/µL)	0.10 (0.10-0.70)	0.10 (0-0.40)	0.608

4.2.5. Şiddetli psoriazis grubu ile orta şiddette psoriazis grubuna ait verilerin karşılaştırılması

Şiddetli psoriazisli hastalar ile orta şiddetli hastalar arasında serum total IgE düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (p=0.023), serum ECP ve eozinofil düzeylerinde anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla p=0.467, p=0.599) (Tablo 10).

Tablo 10. Şiddetli ve orta şiddetli psoriasis grubundaki hastalarda serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri

	Şiddetli Psoriasis grubu (n=8)	Orta Şiddetli Psoriasis grubu (n=38)	p
Total IgE (kU/L)	198.00 (29.30-998.00)	51.00 (5.26-627.00)	0.023
ECP (µg/mL)	36.15 (24.60-113.00)	31.85 (3.02-200.00)	0.467
Eozinofil (/µL)	0.10 (0.10-0.20)	0.10 (0-0.70)	0.599

4.2.6. Aile öyküsüne göre verilerin karşılaştırılması

Hasta grubunda, ailesinde psoriasis hastalığı öyküsü olan hasta sayısı 7, olmayan hasta sayısı 39 idi. Aile öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında serum eozinofil düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p=0.023$), serum total IgE ve ECP düzeylerinde anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla $p=0.106$, $p=0.320$) (Tablo 11).

Tablo 11. Aile öyküsü olan ve olmayan psoriasisli hastaların serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri

	Aile öyküsü olan (n=7)	Aile öyküsü olmayan (n=39)	p
Total IgE (kU/L)	34.40 (5.26-627.00)	61.10 (6.96-998.00)	0.106
ECP (µg/mL)	27.00 (10.70-47.00)	33.50 (3.02-200.00)	0.320
Eozinofil (/µL)	0.30 (0.10-0.40)	0.10 (0-0.70)	0.023

4.2.7. PsA varlığına göre verilerin karşılaştırılması

Çalışmamızda yeralan 46 psoriasisli hastanın 10'unda (% 21.7) PsA öyküsü mevcuttu. PsA öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.076$, $p=0.927$, $p=0.454$) (Tablo 12).

Tablo 12. PsA öyküsü olan ve olmayan psoriazisli hastaların serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri

	PsA öyküsü olan (n=10)	PsA öyküsü olmayan (n=36)	p
Total IgE (kU/L)	28.45 (6.02-205.00)	59.65 (5.26-998.00)	0.076
ECP (µg/mL)	36.15 (13.10-200.00)	31.85 (3,02-200.00)	0.927
Eozinofil (/µL)	0.20 (0.10-0.30)	0.10 (0-0.70)	0.454

4.3. Korelasyon Analizleri

Psoriazis hastalarında serum total IgE, ECP ve eozinofil değerleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Psoriazisli hastalarda serum total IgE, ECP ve eozinofil değerlerinin korelasyon analizi

Psoriazis hastaları	ECP		Eozinofil	
	p	r	p	r
Total IgE	0.767	0.05	0.885	0.02
ECP			0.614	-0.08

Kontrol grubunda serum ECP ve eozinofil değerleri arasında orta derecede pozitif ($r=0.48$, $p=0.001$) korelasyon saptanırken; serum total IgE ile ECP ve eozinofil değerleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi (sırasıyla $r=0.08$, $p=0.648$; $r=0.23$, $p=0.150$) (Tablo 14).

Tablo 14. Kontrol grubunda serum total IgE, ECP ve eozinofil değerlerinin korelasyon analizi

Kontrol grubu	ECP		Eozinofil	
	p	r	p	r
Total IgE	0.648	0.08	0.150	0.23
ECP			0.001	0.48

Psoriasis hastalarında PASI skoruna göre hastalık şiddeti ile serum total IgE, ECP ve eozinofil değerleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. PASI skoruna göre hastalık şiddeti ile serum total IgE, ECP ve eozinofil değerlerinin korelasyon analizi

	Total IgE		ECP		Eozinofil	
	p	r	p	r	p	r
PASI	0.093	0.25	0.894	0.02	0.917	-0.02

Psoriasis hastalarının hastalık süresi ile serum total IgE, ECP ve eozinofil değerleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Psoriasis hastalarının hastalık süresi ile serum total IgE, ECP ve eozinofil değerlerinin korelasyon analizi

	Total IgE		ECP		Eozinofil	
	p	r	p	r	p	r
Hastalık süresi	0.465	0.11	0.466	-0.11	0.635	0.07

Tablo 17. Psoriazisli hastaların biyokimyasal değerleri

Sıra No	Yaş	Cinsiyet	PASI	Hastalık Süresi	PsA varlığı	Aile Öyküsü	Total IgE (kU/L)	ECP (µg/mL)	Eozinofil (/µL)
1	46	E	6.8	7	-	-	61.1	200	0.3
2	56	E	16.4	10	-	-	640	25.5	0.1
3	48	K	8	7	-	-	27.4	70.8	0.1
4	53	K	4.7	10	+	-	6.96	45.1	0.2
5	43	K	7	1	-	-	380	72.8	0.1
6	46	K	6	10	-	+	51.8	30.2	0.3
7	56	K	8	35	-	-	210	33.5	0.4
8	61	E	11.9	15	-	-	9.29	65.6	0.2
9	18	E	4	1	-	-	46.7	200	0.7
10	61	E	7	25	-	-	30.9	45.2	0.2
11	45	E	7.5	14	+	+	6.02	27	0.1
12	30	K	5	3	-	-	58.2	15.7	0.1
13	18	K	25.7	5	+	-	77.5	28.8	0.3
14	36	E	11	3	-	-	86.5	200	0.1
15	23	K	3	7	-	+	15.7	19.3	0.2
16	51	K	4	12	-	-	203	9.34	0.1
17	43	E	3.5	19	-	-	210	33.5	0.4
18	33	E	4	1	-	-	103	23.2	0.2
19	72	E	8	15	+	-	27.6	14.1	0.2
20	65	E	7.7	1	-	-	213	29.6	0.1
21	56	E	9	21	-	-	524	50.5	0.1
22	48	E	5	40	+	-	171	200	0.3
23	59	K	10	10	-	-	38	14.5	0.1
24	60	E	30	17	+	-	29.3	58.8	0.6
25	37	K	8	30	-	-	8.23	17.2	0.1
26	27	K	4	1	-	+	5.26	47	0.1
27	62	K	5.5	2	-	-	168	79.3	0.1
28	47	E	7	6	-	+	50.2	17.4	0.1
29	61	K	16	20	-	-	344	28.3	0.1
30	75	E	18	50	-	-	998	24.6	0.1
31	18	E	9	18	-	-	10	44.8	0.2
32	26	E	5	2	-	+	34.4	10.7	0.2
33	31	E	7	11	-	+	627	37.4	0.1
34	53	E	15.5	12	-	-	191	113	0.2

Tablo 17. Psoriazisli hastaların biyokimyasal değerleri (devamı)

Sıra No	Yaş	Cinsiyet	PASI	Hastalık Süresi	PsA varlığı	Aile Öyküsü	Total IgE (kU/L)	ECP (µg/mL)	Eozinofil (/µL)
35	42	E	7	5	+	-	14.1	67.2	0.1
36	44	E	8.5	10	-	-	286	18	0
37	66	E	25	1	-	-	51.8	52.4	0.3
38	34	K	6	2	-	-	21.5	7.53	0.2
39	52	K	22	21	+	-	205	43.5	0.1
40	38	K	6.2	16	-	-	37.2	19.9	0.2
41	26	K	6.2	4	-	-	56.3	34.4	0.7
42	51	K	11	30	+	-	57.6	17.4	0.1
43	33	E	13.6	20	-	-	62.9	3.02	0.1
44	30	E	7	5	-	-	67.2	7.37	0.1
45	29	E	3	8	-	-	36.6	200	0.2
46	50	K	5.4	12	+	-	18.5	13.1	0.1

Tablo 18. Kontrol grubundaki olguların biyokimyasal değerleri

Sıra No	Yaş	Cinsiyet	Total IgE (kU/L)	ECP (µg/mL)	Eozinofil (/µL)
1	56	K	31.7	15.7	0.2
2	72	K	48.5	15.7	0.1
3	36	K	12.8	13.1	0.1
4	26	K	5.81	24.5	0.1
5	46	K	14.4	200	0.1
6	30	K	60.5	19.1	0.1
7	18	K	9.83	32.7	0
8	53	K	140	5.98	0.3
9	32	K	9.97	24.9	0.1
10	35	K	6.67	9.38	0
11	35	K	17.2	64.5	0.1
12	60	K	10.5	106	0.3
13	66	K	35.4	88.8	0.1
14	47	K	21.3	200	0.2
15	48	K	2	43.1	0.1
16	57	K	11.1	10.9	0.1
17	42	K	14.9	13.2	0.1
18	27	K	21.4	15.9	0
19	20	K	31.3	4.3	0
20	67	K	13.2	79.6	0.2
21	22	E	13.8	8.74	0.1
22	45	E	31.4	11	0.2
23	30	E	78.9	38.8	0.4
24	25	E	99.7	43.8	0.2
25	32	E	24.8	81.9	0.3
26	33	E	71.6	200	0.1
27	24	E	39.2	200	0.3
28	33	E	16.6	105	0.5
29	29	E	15.5	75.7	0
30	52	E	146	39.7	0.2
31	77	E	13.4	8.04	0.1
32	56	E	32.4	169	0.4
33	56	E	32.4	169	0.4

Tablo 18. Kontrol grubundaki olguların biyokimyasal değerleri (devamı)

Sıra No	Yaş	Cinsiyet	Total IgE (kU/L)	ECP (µg/mL)	Eozinofil (/µL)
34	37	E	49.3	14.5	0.1
35	36	E	7.89	21.1	0.2
36	45	E	50.6	22.3	0.2
37	48	E	125	16.9	0
38	26	E	4.88	13	0.1
39	48	E	190	19.7	0
40	62	E	15.9	5.97	0.1
41	57	E	28.3	64.4	0.2
42	53	E	37.3	7.73	0

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 46 psoriazisli hasta ve 42 gönüllü sağlıklı bireyde total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca hasta grubunda klinik özellikler (PASI, cinsiyet, PsA varlığı, aile öyküsü ve hastalık süresi) ile değişkenler arasındaki ilişki incelenmiştir.

Psoriazis, patogenezinde Th1 hücrelerin; atopik dermatit ise, Th2 hücrelerin rol oynadığı hastalıklardır. T hücrelerinin farklı popülasyonları, kendine özgü sitokin paternleri ile tanımlanır. Th1 IFN- γ ve IL-2 üretirken, Th2 hücreleri ise IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 üretir. IL-5 eozinofil proliferasyonu ve salınımında etkilidir (127). Atopik inflamasyon esnasında periferik kan değerleri yükselen eozinofiller deriye infiltre olurlar. ECP, eozinofillerin aktivasyonu sırasında çeşitli toksik proteinlerle beraber eozinofilik granüllerden salınır. Atopik dermatit gibi alerjik hastalıklarda serum ECP düzeyi artmaktadır. ECP eozinofil sayısından daha iyi bir eozinofil belirteci olarak görünmektedir. Serum ECP düzeyinin atopik dermatit aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (128). IL-4 ve IL-13 IgE salınımını uyaran Th2 tipi sitokinlerdir. Artmış serum IgE değerleri atopi göstergesi olarak kabul edilir (128,129). Çalışmamızda Th1 aracılı bir hastalık olan psoriaziste, Th2 aracılı gelişen atopi varlığının araştırılması planlanmıştır. Bu amaçla atopi göstergesi olan serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeylerinin psoriazisteki yeri, ayrıca PsA varlığı, aile öyküsü, hastalık şiddeti ve süresi ile bağlantısı araştırıldı.

IgE, B lenfositlerden sentezlenen T hücre bağımlı bir proteindir. Th1 hücreleri IgM, IgG ve IgA sentezinde rol oynarken; Th2 hücreleri IgE dahil olmak üzere tüm immünoglobulinlerin sentezini uyarır (130). Th2'den salgılanan IL-4 ve IL-13, IgE sentezinde tetikleyici rol oynar. Th1'den salgılanan IFN- α ve IFN- γ ise IgE sentezini inhibe eder (126,131). IL-4 ve IL-13 sentezlemeyen keratinositler, bu sitokinler ile ilişkili biyolojik etkilere katılırlar (132).

Psoriaziste dominant hücre Th1 olduğundan, hastalıkta yüksek serum IgE düzeyleri beklenmemektedir. Çalışmamızda, psoriazis hastalarının serum total IgE düzeylerinde artış % 34.8 oranında saptanırken, kontrol grubunda % 9.5 tespit edildi ($p=0.010$). 46 psoriazisli hastanın ortalama serum total IgE değeri (143 kU/L) normal kontrollere (39 kU/L) göre istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir ($p<0.05$).

Kurtovic ve arkadaşları, 50 psoriazisli hastanın 21'inde (% 42) yüksek serum IgE değerleri saptamıştır (133). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, 56 psoriazis hastasının % 46'sında serum IgE düzeyleri yüksek bulunmuştur (134). Sonuçlarımız literatür sonuçları ile uyumlu bulundu.

Psoriazisli hastalar arasında çok yüksek serum total IgE değeri (>200 kU/L) olan hasta sayısı 12 olup (% 26.1), kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.001$). PASI skoruna göre şiddetli ve orta şiddetli psoriazis grupları arasında yüksek serum total IgE düzeyleri açısından istatistiksel fark gözlenmemiştir ($p=0.211$). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; % 20'den fazla yüzey tutulumu gözlenen psoriazisli hastalarda, sınırlı lezyonlu hastalardan 4 kat, kontrollerden ise 12 kat daha yüksek total IgE ortalaması saptanmıştır (sırasıyla 365 U/ml, 89 U/ml, 31 U/ml) (134).

Psoriazis hastalarının, özellikle de şiddetli hastalığı olanların serum IgA, IgG ve ANA seviyeleri yüksek saptanmıştır (133). Li ve arkadaşlarının psoriatik eritrodermili hastaların serum immünoglobulin düzeyleri ile ilgili yaptıkları araştırmada; psoriazis vulgarisli kontrol grubu ile kıyaslandığında serum IgE düzeyinde % 81.3 oranında artış tespit edilirken ($p<0.001$), diğer immünoglobulin düzeyleri (IgA, IgG, IgM) normal saptanmıştır (129). Kurtovic ve arkadaşlarının çalışmasında ise, serum IgE düzeyi psoriatik eritrodermili hasta grubunda (% 77 oranında) kronik plak psoriazisli hasta grubu (% 29.7 oranında) ile kıyaslandığında yüksek bulunmuş, ancak istatistiksel farklılık göstermemiştir (133). Çalışmamızda bir hastada psoriatik eritrodermi kliniği mevcuttu ve serum total IgE düzeyi 29.30 kU/L idi. Hastamızın düşük serum total IgE düzeyinin, bir ay önce hastaya uygulanan intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda hastalık süresi ile serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. PASI skoruna göre şiddetli ve orta şiddetli psoriazis grupları arasında yapılan değerlendirmede; şiddetli psoriazisli hastalarda total IgE değerleri daha yüksek bulunmuştur ($p=0.023$). Jain ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada; ilk epizod ya da en fazla beş relaps görülen hastalarda serum IFN- γ düzeylerinde önemli artış tespit edilmiştir. Beşten fazla atak geçiren hastalarda ise, IL-10 üretiminde belirgin bir artış ile IFN- γ düzeylerinde azalma gösterilmiştir.

IL-10 T lenfositler ve NK hücrelerinden IFN- γ üretimini baskılar. Böylece Th1 immün yanıtın azalmasında güçlü rol oynayarak Th2 tip sitokin profiline geçişi uyarmaktadır. Bu bulgular, kronik hastalarda Th1'den Th2 tip immün yanıtı doğru bir geçiş olduğunu göstermektedir (135). Psoriaziste, özellikle şiddetli bir form olan psoriasis eritrodermisinde saptanan yüksek serum IgE düzeyleri, Th1'den Th2'ye doğru şift geliştiğini ifade etmektedir. Bu nedenle psoriaziste Th2'yi uyaran tedavilerin dikkate alınması gerekliliği desteklenmektedir (129).

Psoriatik artritte total IgE düzeylerinin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Çalışmamızda, 46 psoriazisli hastanın 10'una (% 21.7) PsA eşlik etmekte idi. PsA olan ve olmayan hastalar arasında serum total IgE düzeyi yüksekliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla % 20, % 38.9, $p=0.463$). ECP ve eozinofil düzeyleri için de aynı sonuç söz konusudur ($p=0.927$, $p=0.454$). Hajdarbegovic ve arkadaşlarının yaptığı 450 olgudan oluşan geniş klinik çalışmada; PsA'lı olmayan psoriazisli hasta grubu ($n=150$) ve kontrol grubu ($n=150$) ile karşılaştırıldığında PsA'lı hasta grubunda ($n=150$), serum total IgE düzeyi 100 kU/L üzerinde olan hasta yüzdesi anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla % 31, % 23, % 13; $p=0.022$) (136). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da serum total IgE düzeyi ve PsA varlığı arasında korelasyon saptanmamıştır (134). Sonuçlar PsA'lı hastalarda, kutanöz psoriasis hastalarına kıyasla daha düşük serum total IgE düzeyleri olduğunu göstermektedir.

Gebhardt ve arkadaşlarının psoriazisli, atopik dermatitli ve sağlıklı kontrollerde serum IgE, ECP, sIL-2R, IgG anti-IgE, IgM anti-IgE, IgE immün kompleks düzeylerini araştırdığı çalışmada; psoriazisli hastalarda serum IgE düzeyleri atopik dermatit ve kontrol grubundan düşük bulunmuş, sIL-2R seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon saptanmıştır. Serum ECP düzeyi hem psoriazis hem de atopik dermatitli hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca ECP ve sIL-2R düzeylerinin atopik dermatit ve psoriaziste tedavi ile değiştiği gözlenmiştir (128).

Yapılan çalışmalarda, psoriasis hastalarında atopi insidansı düşük saptanmıştır. Welp ve arkadaşları 1065 psoriazisli hastanın 18'inde (% 1.7) atopik dermatit eşlik ettiğini bildirmişlerdir. 18 hastanın 16'sında serum total IgE yüksekliği saptanmıştır (ortalama değeri 888 IU/ml) (137). Röcken ve arkadaşları ise yaptığı

çalışmada, 68 psoriazisli hastanın 8'inde (% 11.8), genel toplum sıklığı ile benzer oranda atopi tespit etmiştir (138).

Literatürdeki son veriler, psoriazis klinik gelişimi ile Th1 ve Th2 sitokinler arasındaki olası etkileşimi göstermektedir. Psoriazisin aktif klinik fazında Th1 sitokin etkinliği saptanırken, aktif olmayan fazda ise Th2 sitokin etkinliği gözlenmektedir. Bu nedenle psoriazis olgularında IgE aracılı reaksiyonlar daha çok aktif olmayan fazda ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Öte yandan topikal tedaviler sırasında kontakt dermatit riski artmaktadır. Klinik pratikte, aktif dönemde IgE aracılı hastalık gelişimi daha olasıdır (139). 140 psoriazisli hasta ile yapılan bir çalışmada; atopik dermatit öyküsü olmayan hastalarda % 44 oranında RAST pozitifliği saptanmıştır. RAST pozitifliği, lezyonları stabil hastalarda aktif hastalardan önemli derecede yüksek bulunmuştur (139).

Psoriazis etyopatogenezini aydınlatmak amacıyla yapılan birçok çalışma, T hücreleri ve sitokinlerin lezyonların gerek oluşmasında gerekse hastalığın sürdürülmesindeki rolü üzerinde yoğunlaşmıştır. Psoriazis Th1 ilişkili bir hastalık olarak kabul edilmektedir (3). Th1 aracılı otoimmün hastalıkların deneysel modellerinde, genellikle Th1'den Th2 immün yanıtı doğru sapma gelişmektedir. Bu nedenle, psoriazis için immünmodülatör moleküllere dayalı yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. Son zamanlarda, en etkili Th2 sitokin olan IL-4'ün psoriazis tedavisinde güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (140).

IL-4, in vivo fare T hücreleri ve in vitro insan T hücrelerinde, Th2 fenotip sitokin üretimini uyarabileceği gösterilen tek sitokindir. Ghoreschi ve arkadaşları, IL-4 tedavisi ile CD4⁺ T hücrelerini upregüle ederek psoriatik lezyonlarda belirgin klinik iyileşme elde etmişlerdir (141). IL-2 ve IL-4 sırasıyla Th1 ve Th2 için belirteç sitokinlerdir. Mozzanica ve arkadaşları psoriaziste inflamasyonun yoğun olmadığı statik fazda defektif IL-2 düzeylerine paralel olarak IL-4 düzeylerini aktif faza göre daha yüksek bulmuşlardır (142). Bu sonuç, hastalığın aktif fazında Th1, statik fazında ise Th2 sitokin profilinin baskın olduğunu göstermektedir. Araştırmada IL-4 tedavisinin, CD4⁺ hücrelerinde Th2 farklılaşmasına neden olarak psoriazis tedavisinde bir seçenek olabileceği vurgulanmıştır (141).

IL-10, IL-1 reseptör antagonisti üretimini uyararak, antiinflamatuvar bir tip 2 sitokindir. Naive T hücrelerinin Th1 lenfosit farklılaşmasını inhibe eder. Ayrıca Th1

hücreleri, keratinositler, monositler ve makrofajlarda tip 1 sitokin üretimini bloke eder. Birçok deri hastalığının tedavisinde kullanılan UV radyasyonun temel etkisi, keratinositlerde IL-10 üretiminin uyarılması sonucu immünosüpresyon oluşturulmasıdır (51). İnsan IL-10, biyolojik tedavi olarak subkutan kullanılabilen rekombinant bir sitokindir. Klinik çalışmaların erken dönem sonuçlarında, haftada üç kez subkutan rekombinant insan IL-10 (rhIL-10) enjeksiyonu ile Th1 tipi sitokin düzeylerinde azalma ve psoriaziste remisyon gösterilmiştir (143,144). Bu remisyonun IL-4 düzeylerindeki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir (51).

Psoriaziste eozinofillerin spesifik rolü hala büyük ölçüde bilinmemektedir. Kemik iliğinde eozinofillerin proliferasyonu ve farklılaşması, ayrıca mobilizasyonu ve aktivasyonu T lenfosit sitokinleri ile kontrol edilir. Bu sitokinler Th2 lenfositlerden salınan IL-3 ve IL-5, Th1 lenfositlerden salınan makrofaj sitokin-stimulan faktördür. Th1 hücreler, psoriazis patogenezinde önemli rol oynayan majör lenfositlerdir. Psoriaziste T hücrelerin aktivasyonu, antijen hücreler aracılığıyla veya otoimmünite ile meydana gelmektedir. Öte yandan, son çalışmalarda eozinofillerin birçok otoimmün ve inflamatuvar hastalıkta bir laboratuvar parametresi olduğu saptanmıştır. Bu durum, otoimmün bir hastalık olan psoriazis patogenezinde eozinofillerin de rolü olduğunu gösterebilir (145).

Psoriaziste eozinofillerin varlığına dair kanıtlar olmasına rağmen, patogenezdaki yeri henüz aydınlatılamamıştır. Eozinofiller, esas olarak doku içinde yeralan hücrelerdir. Her bir kan eozinofil hücresi için, 100 doku eozinofil hücresi olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle, artmış periferik kan eozinofil sayısı psoriazis lezyonlarındaki eozinofil infiltrasyonu ile korele olabilir (145). Histopatolojik olarak psoriatik plaklarda nadir eozinofil görülür. Psoriazis vulgaris olgularında kan eozinofil düzeyi genellikle normal sınırlardadır. Ancak eritrodermiye yol açan şiddetli psoriazis formlarında ve PsA'li hastalarda periferik kanda eozinofili görülebilir (146). Psoriatik deride eksprese edilen IL-5, IL-8, eotaksin, RANTES ve monosit kemoatraktan protein 3 eozinofillerin proliferasyonunu ve aktivasyonunu artırır (110).

Eozinofiller, alerjik hastalıklarda en önemli inflamatuvar hücreler olarak bilinmektedir. Psoriaziste genellikle normal eozinofil sayıları olmasına rağmen, bazı

çalışmalarda kronik yaygın psoriaziste dolaşımdaki eozinofil sayısında hafif bir artış olduğu bildirilmiştir (121,147,148).

IgE bağımlı olan ve olmayan atopik hastalıklarda ECP konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir. Eozinofillerden salınan 4 temel protein arasında ECP, aktif inflamasyon ataklarının izlenmesinde en yararlı olanıdır. İnflamasyon sırasında plazma ve vücut sıvılarında ECP konsantrasyonundaki artış, eozinofil aktivasyonunu gösterir (149). Çalışmamızda psoriasis hastaları ve kontrol grubu arasında serum eozinofil ve ECP düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. PASI skoruna göre şiddetli ve orta şiddetli psoriasis hastaları arasında da fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.467$, $p=0.599$, $p=0.579$). Psoriasis hastalarında ortalama ECP değeri $52.53 \mu\text{g/mL}$ olup, % 86.2 oranında yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde sağıklı kontrollerin ortalama ECP düzeyi $55.32 \mu\text{g/mL}$ ve sadece % 31'i $15 \mu\text{g/mL}$ 'nin altındadır. Bu nedenle psoriasis hastalarında ECP değeri yüksek olmasına rağımen sağıklı kontrollerle anlamlı fark saptanmamıştır. Eozinofil düzeylerinde yükselme, psoriasis hastalarının yalnızca 3'ünde (% 6.5) görölmüştür. Kontrol grubunun aksine ($p=0.001$), psoriasisli hastaların ECP ve eozinofil düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir ($p=0.614$). Ayrıca total IgE ile ECP ve eozinofil düzeyleri arasında da korelasyon gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0.767$, $p=0.885$). Psoriasis hastalarının PASI skoruna göre hastalık şiddeti ile serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeyleri arasında korelasyon analizlerinde anlamlı sonuç bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.093$, $p=0.894$, $p=0.917$).

Astım ve atopik dermatit gibi alerjik hastalıklar üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda, periferik kan eozinofil sayısı ile ECP konsantrasyonları arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir. Kim ve arkadaşlarının içinde psoriasis hastalarının da ($n=9$) bulunduğu çeşitli dermatolojik hastalıklara sahip 875 hastadan oluşan çalışmasında; psoriasisli hastaların periferik kan eozinofil sayısı, serum ECP düzeyi ile paralel olarak yüksek tespit edilmiştir. Araştırmada periferik kandaki eozinofil düzeylerinin normal sınırlarda olmasına rağımen, sağıklı bireylerden yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Bu çalışmada, normal eozinofil düzeyleri olan hastalar ile karşılaştırıldığında, artmış eozinofil sayısı olan hastalarda serum ECP düzeylerinde önemli artışlar görölmüştür. Bizim çalışmamızın aksine, psoriasis hastalarında ECP ve eozinofil düzeyleri arasında bir korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.01$). Ancak,

hastaların hiçbirinde ECP ve IgE düzeyleri arasında korelasyon gözlenmemiştir (121). Başka bir çalışmada, kronik progresif plak psoriazisli hastaların yarısında normal serum eozinofil sayılarına rağmen yüksek ECP düzeyleri saptanmıştır (150).

Mansur ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada; püstüler-eritrodermik psoriazis, ilaç erüpsiyonu ve bazal hücreli karsinom (BCC) hastalarında eozinofil düzeyleri araştırılmıştır. İlaç erüpsiyonu ve psoriazis hastalarında yüksek eozinofil oranlarının BCC'li hastalardan daha fazla olduğu saptanmıştır (145). Bir başka çalışmada ise atopik dermatitli hastaların aksine psoriazis hastalarında eozinofil düzeyleri normal bulunmuştur (151).

Michaelsson ve arkadaşlarının çalışmasında; psoriazis hastalarında serum ECP düzeyi sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Araştırmada hastalık şiddetine göre hafif, orta ve şiddetli psoriazis hastaları arasında serum ECP değerleri açısından anlamlı fark saptanmıştır. Hafif psoriazis grubunda dahi ECP değerlerinin kontrollerden yüksek olduğu görülmüştür (152). Bizim çalışmamızda ise, şiddetli ve orta şiddetli psoriazis hastaları arasında ECP ve eozinofil düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.467$, $p=0.599$). Ancak total IgE düzeyleri şiddetli psoriazis hastalarında daha yüksek idi ($p=0.023$).

Genellikle ECP değerlerinin, periferik kan eozinofil düzeyleri ile korelasyon göstermesi beklenir. Yukarıda bahsedilen çalışmalar ışığında; serum ECP düzeyi ile aktif eozinofil sayısı arasında korelasyon gözlenmemesi nedeniyle farklı mekanizmaların ECP artışından sorumlu olabileceği düşünülmektedir. ECP özgü boyalarla yapılan bazı eozinofil çalışmalarında nötrofillerde de soluk boyanmalar tespit edilmiştir. Bu sonuçlar ECP'nin hücrel özgünlüğü hakkında şüpheleri arttırmaktadır. Ancak nötrofiller tarafından ECP üretildiğine dair bir gösterge bulunmamaktadır. Bu nedenle, dolaşımdaki aktif ECP'nin nötrofiller tarafından uptake edilerek primer granüllerde depolandığı hipotezi ile çelişkili bulgular açıklanmaya çalışılmıştır (113).

Poliklonal ve monoklonal antikorlar (EG2) kullanılarak psoriazis hastalarının lezyonlu ve lezyonsuz derilerinde eozinofil ve ECP varlığı araştırılan bir çalışmada; ECP immunoreaktif eozinofiller tüm psoriatik deri örneklerinde saptanmıştır. Akut ve progresif hastaların lezyonlarında ECP konsantrasyonu çok yüksek bulunmuştur. Diğer yandan stabil ve yavaş seyirli hastalarda ECP konsantrasyonu düşük tespit

edilmiştir (148). Çalışmamızda ise, şiddetli psoriazisli hastaların tamamında (n=8) ECP yüksekliği olmasına rağmen, orta şiddetli psoriazis grubu (n=38) ile istatistiksel fark gözlenmemiştir (p=0.183).

Psoriazis ve atopik dermatit genetik açıdan Mendelyan kalıtım deseni göstermeyen ailesel hastalıklar olarak kabul edilmektedir. Aile öyküsü psoriazis hastalarının üçte birinde görülürken atopik dermatit hastalarında bu oran daha fazladır (109). Çalışmamızda psoriazis hastaları arasında aile öyküsü oranı % 15.2 idi. Eozinofiller atopik dermatit patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Atopik dermatitin aksine, psoriazis lezyonlarında ve dolaşımında eozinofil düzeyi yüksekliği beklenmemektedir (127). Çalışmamızda, benzer şekilde psoriazis hastalarının eozinofil düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmamıştır. Ancak aile öyküsü olan psoriazis hastalarında, olmayanlara göre serum eozinofil düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (p=0.23). Öte yandan, total IgE ve ECP düzeyleri açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır (p=0.126, p=0.320).

Çalışmamızın sonuçları, yüksek serum total IgE düzeyinin psoriaziste yaygın bir özellik olabileceği yönündedir. Sağlıklı kontrollerle anlamlı fark gözlenmemesine rağmen yüksek ECP düzeyi oranları önemli derecede fazladır ve psoriazis ile ilişkili gözükmektedir. Eozinofil değerleri için aynı durumun söz konusu olmadığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar, psoriaziste, Th2 lenfosit ve sitokin rolünün ortaya konulması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ

Psoriasis çeşitli faktörlerin patogeneizde rol oynadığı kompleks bir hastalıktır. Bu nedenle, hastalığın teorik ve klinik entegrasyonu için multifaktöryel bir yaklaşım gereklidir. Psoriasis patogenezinde Th1 baskınlığına rağmen, klinik tablo kötüleştikçe Th2 baskınlığının ortaya çıktığı klinik çalışmalarla ortaya konmuştur. Çalışmamızda psoriasis hastalarının serum total IgE düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı kontrollerle anlamlı fark saptanmamasına rağmen, psoriasis hastalarında yüksek ECP düzeyleri bulunmuştur. Psoriaziste serum IgE yüksekliği, Th1'den Th2'ye şift geliştiği anlamına gelebilir. Bu durum Th2 lenfositlerin hastalığın immünopatogenezinde rolü olduğu tezini desteklemektedir. Ancak bu ilişkinin önemi henüz tam anlaşılamamıştır.

Psoriaziste eozinofillerin rolü büyük ölçüde bilinmemektedir. Çalışmamızın sonuçları, eozinofil yüksekliğinin gösterildiği, hastalık şiddeti ile eozinofil düzeyleri arasında klinik korelasyon saptanan bazı çalışmalarla çelişmektedir. Psoriazisli hastalarda normal kan eozinofil değerlerine rağmen yüksek serum ECP düzeyleri saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında, yüksek ECP düzeylerinin gözlemlendiği psoriasis hastalarının lezyonlarında ve diğer dokularında eozinofil infiltrasyonunun araştırılması, immünopatogenezin açıklanmasına yardımcı olacaktır.

Sınırlı sayıda hasta ile yaptığımız bu çalışma, psoriasis immünopatogenezinde Th2 lenfosit varlığını kısmen yansıtmaktadır. Psoriaziste Th2 lenfosit varlığının daha iyi anlaşılması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Th2 lenfositlerinin psoriasis patogenezinde rol oynadığının ispatlanması yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesinin önünü açacaktır. Bu nedenle psoriaziste IL-4 ve IL-10 sitokin tedavileri üzerinde daha fazla araştırma yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Cristophers E, Mrowietz U. Psoriasis. Ed: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al, Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th Edition, pp. 407-36, Mc Graw Hill Inc, New York, USA, 2003.
2. Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin* 23(4): 681-94, 2005.
3. Kökçam İ, Dilek N, Gödekmerdan A, Akpolat N, İlhan F. Psöriazisli hastalarda deri lezyonlarında T hücreleri ve periferik kanda sitokin düzeyleri. *Dicle Tıp Derg / Dicle Med J* Cilt / Vol 38, No 1, 26-30, 2011.
4. Szegedi, A., Aleksza, M., Gonda, A., Irinyi, B., Sipka, S., Hunyadi, J. & Antal-Szalmas, P. Elevated rate of Thelper1 (TH1) lymphocytes and serum IFN- γ levels in psoriatic patients. *Immunol Lett* 86: 277–280, 2003.
5. Odom RB, James WD, Berger TG. Andrews' disease of the skin clinical dermatology, 9th Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, pp. 218-35, 2000.
6. Gürer MA, Adışen E. Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji. *Türkderm* 42 Özel Sayı 2: 15-7, 2008.
7. Tat AL. Psoriasis'in tarihçesi ve ensidansı. VII. Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı, s.1-5. Bursa, 1980.
8. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Erythemasquamous diseases. *Dermatology*. 2th Edition, pp. 585-607, Springer-Verlag, Berlin, Germany, 2000.
9. Lyell A. Leprosy and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 16: 620-2, 1987.
10. Farber EM: The language of psoriasis. *Int J Dermatol* 30: 295-302, 1991.
11. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 15: 16-17, 2001.
12. Kundakçı N, et al. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 41: 220-4, 2002.
13. Barker JNWN. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 26: 321-5, 2001.

14. Solak Tekin N, Koca R, Altınyazar HC, et al. Zonguldak bölgesindeki psoriasis hastalarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *T Klin J Dermatol* 15: 141-6, 2005.
15. Camisa C. Psoriasis. Blackwell Scientific Publications, Oxford London, Edinburg 1994.
16. Duffy DL, Spelman LS, Martin NG. Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol* 29: 428–34, 1993.
17. Morris A, Rogers M, Fischer G, et al. Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. *Pediatr Dermatol* 18: 188–98, 2001.
18. Nair RP, Stuart PE, Nistor I et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 78: 827-51, 2006.
19. Jullien D, Barker JN. Genetics of psoriasis. *JEADV* 20: 42-51, 2006.
20. Cassia FF, Carneiro SC, Marques MTQ, Pontes LF, Filgueria AL, Porto LCS. Psoriasis vulgaris and human leukocyte antigens. *JEADV* 21: 303-10, 2007.
21. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Jonsson HH, et al. Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients—an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol* 126: 740–5, 2006.
22. Fan X, Yang S, Sun LD, Liang YH, Gao M, Zhang KY, et al. Comparison of clinical features of HLA-Cw*0602-positive and -negative psoriasis patients in a Han Chinese population. *Acta Derm Venereol* 87: 335–40, 2007.
23. Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 26: 321-5, 2001.
24. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol* 25: 535- 46, 2007.
25. Van Steensel MAM, Steijlen PM: Genetics of psoriasis. *Clin Dermatol* 15: 669-75, 1997.
26. Kim TG, LEE Hj, Youn JI, Kim TY, Han H. The association of psoriasis with human leukocyte antigens in Korean population and influence of onset and sex. *J Invest Dermatol* 114: 309-13, 2000.

27. Chamian F, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: an interplay of T lymphocytes, dendritic cells, and inflammatory cytokines in pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 16(4): 331-7, Jul 2004.
28. Braun-Falco, Plewig G, Wollf HH, Burgdorf WHC: *Dermatology*. Second ed. Springer –Verlag Berlin, Heidelberg , pp. 585-610, 2000.
29. Henseler T: The genetics of psoriasis. *JAAD.* 37: 1-11, 1997.
30. Yazıcı AC, Karabulut AA. Psoriazisin genetik özellikleri ve patogenezi. *Dermatose* 2: 95-102, 2003.
31. Özden MG, Solak Tekin N. Psoriasis patogenezinde yenilikler. *T Klin J Dermatol* 17: 112-8, 2007.
32. Capon F, Bijlmakers MJ, Wolf N, Quaranta M, Huffmeier U, Allen M, et al. Identification of ZNF313/ RNF114 as a novel psoriasis susceptibility gene. *Hum Mol Genet* 17: 1938–45, 2008.
33. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Mechanisms of Disease: Psoriasis. *N Engl J Med* 361: 496–509, 2009.
34. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis*; 64 (Suppl 2):30–36, 2005.
35. Tülin Ergun. Etiopathogenesis of psoriasis. *TURKDERM.* 42(Ek:2): 18-22, 2008.
36. R.K.H. Mak, C. Hundhausen, and F.O. Nestle. Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 100(Suppl 2): 2–13, December 2009.
37. De Rie MA, Goedkoop AY, Bos JD. Overview of psoriasis. *Dermatol Ther* 17: 341-9, 2004.
38. Sanchez APG. Immunopathogenesis of psoriasis. *An Bras Dermatol.* 85(5): 747-9, 2010.
39. Erkek E. The Etiopatogenesis of Psoriasis. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 1(3): 1-14, 2008.

40. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 46: 1-23, 2002.
41. Godic A. New approaches to psoriasis treatment. A review. *Acta Dermatoven APA* 13: 50-7, 2004.
42. Bhalerao J, Bowcock AM. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Hum Mol Genet* 7: 1537-45, 1998.
43. Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 17: 257-70, 2003
44. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 46: 1-23, 2002.
45. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 140: 1-7, 1999.
46. MacDonald A, Burden AD. Psoriasis: advances in pathophysiology and management. *Postgrad Med J*. 83(985): 690-7, Nov 2007.
47. Jariwala SP. The role of dendritic cells in the immunopathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 299(8): 359-66, Oct 2007.
48. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol*. 135: 1-8, 2004.
49. Hueber AJ, McInnes IB. Immune regulation in psoriasis and psoriatic arthritis—recent developments. *Immunol Lett*. 114(2): 59-65. Sep 25, 2007.
50. Bachelez H. Immunopathogenesis of psoriasis: recent insights on the role of adaptive and innate immunity. *J Autoimmun* 25: 69-73, 2005.
51. Pietrzak AT, Zalewska A, Chodorowska G, Krasowska D, Michalak-Stoma A, Nockowski P, Osemlak P, Paszkowski T, Roliński JM. Cytokines and anticytokines in psoriasis. *Clin Chim Acta*. 394(1-2):7-21, Apr 12, 2008.
52. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest*. 113(12): 1664-75, Jun 2004.

53. Raj D, Brash DE, Grossman D. Keratinocyte apoptosis in epidermal development and disease. *J Invest Dermatol* 126; 243-57, 2005.
54. Kakurai M, Fujita N, Murata S, Furukawa Y, Demitsu T, Nakagawa H. Vasoactive intestinal peptide regulates its receptor expression and functions of human keratinocytes via type I vasoactive intestinal peptide receptors. *J Invest Dermatol*. 116: 743–752, 2001.
55. Lowes MA, Lew W, Krueger JG. Current concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin* 22(4): 349-69, 2004.
56. Ozawa M, Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 3(2): 137-44, 2004.
57. Leung DYM, Hauk P, Strickland I, Travers JB, Norris DA. The role of superantigens in human diseases: therapeutic implications for the treatment of skin diseases. *Br J Dermatol* 139: 17-29, 1998.
58. Monteleone G, Pallone F, MacDonald TT, Chimenti S, Costanzo A. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches. *Clin Sci (Lond)*. 120(1): 1-11, Jan 2011.
59. Fry L, Baker BS. Triggering Psoriasis: The role of infections and medications. *Clin Dermatol*. 25: 606–621, 2007.
60. Van de Kerkhof PC. Psoriasis. *Dermatology*, Mosby. Second Ed. Two volumes. Volume one. Jean L Bolognia MD, pp. 125-149, 2003.
61. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 370:263-71, 2007.
62. Güler ve ark. Psoriasis ve Obezite. *Türkderm*. 46: 3-6, 2012.
63. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 25: 107-10, 2000.
64. Mrowietz U, Elder JT, Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Arc Dermatol Res* 298: 309-19, 2006.

65. Dogra S, Yadav S. Psoriasis in India: Prevalence and pattern. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 76(6): 595-601, Nov-Dec 2010.
66. Wolff K, Goldsmith L, Katz S: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* Seventh Ed. Two volumes. Volume 1. Mc Graw Hill, New York, pp.169-194, 2008.
67. R Langley, G Krueger, C Griffiths. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis.* 64(Suppl 2): ii18–ii23, March 2005.
68. Papp K, Berth-Jones J, Kraballe K, Wozel G, de la Brassinne M. Scalp psoriasis: a review of current topical treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21: 1151-60, 2007.
69. López-Estebarez JL, Ruiz-Genao D. Pustular Psoriasis, Palmoplantar Psoriasis, Erythrodermal Psoriasis and Etanercept. *Actas Dermosifiliogr.* 101 Suppl 1: 35-9, May 2010.
70. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 25(6): 510-8, Nov-Dec 2007.
71. Oumeish OY, Parish JL. Impetigo herpetiformis. *Clin Dermatol.* 24(2): 101-4, Mar-Apr 2006.
72. Baran R, Tosti A. Nails. Ed: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, *Dermatology in General Medicine.* 6th Edition, pp. 656-71, Mc Graw-Hill, New York, USA, 2003.
73. Şanlı H. Tırnak psoriyazisi ve tedavisi. *T Klin J Int Med Sci* 1:39-45, 2005.
74. Dhir V, Aggarwal A. Psoriatic Arthritis: a Critical Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* Feb 1, 2012.
75. Feletar M, Foley P, Brown MA. Developments in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* Vol.5, No.1, 2008.
76. Ada S. Psoriazis sistemik bir hastalık mıdır. *Türkiye klinikleri J Dermatol-Special Topics;* 1(3): 45-48, 2008.
77. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 16(3):241-8, May, 2002.

78. Baysal Akkaya V, Ceyhan MA. Psoriasisde tanı ve ayırıcı tanı. T Klin J Int med Sci 1: 62-7, 2005.
79. Erkin G. Psoriasisde tanı koydurucu dermatopatolojik bulgular. T Klin J Dermatol-Special Topics 1(3): 21-23, 2008.
80. Okun M: Psoriasis area and severity index: Nuts and bolts of measuring disease severity in psoriasis. Clinics in Dermatology. 26: 653-656, 2008.
81. Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji. 3. Basım, s.745-64, Nobel Tıp Kitap Evleri, İstanbul, 2008.
82. Lebwohl M. Psoriasis. Lancet 361: 1197-204, 2003.
83. Ergun T. Psoriasisın sistemik tedavi klavuzu: Yöntem seçimi ve izlemle ilgili pratik öneriler, tartışmalı konular. Turkish Journal of Dermatology 1: 8-14, 2007.
84. Güner MA. Psoriasis. Dermatolojide Tedavi Kitabı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 703-710; 2010.
85. Lebwohl M, Ting PT, Koo JY. Psoriasis treatment: traditional therapy. Ann Rheum Dis. 64 Suppl 2: ii83-6, Mar 2005.
86. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. J Am Acad Dermatol 45: 487-98, 2001.
87. Duman D. Psoriasisde topikal tedaviler. T Klin J Dermatol-Special Topics 1(3): 55-62, 2008.
88. Onsun N. Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. Turkderm; 42 Özel Sayı 2: 31 – 41, 2008.
89. Stern RS. Psoriasis. Lancet 350: 349-53, 1997.
90. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate or severe psoriasis. J Am Acad Dermatol 50: 416-30, 2004.
91. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. Lancet. 370(9583): 272-84, Jul 21, 2007.
92. Ergun T. Psoriasisın Sistemik Tedavi Kılavuzu: Yöntem Seçimi ve izlemle ilgili Pratik Öneriler, Tartışmalı Konular. Türk Dermatoloji Dergisi; 1: 8-14, 2007.

93. Boztepe G. fototerapi: Türkiye klinikleri J Dermatol-Special Topics; 1(3): 63-67, 2008.
94. Beissert S, Schwarz T. Role of immunomodulation in diseases responsive to phototherapy. Methods 28: 138-44, 2002.
95. Ceyhan AM, Yıldırım M. PUVA Tedavisi. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 11(2):30-33, 2004.
96. Seçkin D, Yazıcı Z, Ergun T. Palmoplantar psoriaziste banyo puva tedavisinin etkinliği. Turkderm; 43: 25-8, 2009.
97. Özarmağan G, Babuna G. Psoriaziste klasik sistemik tedaviler ve hasta seçimi: Türkiye klinikleri J Dermatol-Special Topics; 1(3): 68-76, 2008.
98. Atakan N. Psoriaziste biyolojik tedaviler: Türkiye klinikleri J Dermatol-Special Topics; 1(3): 77-81, 2008.
99. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, Lebwohl M, Koo JY, Elmets CA, Korman NJ, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. 58(5): 826-50, May 2008.
100. Smith CH, et al.: British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis. Br J Dermatol 153: 486-97, 2005.
101. Pirzada S, Tomi Z, Gulliver W. A review of biologic treatments for psoriasis with emphasis on infliximab. Skin Ther Letter 12: 1-8, 2007.
102. Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. British Journal of Pharmacology, 160: 810–820, 2010.
103. Griffiths CEM, Camp RDR, Barker JNWN. Psoriasis. Ed: Burns T, Breathnach S, Cox N, Rook's Textbook of Dermatology. 7th Edition, Blackwell Science, Oxford, pp. 35.1-35.69, 2004.
104. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. J Am Acad Dermatol 45: 649-61, 2001.

105. Stone KD. Atopic diseases of childhood. *Curr Opin Pediatr.* 15(5): 495-511, Oct 2003.
106. Flohr C, Johansson SG, Wahlgren CF, Williams H. How atopic is atopic dermatitis?. *J Allergy Clin Immunol.* 114(1): 150-8, Jul 2004.
107. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 112(2): 252-62, Aug 2003.
108. Leiferman KM. A current perspective on the role of eosinophils in dermatologic diseases. *J Am Acad Dermatol.* 24(6 Pt 2): 1101-12, Jun 1991.
109. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis—Part I: Clinical and pathologic concepts. *J Allergy Clin Immunol.* 127(5): 1110-8, May 2011.
110. Uhm TG, Kim BS, Chung IY. Eosinophil development, regulation of eosinophil-specific genes, and role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 4(2): 68–79, March 2012.
111. Valent P, et al. Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field. *Expert Rev Hematol.* 5(2):157-76, Apr 2012.
112. Bystrom J, Amin K, Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein--a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir Res.* 14;12:10, Jan 14, 2011.
113. Venge P, Byström J, Carlson M, Håkansson L, Karawacjzyk M, Peterson C, Sevéus L, Trulsson A. Eosinophil cationic protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease. *Clin Exp Allergy.* 29(9): 1172-86, Sep 1999.
114. Frue M, Koga T, Yamashita N. Solubl E-selektin and eosinophil cationic protein are distinct serum markers that differentially represent clinical features of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*; 140: 67-72, 1999.

115. Krutmann J, Czech W, Diepgen T et al. High dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*; 26: 225-230, 1992.
116. Kapp A. The role of eosinophils in the pathogenesis of atopic dermatitis: eosinophil granule proteins as markers of disease activity. *Allergy*; 48: 1-5, 1993.
117. Gebhart M, Wenxel HC, Hipler UC, Hermann D, Wollina U. Monitoring of serologic immune parameters in inflammatory skin disease. *Allergy*; 52: 1087-1094, 1997.
118. Borrego L, Peterson EA, Diez LI et al. Polymorphic eruption of pregnancy and herpes gestationis: comparison of granulated cell proteins in tissue and serum. *Clin Exp Dermatol*; 24:213-225, 1999.
119. Pereira MC, Oliveira DT, Kowalski LP. The role of eosinophils and eosinophil cationic protein in oral cancer: A review. *Arch Oral Biol*. 56(4): 353-8, Apr 2011.
120. Neves JS, Weller PF. Functional extracellular eosinophil granules: novel implications in eosinophil immunobiology. *Curr Opin Immunol*. 2009 Dec;21(6): 694-9. Epub Aug 24, 2009.
121. Kim T-Y, Park H-J, Kim C-W. Eosinophilic cationic protein (ECP) level in patients with various skin diseases. *J Dermatol Sci*; 15: 89-94, 1997.
122. Amarasekera M. Immunoglobulin E in health and disease. *Asia Pac Allergy*. 2011 Apr;1(1):12-5. Epub Apr 19, 2011.
123. Hizawa N, Yamaguchi E, Jinushi E, Kawakami Y. A common FCER1B gene promoter polymorphism influences total serum IgE levels in a Japanese population. *Am J Respir Crit Care Med*. 161(3 Pt 1): 906-9, Mar 2000.
124. Przybilla B, Ring J, Völk M. Total IgE levels in the serum in dermatologic diseases. *Hautarzt*. 37(2): 77-82, Feb 1986.
125. Mikecz K, Sonkoly I, Mészáros C, Szegedi G. Serum IgE level in systemic lupus erythematosus. *Acta Med Hung*. 42(1-2):59-65, 1985.

126. Weigl BA. The significance of stress hormones (glucocorticoids, catecholamines) for eruptions and spontaneous remission phases in psoriasis. *Int J Dermatol.* 39(9): 678-88, Sep 2000.
127. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis— Part II: Immune cell subsets and therapeutic concepts. *J Allergy Clin Immunol.* 127(6):1420-32, Jun 2011.
128. Gebhardt M, Wenzel HC, Hippler UC, Herrmann D, Wollina U. Monitoring of serologic immune parameters in inflammatory skin diseases. *Allergy.* 52(11): 1087-94, Nov 1997.
129. Li LF, Sujan SA, Yang H, Wang WH. Serum immunoglobulins in psoriatic erythroderma. *Clin Exp Dermatol.* 30(2): 125-7, Mar 2005.
130. De Carli M, D'Elia MM, Zancuoghi G, Romagnani S, Del Prete G. Human Th1 and Th2 cells: functional properties, regulation of development and role in autoimmunity. *Autoimmunity.* 18(4): 301-8, 1994.
131. Bacharier LB, Geha RS. Molecular mechanisms of IgE regulation. *J Allergy Clin Immunol*; 105: 547–58, 2000.
132. Elbe-Burger A, Egyed A, Olt S et al. Overexpression of IL-4 alters the homeostasis in the skin. *J Invest Dermatol*;118: 767–78, 2002.
133. Ovcina-Kurtovic N, Kasumagic-Halilovic E: Serum levels of total immunoglobulin E in patients with psoriasis : relationship with clinical type of disease. *Med Arh,* 64(1): 28-9, 2010.
134. Chen ZY, et al: Immunoglobulin E in psoriasis evaluated by paper radioimmunosorbent and paper enzyme-immunosorbent tests. *Acta Derm Venereol*; 65(1): 14-8, 1985.
135. Jain S, Kaur IR, Das S, Bhattacharya SN, Singh A. T helper 1 to T helper 2 shift in cytokine expression: an autoregulatory process in superantigen-associated psoriasis progression?. *J Med Microbiol.* 58(Pt 2): 180-4; Feb 2009.
136. Hajdarbegovic et al. Atopy in cutaneous and arthropathic psoriasis. *Journal of Translational Medicine* 8(Suppl 1): P15, 2010.

137. Welp K, Gieler U, Ständer M, Friederich HC. Concomitant psoriasis vulgaris and atopic dermatitis. A study of 1,065 patients with psoriasis. *Hautarzt*. 40(8): 496-500, Aug 1989.
138. Röcken M, Link C, Breit R. The incidence of atopic symptoms in patients with psoriasis. *Hautarzt*. 42(11): 684-6, Nov 1991.
139. Pigatto PD. Atopy and Contact Sensitization in Psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. (211): 19-20, 2000.
140. Ghoreschi K, Mrowietz U, Röcken M. A molecule solves psoriasis? Systemic therapies for psoriasis inducing interleukin 4 and Th2 responses. *J Mol Med (Berl)*. 81(8): 471-80, Aug 2003.
141. Ghoreschi K, Thomas P, Breit S, Dugas M, Mailhammer R, van Eden W, van der Zee R, Biedermann T, Prinz J, Mack M, Mrowietz U, Christophers E, Schlöndorff D, Plewig G, Sander CA, Röcken M. Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. *Nat Med*. 9(1):40-6, Jan 2003.
142. Mozzanica N, Cattaneo A, Trabattoni D, Finzi AF, Schmitt E, Ferrario E, Clerici M, Vignati G, Villa ML. Production of type-1 and type-2 cytokines by peripheral blood mononuclear cells of psoriatic patients. *Immunology*. 86(3):422-6, Nov 1995.
143. McInnes IB, Illei GG, Danning CL, et al. IL-10 Improves Skin Disease and Modulates Endothelial Activation and Leukocyte Effector Function in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Immunol*;167: 4075–82, 2001.
144. Asadullah K, Sterry W, Stephanek K, et al. IL-10 is a key cytokine in psoriasis. *J Clin Invest*;101: 783–94, 1998.
145. Mansur AT, Göktay F, Yaşar SP. Peripheral blood eosinophilia in association with generalized pustular and erythrodermic psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 22(4): 451-5, Apr 2008.
146. Sueki H, Nakada T, Iijima M. A case of psoriasis vulgaris with peripheral blood eosinophilia, paralleling the psoriasis area and severity index (PASI) score. *Clin Exp Dermatol*; 29: 549–550, 2004.

147. Fräki JE et. al. Polymorphonuclear Leukocyte Function in Psoriasis: Chemotaxis, Chemokinesis, Beta-Adrenergic Receptors, and Proteolytic Enzymes of Polymorphonuclear Leukocytes in the Peripheral Blood from Psoriatic Patients. *Journal of Investigative Dermatology* 81: 254–257, 1983.
148. Lundin A, Fredens K, Michaelsson G, Venge P. The eosinophil granulocyte in psoriasis. *Br J Dermatol* 122: 181-193, 1990.
149. Wardlaw AJ. Eosinophils in the 1990s: new perspectives on their role in health and disease. *Postgrad Med J.* 70(826): 536-52, Aug 1994.
150. Juhlin L, Venge P. Eosinophilic cationic protein (ECP) in skin disorders. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 71: 495-501, 1991.
151. Kägi MK, Wüthrich B, Montano E, Barandun J, Blaser K, Walker C. Differential cytokine profiles in peripheral blood lymphocyte supernatants and skin biopsies from patients with different forms of atopic dermatitis, psoriasis and normal individuals. *Int Arch Allergy Immunol.* 103(4): 332-40, 1994.
152. Michaelsson G, Kraaz W, Gerden B, Hagforsen E, Lundin IP, Loof L, Sjöberg O, Scheynius A. Patients with psoriasis have elevated levels of serum eosinophil cationic protein and increased numbers of EC2 positive eosinophils in the duodenal stroma. *Br J Dermatol* 135: 371-8, 1996.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMASÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı



TOPLANTI TARİHİ : 08.03.2011
TOPLANTI NO : 2011/02

KARARLAR :

6 -Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Başkanlığı'nın,2011-06-08/03 Protokol no'lu
"Psoriasisde Serum Total IgE, Eozinofil Katyonik Protein ve Eozinofil Düzeyleri" konulu
başvurusunun Etik Kurallara uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç.Dr. Hasan ÜSTÜN
Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Ek 2: Bilgilendirilmiş Olur Formu

HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız bilimsel araştırmanın adı “Psoriasis (Sedef)’te serum total IgE, eozinofil katyonik protein (ECP) ve eozinofili düzeyleri”dir.

Bu araştırmanın amacı sedef hastalığında, hastalığın oluşum mekanizmasındaki eksik noktaların aydınlatılmasına yardımcı olmaktır. Bilindiği üzere sedef hastalığı nedeni bilinmeyen bir hastalıktır. Bu nedenle verilen tedaviler hastalığı tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Amacımız sedef hastalarında alerjik hastalıklara neden olan mekanizmaların eşlik edip etmediğini araştırmaktır. Bu nedenle serum total IgE, ECP ve eozinofil düzeylerinin araştırılması için sizden 10 cc kan numunesi alınacaktır.

Bu araştırmada sizin sağlığınız açısından herhangi bir risk söz konusu değildir. Bu araştırma esnasında size deneysel veya tedavi edici etkisi ispatlanmamış herhangi bir ilaç verilmeyecektir. Sadece 10 cc venöz kan alınacaktır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0531 7974112 veya 0372 2612196 no.lu telefondan Dr. İbrahim YEŞİLDAĞ’a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz .

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Hastanın,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: