



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ORTA VE ŞİDDETLİ PLAK TIP PSORİAZİSLİ
HASTALARDA ASİTRETİN VE SİKLOSPORİN KISA
DÖNEM TEDAVİLERİNİN IL-2 VE TNF- α
DÜZEYLERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ebru (Homurlu) GÜVEN
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Necmettin KIRTAK**

OCAK 2009

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ORTA VE ŞİDDETLİ PLAK TIP
PSORİAZİSLİ HASTALARDA ASİTRETİN
VE SİKLOSPORİN KISA DÖNEM
TEDAVİLERİNİN IL-2 VE TNF- α
DÜZEYLERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ebru (Homurlu) GÜVEN
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Necmettin KIRTAK**

ÖNSÖZ

İhtisas sürem boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemdeki büyük katkılarından dolayı değerli hocalarım; Sayın Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI'na, Sayın Prof. Dr. Zülal ERBAĞCI'ya, Sayın Prof. Dr. H. Serhat İNALÖZ'e, Sayın Doç. Dr. Necmettin KIRTAK'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Cenk AKÇALI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında ve yürütülmesindeki yardımlarından dolayı değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Necmettin KIRTAK'a ve katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Yrd. Doç. Dr. Hülya ÇİÇEK'e içtenlikle teşekkür ediyorum. Tezimin hazırlanması sırasında hep yanımda olan dostum Dr. Saliha ÇEVİK'e ve yardımları için araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında verdiği emek, gösterdiği anlayış ve çabalarından ötürü eşim Aytaç GÜVEN'e, karşılaştığım her zorlukta varlığıyla bana kuvvet ve yaşam enerjisi veren biricik oğlum Arda GÜVEN'e, bugünlere gelmemde maddi ve manevi destek sağlayan canım aileme şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Ebru GÜVEN

İÇİNDEKİLER

KONU	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR.....	vi
TABLO, ŞEKİL ve RESİM LİSTELERİ.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Psoriasis.....	2
2.1.1 Tanım.....	2
2.1.2 Tarihçe.....	2
2.1.3 Epidemiyoloji.....	2
2.1.4 Etiyoloji ve Tetikleyici Faktörler.....	3
2.1.4.1 Fiziksel Travma-Köbner Fenomeni.....	3
2.1.4.2 Enfeksiyonlar.....	3
2.1.4.3 İlaçlar.....	4
2.1.4.4 Endokrin ve metabolik faktörler.....	4
2.1.4.5 Alışkanlıklar.....	5
2.1.4.6 Psikolojik Faktörler.....	5
2.1.4.7 Güneş Işığı.....	5
2.1.5 Genetik Faktörler.....	5
2.1.5.1 Psoriasisde sorumlu tutulan genler.....	6
2.1.6 Patogenez.....	8
2.1.6.1 Psoriasis Etyopatogenezinde Etkili Olan Hücreler.....	11
2.1.6.2 Psoriasisde Sinyal Molekülleri (Sitokinler ve Kemokinler).....	14
2.1.6.3 Doğal İmmünite Medyatorları.....	16
2.1.6.4 Büyüme Faktörleri.....	16
2.1.6.5 Proteazlar ve İnhibitörleri.....	16
2.1.6.6 İntegrinler.....	17

2.1.7 Histopatoloji.....	17
2.1.8 Klinik.....	17
2.1.8.1 Klinik Paternler.....	17
2.1.9 Laboratuvar Bulguları.....	20
2.1.10 Tedavi.....	20
2.1.10.1 Topikal Tedavi.....	20
2.1.10.2 Sistemik Tedaviler.....	23
2.1.10.3 Kombinasyon ve Rotasyonel Tedaviler.....	33
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	34
3.1 Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri.....	34
3.2 Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri.....	34
3.3 Hastalar ve Tedavi Şekli.....	35
3.4 Etik Kurulu İzni.....	36
3.5 Yöntemler.....	36
3.6 İstatistiksel Analizler.....	37
3.7 Yan etkiler ve Bulgular.....	37
4. TARTIŞMA.....	51
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	59
KAYNAKLAR.....	60

ÖZET

“ORTA VE ŞİDDETLİ PLAK TİP PSORIAZİSLİ HASTALARDA ASİTRETİN İLE SİKLOSPORİN KISA DÖNEM TEDAVİLERİNİN IL-2 VE TNF- α DÜZEYLERİNE ETKİLERİ”

Dr. Ebru HOMURLU GÜVEN
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi
Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Necmettin KIRTAK
Ocak 2009, 74 sayfa

Psoriasis sık rastlanan, deri ile birlikte eklemleri de etkileyebilen kronik ve tekrarlayıcı karakterde bir hastalıktır. Patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte; psoriasisın T hücre aracılı keratinosit çoğalmasıyla karakterize otoinflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Değişik gözlemlerde T hücrelerinin psoriasisdeki patojenik rolleri kanıtlanmıştır.

Bu çalışma, orta ve şiddetli plak tip psoriasis hastalarında siklosporin ve asitretin kısa dönem tedavilerinin etkinliklerini karşılaştırmak ve patogeneze etkili olan Th 1 sitokinlerinden IL-2 ve TNF- α düzeylerinin tedaviyle korelasyonunu belirlemek amacıyla planlanmıştır.

Çalışma prospektif, 8 haftalık takip süresi olan, randomize bir klinik çalışma şeklinde yürütüldü. Çalışmaya 18 yaş ve üzerindeki, PASI skoru 10 ve üzeri olan, sistemik hastalığı bulunmayan 46 orta ve şiddetli plak tip psoriasis hastaları dahil edildi. Çalışmada; siklosporin (n=21) ve asitretin (n=25) tedavileri alan 2 grup yer aldı. Psoriasisli hastalarda hastalık aktivitesini belirlemek ve tedavilere yanıtları takip etmek amacıyla hastaların PASI skorları tedavi öncesi ve sonrasında hesaplandı. Hastaların tedavi sonu PASI skorları 8 hafta sonra değerlendirildi. Hastalardan tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere serum IL-2 ve TNF- α düzeylerini belirlemek amacıyla iki kez kan alındı.

Tedavi gruplarında PASI skorlarında anlamlı azalmalar saptanırken, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızın sonucunda her iki tedavi yönteminin de IL-2 ve TNF- α düzeylerini 8 haftalık süre içerisinde benzer oranda düşürdüğü görüldü ($p < 0.001$). Tedavi gruplarındaki IL-2 değişimleri ile PASI değişimleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, her iki tedavi grubunda da IL-2 ve PASI değişimleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanamadı. Tedavi gruplarında TNF- α ve PASI değişimleri arasındaki korelasyona bakıldığında ise, sadece siklosporin tedavi grubunda anlamlı bir korelasyon saptandı ($p=0.002$).

Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda, TNF- α ve IL-2 düzeylerinin hastalık aktivitesini ve tedaviye yanıtı değerlendirmede yardımcı olabileceğini ve her iki tedavinin de kısa dönemde etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Psoriasis, Siklosporin, Asitretin, IL-2, TNF- α

ABSTRACT

“THE EFFECTS OF SHORT TERM ACITRETIN AND CICLOSPORIN TREATMENTS ON IL-2 AND TNF- α LEVELS PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE PLAQUE TYPE PSORIASIS”

Dr. Ebru HOMURLU GÜVEN
University of Gaziantep Faculty of Medicine
Department of Dermatology
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Necmettin KIRTAK
January 2009, 74 pages

Psoriasis is a common chronic and recurrent disease which affects the skin and joints. Pathogenesis of psoriasis is not absolutely known, and it is thought to be an autoimmune and inflammatory disease, which is characterized by keratinocyte proliferation through T cells. In various studies the pathogenic roles of T cells have been proven in psoriasis.

This study was aimed to compare the efficiency of short term ciclosporin and acitretin treatments in moderate to severe plaque type psoriasis patients and to determine the correlations between the treatment protocols and the levels of IL-2 and TNF- α , which are the cytokines of Th1 influence in pathogenesis.

This study was performed as a prospective, randomized and 8 weeks clinical research. The research covered 46 moderate-severe plaque type psoriasis patients who are 18 year and older, whose PASI scores are equal or higher than 10 and with no systemic disease. The study population was separated into two treatment groups as ciclosporin (n=21) and acitretin (n=25). In order to determine the disease activity in psoriasis patients, PASI scores were recorded before and after treatment in each patient. The PASI scores of the patients were evaluated 8 weeks later at the end of the study. Blood specimens were taken from the patients before and after the treatment, in order to determine the IL-2 and TNF- α levels.

Significant decreases in PASI scores were observed in both treatment groups after the 8 week treatment periods ($p < 0.001$), however, no statistically significant difference was observed between the two treatment groups. At the end of the study, both treatment methods were observed to decrease IL-2 and TNF- α levels in similar rates, in 8-week time period. When the changes in IL-2 and PASI values in the treatment groups were analyzed, no significant correlations were observed between changes in IL-2 and PASI values in the two treatment groups. On the other hand, as the changes in TNF- α and PASI values in both the treatment groups were observed. However significant change was determined only in TNF- α and PASI values in ciclosporin treatment group ($p=0.002$).

In conclusion we believe that knowing the levels of IL-2 and TNF- α can be helpful in evaluating the activity of the disease and response to the treatment, and also that both ciclosporin and acitretin are effective in short term therapy of psoriasis.

Key words: Psoriasis, Ciclosporin, Acitretin, IL-2, TNF- α

KISALTMALAR

APC	: Antijen sunan hücre
ARE6	: Amfiregülin
CD	: Farklılaşma kümesi
CDSN	: Korneodesmosin
CLA	: Deri lenfosit antijeni
CTLA-4	: Sitotoksik T lenfosit antijeni-4
DAB389IL-2	: Denileukin diftitox
DNA	: Deoksiribonükleik asit
HLA	: İnsan lökosit antijeni
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
HCR	: α -helix-coiled-coil-rod homolog
ICAM	: Intraselüler adhesyon molekülü
IFN	: Interferon
IL	: İnterlökin
IL-2R	: İnterlökin 2 reseptörü
LFA	: Lenfosit fonksiyonuyla ilişkili antijen
LH	: Langerhans hücresi
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
mRNA	: Haberci ribonükleik asit
NK	: Doğal öldürücü
PASI	: Psoriasis alan ve şiddet indeksi
PPD	: Saflaştırılmış protein derivesi
PSORS	: Psoriazise yatkınlık
PUVA	: Psoralen+Ultraviyole A
RePUVA	: Retinoik asit+Psoralen UVA
SNP	: Tek nükleotid polimorfizmi
Tc	: T sitotoksik
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
Th	: T yardımcı
TNF	: Tümör nekroz faktör
UVB	: Ultraviyole B
VCAM	: Vasküler hücre adhesyon molekülü
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

TABLO, ŞEKİL VE RESİM LİSTELERİ

Tablolar	Sayfa
Tablo 1. Asitretin tedavisi verilen hastaların demografik özellikleri.....	39
Tablo 2. Siklosporin tedavisi verilen hastaların demografik özellikleri.....	40
Tablo 3. Gruplara göre hastaların bazı demografik özellikleri.....	40
Tablo 4. Asitretin tedavisi öncesi ve sonrası PASI, TNF- α ve IL-2 değerleri.....	41
Tablo 5. Siklosporin tedavisi öncesi ve sonrası PASI, TNF- α ve IL-2 değerleri.....	42
Tablo 6. Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası PASI ortancaları.....	43
Tablo 7. Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası PASI ortalamaları.....	44
Tablo 8. Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası TNF- α ortancaları.....	47
Tablo 9. Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası TNF- α ortalamaları.....	47
Tablo 10. Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası IL-2 ortancaları.....	48
Tablo 11. Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası IL-2 ortalamaları.....	49
Tablo 12. Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası PASI, IL-2 ve TNF- α değişimleri arasındaki korelasyon (r) ve anlamlılık (p) tablosu.....	50

<u>Sekiller</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Tedavi gruplarına göre PASI ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrasına göre değişimi.....	44
Şekil 2. Tedavi gruplarına göre TNF- α ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrasına göre değişimi.....	48
Şekil 3. Tedavi gruplarına göre IL-2 ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrasına göre değişimi.....	49

<u>Resimler</u>	<u>Sayfa</u>
Resim 1: PASI skormetre.....	36
Resim 2: Siklosporin tedavisi öncesi	45
Resim 3: Siklosporin tedavisi sonrası.....	45
Resim 4: Asitretin tedavisi öncesi.....	46
Resim 5: Asitretin tedavisi sonrası.....	46

1. GİRİŞ

Psoriasis, sık rastlanan, deri ile birlikte eklemleri de etkileyebilen kronik ve tekrarlayan karakterde inflamatuvar bir hastalıktır. Etiyolojisi üzerinde çok çalışılmış olmasına karşın psoriasis, günümüzde halen nedeni bilinmeyen hastalıklar arasındaki yerini korumaktadır. Son yıllardaki kabul edilen görüş; psoriasisin dermis ve epidermiste aktive olan lenfositlere ikincil keratinosit çoğalmasıyla karakterize otoimmün, inflamatuvar bir hastalık olduğudur. Ancak henüz kesin mekanizma ve keratinositlerle immün hücreler arasındaki aktivasyon ilişkisinin sırası tam olarak bilinmemektedir. T hücrelerinin psoriasis immünopatogenezinde önemli rol oynadığına dair günden güne artan bulgular mevcuttur.

Lezyonların ortak özelliği deride gelişen hiperproliferasyon ve inflamasyon tablosudur. Hiperproliferasyon, normalde 26–28 gün olan epidermal yenilenme sürecinin yaklaşık sekiz kat kısalmasından kaynaklanmaktadır ve bu kısalmış süreç kendini klinik olarak kalın skuamaların oluşumu şeklinde göstermektedir. Lezyonların klinik görünümü çoğunlukla epidermal değişiklikleri yansıttığından, 1970’li yıllara kadar patolojik olayların primer kaynağının keratinositler olduğu düşünülmekteydi (1).1983 yılında Bos ve arkadaşları (2) dermal inflamatuvar infiltratın büyük çoğunluğunun CD (Cluster of differentiation) 4+T ve CD8+T hücrelerinden oluştuğunu göstermişlerdir. İlk olarak immün sistemi baskılayan siklosporinin (3), daha sonra da sadece T hücrelerini hedefleyen DAB389IL–2 (Denileukin Diftitox) (4) ve CTLA-4 Ig (sitotoksik T lenfosit antijeni–4) (5) gibi ajanların psoriasis tedavisindeki etkinliklerinin gösterilmesi T hücrelerinin immünopatogenezdeki önemli rolünü desteklemektedir.

Bu çalışma; daha önce etkinliklerinin karşılaştırılmadığı ancak psoriasisdeki klinik başarılarının çeşitli çalışmalarda gösterildiği ilaçlar olan siklosporin ve asitretinin kısa dönem etkinliklerini karşılaştırmak, psoriasis etiopatogenezinde önemli rolü olduğunun değişik çalışmalarda gösterildiği IL–2 ve TNF- α ’nın hastalık aktivitesi ve tedavi sonrasındaki değişimlerinin bu tedavilerle korelasyonunu belirlemek amacıyla yapılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

2.1.1. Tanım

Psoriasis, sıklıkla vücudun ekstansör alanları ve saçlı deride yerleşme eğiliminde olan, keskin sınırlı, eritemli, skuamlı papüllerin izlendiği, kronik ve tekrarlayıcı özelliğe sahip, etiyojisi tam olarak bilinmemesine rağmen genetik ve immünolojik mekanizmaların rol oynadığı düşünülen inflamatuvar bir hastalıktır (6–9).

2.1.2. Tarihçe

Psoriasis hastalığı eski çağlardan beri bilinmekle birlikte, deri bulgularının başka hastalıklarla karıştırılması nedeniyle ilk psoriasis tanımlamasının kime ait olduğu bilinmemektedir. Bu karmaşıklıklar nedeniyle psoriasis, özel bir hastalık niteliğini çok geç olarak, ancak 19. yüzyılın başlarında kazanabilmiştir (10).

Hastalığın ilk yazarları Hippocrates (M.Ö. 416–377) ve Celsus (M.Ö. 25-M.S.45) hastalık için özgül bir terim kullanmamışlardır. Hastalıkla ilgili ilk tanımlama “Corpus Hippocraticum: Hippocrates Derlemi” adlı yapıtta yer almaktadır. Hipokrat psoriasis için “psora” ve “lepra” sözcüklerini kullanmıştır. Celsus 5. kitabının 28. bölümünde, geniş alanlara yayılan, yavaş ilerleyen, değişik konfigürasyonda, ataklarla seyreden deri değişikliklerini tanımlamış ve günümüzde “Auspitz fenomeni” olarak bilinen skuamaların kazınması sonucu ortaya çıkan kanamayı da tarif etmiştir (7,10).

Ferdinand von Hebra (1816–1880) 1841’de hastalığın tek bir antite olduğunu ayrıntılarıyla ortaya koymuş ve “psoriasis” sözcüğünü bir özel hastalığa veren ilk kişi olmuştur (6,7,11,12).

2.1.3. Epidemiyoloji

Tüm dünyada yaygın bir dermatoz olmasına rağmen psoriasisin epidemiyolojisine ait veriler azdır. Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların %6-8’ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır (6). Psoriasis prevalansı çeşitli ülkelerde ve ırklarda %0.5–4.6 arasında değişmektedir (12).

Genellikle psoriasis soğuk kuzey ülkelerinde tropikal bölgelere göre daha sıktır. Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya’da yapılan çalışmalar beyaz ırkın diğer ırklara göre daha çok etkilendiğini göstermiştir. Psoriasis eskimolar, zenciler, kızılderililer ve sarı ırkta daha seyrek görülmektedir (7,13).

Psoriasis prevalansı kadın ve erkeklerde eşittir (6,7). Görülme yaşı geniş bir aralığa sahiptir. Her yaşta görülebilir (14). Psoriasis kadınlarda erkeklere göre daha erken ortaya çıkmaktadır. İngiltere’de yapılan bir çalışmada, hastalığın kadınlarda 5–9 yaşları arası, erkeklerde ise 15–19 yaşları arası başladığı ortaya çıkmıştır (8).

Kundakçı ve arkadaşlarının Türkiye’de yaptıkları bir çalışmada psoriasis prevalansı %1.3 olarak saptanmıştır. Ayrıca hastalığın kadınlarda 1.5 kat daha sık ve erken başlangıçlı olduğu bildirilmiştir. Hastalığın ailede bulunma öyküsü kadınlarda %25, erkeklerde %37 olarak belirlenmiştir (15).

2.1.4. Etiyoloji ve Tetikleyici Faktörler:

Günümüzde genetik yatkınlığı bulunan kişilerde tetikleyici faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında etkili olduğu bilinmektedir (6,9,16).

2.1.4.1 Fiziksel Travma- Köbner Fenomeni:

Travma lezyonsuz deride psoriasis tetikleyen iyi bilinen bir faktördür. Psoriazisteki Köbner cevabına yol açan hasar çeşitli şekillerde (mekanik, UV, yanık, cerrahi gibi fiziksel ve kimyasal travmalar, psikolojik stres gibi dış tetikleyiciler) olabilir ancak en sık rastlanıma kaşımaya bağlı olanıdır (17).

İzomorfik cevap olarak da bilinen Köbner fenomeni hasarın bir bölgesinde oluştuysa tüm bölgelerde oluşacaktır. Burada ya hep ya hiç kuralı geçerli olur. Aktif hasta olan veya alevlenme döneminde olan hastalarda hasardan yaklaşık 7–14 gün sonra kendisini belli eder. Psoriasis hastalarının yaklaşık dörtte biri bu reaksiyonu gösterirken (18), emosyonel stres, ilaç reaksiyonu ve enfeksiyon varlığında hayat boyu Köbner fenomeni görülme insidansı %76’ya ulaşabilir (19).

2.1.4.2 Enfeksiyonlar:

a. Beta hemolitik streptokoklar: Birçok çevresel faktör suçlanmasına karşın psoriazisde beta hemolitik streptokoklar kesin tanımlanmış olan, özellikle Cw*0602 alleli taşıyanlarda akut psoriasis tetikleyicilerindedir. Psoriatik deriden izole edilen

CD4 ve CD8 hücrelerinin streptokokal antijenlere yanıt verebildiği gösterilmiştir. Bakteriyel endotoksinler, süperantijen gibi davranıp T hücreleri, makrofaj, Langerhans hücreleri, keratinosit aktivasyonu ve etkileşimini tutan karmaşık kaskadı tetikler (20,21).

b. HIV enfeksiyonu: Psoriazisi tetikleyen önemli bir faktör olup insidansı oldukça değişkendir. Psoriaziform dermatit HIV enfeksiyonunun ilk belirtisi olabilir. HIV (+) psoriazis hastalarında aktivasyon, en azından kısmen regülatuvar CD4(+) T hücre azalması ve sonradan CD8(+) T hücre aktivitesinde artış ile ilgilidir (20).

c. HPV (Human Papilloma Virüs): Psoriatik deri örneklerinde %89–90 HPV DNA'ları bulunmuştur (17,20).

d. Malassezia: Vakaların çoğunda mayalar saçlı deri tutulumuyla ilişkilidir. Saçlı deri psoriazisinin ketokanozole yanıt vermesi, saçlı deri psoriazisinde *Malassezia ovalis* (*Malassezia restricta*'yla ilişkili) varlığı bunu düşündürmektedir. Gupta ve arkadaşları (17), tüm hastalarda 6 malessezia türü izole ederken, psoriazislerde en sık *Malassezia globoza*'yı bulmuştur.

2.1.4.3 İlaçlar:

Antimalaryal ilaçlar, lityum, beta adrenerjik blokörler ve bazı ACE (Anjiotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri psoriazisin alevlenmesine sebep olduğu saptanmış ilaçlar arasında yer almaktadır. Ayrıca bazı hastalarda kortikosteroidlerin aniden kesilmesiyle püstüler psoriazisin geliştiği veya plak psoriazisin alevlendiği gözlenmiştir (22).

2.1.4.4 Endokrin ve metabolik faktörler:

Yaygın püstüler psoriazis gelişiminde hipokalseminin önemli olabileceği vurgulanmaktadır. Aktif vitamin D3 analoglarıyla psoriazis düzelmektedir ve anormal vitamin D3 seviyelerinin psoriazise neden olduğu gösterilememiştir. Hamilelerde hastalık seyri değişebilmektedir. Hamile psoriazislilerin yaklaşık %50'sinde psoriazisin düzeldiği bildirilmiştir. Ancak hamilelikte impetigo herpetiformis olarak adlandırılan hipokalsemi ile birlikte seyredabilen püstüler psoriazis gelişimi gözlenebilmektedir (23).

2.1.4.5 Alışkanlıklar

a. Alkol: Psoriatiklerin yüksek insidanda karaciğer biyopsisi anormallikleri göstermesi alkol kullanımına dikkat çekmiştir. Alkolik sirozlarda psoriasis sık iken, diğer nedenlere bağlı sirozlarda sık değildir. Bu konuda önerilen mekanizmalar; alkolün hücrel immüneyi baskılaması, mitojenle uyarılmış lenfosit proliferasyonunu artırma, proinflamatuvar sitokinleri artırması şeklindedir (24).

b.Sigara: En belirgin ilişki palmoplantar püstülozisinde kurulmuştur. Bu kadar yakın ilişkide olmamasına karşın kontrollere göre psoriatikler iki kat daha fazla sigara içer. Psoriasis inflamatuvar infiltratında baskın hücre olan PMNL'ler morfolojik ve fonksiyonel olarak sigara ile değişebilir. Keratinositler nikotik kolinerjik reseptörlere sahip olup, sigara kalsiyum girişi ve hücre farklılaşmasını hızlandırabilir ve oksidatif hasara yol açar (24).

2.1.4.6 Psikolojik Faktörler:

Psoriasis, hastaların yaklaşık %30 ile %40'ında stres ile kötüleşmektedir. Psoriasis ile daha sık birliktelik gösteren kişilik bozukluğu veya özelliği saptanmamıştır (23).

2.1.4.7 Güneş Işığı:

İklimsel özelliklerle psoriasis arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Gözlemler hastalığın yaz aylarında gerileyip kış aylarında şiddetlendiği yönündedir (2,3). Bazı olgularda ise güneş ışığı provakatif rol oynayabilmektedir (8).

2.1.5. Genetik faktörler:

Çok sayıda populasyon ve aile tabanlı çalışmada ve ikizlerdeki konkordan ve diskonkordan çalışmalarda psoriasis gelişiminde genetik faktörlerin önemli rolü olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (21,25,26). Genetik çatı temelinde hastalığın şiddet ve lokalizasyonu (tırnak, eklem ve palmoplantar), belirtileri bireyler ve populasyonlar arasında değişmektedir. Psoriasisli olguların yaklaşık üçte birinde aile üyelerinde psoriasis anamnezi mevcuttur (27). İkizlerde yapılan çalışmalarda monozigotik ve dizigotik ikizlerde hastalık konkordans artışı görülmüştür. Monozigotik ikizlerde psoriasis riski, dizigotlardan 3 kat daha fazla artar. Bununla birlikte psoriasis konkordansı monozigot ikizlerde hiçbir zaman %100 olmayıp, %35 kadar düşük oranda da olabilir. Bu bilgiler çevresel faktörlerin önemli rolü olabileceğini gösterir (26). Üç

büyük populasyon çalışmasında, Faroe adaları, İsveç ve Almanya'da psoriazisin akrabalarda, genel populyasyondan daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Psoriazis kalıtımı %60–90 arasında değişebilir (26).

Genetik çalışmalar zincir analizi, ilişki analizi, gen ekspresyon analizini içerir. (25,28). Psoriazisle ilişkisinin istatistiksel olarak kanıtlandığı en az 9 kromozom lokusu gözlemlenmiştir (terminoloji PSORS1–9) (29). En çok ilgi görenleri; psoriazisle ilişkili ve RUNX1 transkripsiyon faktörüne bağlanma kaybına neden olan polimorfizmin tanımlandığı 17q kromozomu üzerinde kopya lokus olan PSORS 2 (30), kromozom 1q üzerinde epidermal farklılaşma kompleksinde bulunan PSORS 4 (31) ve 16q kromozomu üzerinde bulunan ve Crohn hastalığı lokusuyla çakışan PSORS 8'dir (32). PSORS 8 önemli bir lokustur, çünkü psoriazis ve Crohn hastalıkları, tesadüften çok daha fazla sıklıkta bir arada görülebilmektedir (33).

Psoriazisin kat kat daha önemli genetik belirleyici faktörü, hastalığın kalıtsallığının %35-50'sinden sorumlu olan ve psoriazisle bağlantılı olduğu neredeyse tüm çalışmalarda yinelenen PSORS 1'dir (34,35). PSORS 1 6p kromozomu üzerinde majör histokompatibilite kompleksinde (MHC) lokalizedir ve burada insan lökosit antijen kompleksi (HLA)-B kromozom ucunda class 1 bölgesinde 300 kb'lık bir yer kaplar.

2.1.5.1 Psoriazide sorumlu tutulan genler:

MHC Genleri: HLA kompleksi, MHC kompleksinin ana ögesidir. Kromozom 6 (6p21.3)'nın kısa kolunda 150'den fazla lokus içerir. HLA kompleksi class I, II ve III genleri ile temsil edilir. Class I genler üç lokus içerir: HLA-A, HLA-B ve HLA-C. Class II bölgesinde HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DN ve HLA-DO tanımlanmıştır. Class III genleri kompleman C2 ve C4, tümör nekroz faktör (TNF), properdin faktörü (Bf) ile temsil edilmiştir. HLA Class I molekülleri sitotoksik efektörler, antijen sunan hücreleri öldürme fonksiyonuna sahip T-lenfositlerine sunar. HLA Class II molekülleri, antijeni sitokin salan ve düzenleyici fonksiyonları olan CD4+ T-lenfositlerine sunar. HLA Class III genleri direkt olarak antijen presentasyonunu etkilemez ama kompleman C2, C4, Bf ve sitokin TNF (α ve β lenfokinleri) için gen ekspresyonunu düzenler. MHC 1 genleri çok sayıda araştırmacı tarafından ilişkili metotları kullanılarak çalışılmıştır (36–40). Şu ana kadar HLA-C, HCR (α -helix-coiled-coil-rod homolog), OTF3 (POU5F, octamer-binding transcription factor-3), TCF19 (SC1, cell growth regulating gen), CDSN

(corneodesmosin), SEEK1 (PSORS1C1), SPRI (PSORS1C2), detaylı olarak çalışılmıştır (25,41).

HLA Genleri: Çok sayıda çalışma HLA lokusunun çeşitli allellerinin çok sayıda kronik hastalıkla ilişkisini göstermiştir. HLA-Cw6 (HLA-Cw*0602) genel popülasyonun %10-20'sinde, psoriasis hastalarının %54-80'inde tespit edilmiştir (42,43). Class I'in HLA-B13, B17, B57, B27, B38, B39 ve Cw6; Class II'nin HLA-DR7, DRB1 ve DQB1 ile pozitif ilişkileri 1970'lerin erken dönemlerinde farklı popülasyonlarda gösterilmiştir (26,44–46). HLA-Cw6 alleli psoriasis ile en anlamlı birlikteliği göstermiştir (46–48). Bu allelin sıklığı erken başlangıç psoriasis ile daha yüksek oranda tespit edilmiştir (26,49).

Psoriasisli hastalarda belli HLA tipleri ile başlangıç yaşı ve klinik özellikler arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür. HLA kompleksi ile güçlü bağlar olduğunu rapor eden önceki çalışmalara dayanarak, Henseler ve Christophers (50) iki tip psoriasis vulgaris formu tanımlamıştır: Tüm psoriatiklerin %70'ini içeren tip 1 psoriasis 40 yaştan önce başlar. Bunlarda HLA-Cw6, B57 ve DR7 genel popülasyondan daha sık saptanır. Ailesel kalıtım vardır. Tip 2 psoriasis daha geç başlangıçlı, 40 yaş üstünde görülen, nadir ailesel öyküsü bulunan ve genellikle daha hafif seyirli, HLA-Cw2 ve HLA-B27 allelleriyle artmış birlikteliği olan, eklem ve tırnak tutulumunun daha belirgin olduğu formudur.

Proriatik artrit HLA-B27 ile eritrodermik psoriasis HLA-B13 ve B17 ile guttat psoriasis HLA-Cw6 ile püstüler psoriasis HLA-B17 ve B27 ile daha sık birliktelik gösterir (6).

HCR Geni (α -helix-coiled-coil-rod homolog): HCR geni HLA-C ve CDSN genleri arasında bulunur ve psoriazise hassasiyet ile ilişkili en muhtemel bölgeyi temsil eder. HCR geni insan dokusunda, kalp, karaciğer, iskelet kası, böbrek, pankreas, daha az oranda akciğer plasentada olmak üzere, birçok yerde bulunur. Sağlıklı deri örnekleri ile karşılaştırıldığında, psoriatik plaklardaki keratinositlerde HCR ekspresyonu daha yüksek oranda görülmüştür (51).

Altı popülasyondan 419 ailenin genotipleme, HCR geninin SNP (single nucleotide polymorphism)'sinin, psoriasis ile en anlamlı ve HLA-Cw6 alleli ile ilişkili olan, HCR*WWCC haplotipini ürettiğini ortaya koymuştur (52). Bu veriler, büyük

olasılıkla keratinosit proliferasyon mekanizmasını uyaran HCR*WWCC'nin psoriasis gelişiminde yüksek riskli haplotipi temsil ettiğini gösterir (53).

S Geni (CDSN): CDSN'yi kodlayan S geni HLA-C'ye telomerik 160 kb uzaklıktadır ve granüler epidermal tabakanın epidermal keratinositlerinde tanımlıdır. CDSN proteini, keratinosit desmozomunun bir parçasıdır. Granüler tabakanın ana bileşenleri olan keratin-1, keratin-10 ve lorikrinle benzerlik gösterir (28).

SEEK 1 Genleri (PSORS1C1, Specific expression in epidermal ceratinosid) ve SPR1 (PSORS1C2): Her iki gen de Oka ve arkadaşları tarafından 1999 tarihinde keşfedilmiştir (40). SPR1 oldukça polimorfik bir genidir. Bugüne kadar 13 adet SNP'si tanımlanmıştır. Erken başlangıçlı psoriasis hastalarında yüksek sıklıkta SPR1+988*G alleli ortaya çıkarılmıştır (54).

Araştırmacılar SEEK 1 geni polimorfik varyantlarıyla psoriasis arasında anlamlı bir ilişki ortaya koyamamışlardır, ancak 15 haplotipin analizi sonucunda ana haplotip (HLA-CW*602-HCR*WW-SEEK1-181*A) belirlenmiştir (55).

S100 Gen Ailesi: İtalyan araştırmacılar epidermal farklılaşma kompleksini içeren PSORS4 lokusunu kromozom 1q21'de haritalandırmışlardır. Bu küme S100 proteinlerini kodlayan 13 gen içerir. S100, Ca⁺⁺ bağlayan sinyal proteinini temsil eder, Ca⁺⁺ ise keratinosit çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlamada rol alır (56). Psoriatik epidermiste, sağlıklı deriye göre, S100A7, S100A8, S100A9 konsantrasyonlarında artış saptanmıştır (57).

2.1.6 Patogenez:

Deri vücudun en geniş organı olup, ilk seviye lenfoid organdır. Deriyle ilişkili lenfoid doku içerisinde: APC (antigen-presenting cells=antijen sunan hücreler), sitokin sentezleyen keratinositler, epidermotropik T hücreler, dermal kapiller endotelial hücreler ve drene olan lenf nodları yer alır. Herhangi bir travma veya enfeksiyon deride hasarlı dokudan immün sisteme sinyal iletimi sağlar. Derideki hücrelerden TNF- α salınımı diğer sitokin ve kemokinlerin salınımını tetikler ve endotelden lökosit ekstrasvazyonuna yol açar. Bu lökositlerin patojenik bakteri veya mantar öldürme, hasarlı dokuları onarma gibi efektör fonksiyonları vardır. Temelde bu süreç doğal immünitenin vücut yüzeyinde enfeksiyonlara karşı korunma mekanizmasının bir sonucudur (58).

Patogenezi halen tam olarak aydınlatılmamış olan psoriasisle lezyonların ortak özelliği deride gelişen hiperproliferasyon ve inflamasyon tablosudur. Hiperproliferasyon, normalde 26–28 gün olan epidermal yenilenme sürecinin yaklaşık sekiz kat kısalmasından kaynaklanmaktadır ve bu kısalmış süreç kendini klinik olarak kalın skuamların oluşumu şeklinde göstermektedir. Lezyonlarda gözlenen eritem dokudaki inflamasyona bağlanmaktadır. Lezyonların klinik görünümü çoğunlukla epidermal değişiklikleri yansıttığından, 1970’li yıllara kadar patolojik olayların primer kaynağının keratinositler olduğu düşünülmekteydi. Son yıllarda bu iki ortak olayın temelinde immünolojik mekanizmaların olduğu ortaya konmuştur ve birçok çalışma sonucunda elde edilen veriler, psoriasisin özellikle T lenfosit aracılı otoimmün inflamatuvar bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde lezyonel deride T lenfosit alt tiplerinin varlığının gösterilmesi ve T lenfositleri hedefleyen siklosporin, DAB389IL–2 ve CTLA4Ig gibi tedavilere karşı olumlu cevap alınması T lenfositlerin psoriasis patogeneziindeki önemini gösteren en önemli kanıtlardır (1).

Psoriasisle T hücre aktivasyonunun tetiklenmesinin hangi yolla gerçekleştiği belirsizliğini korumakla beraber, doğal immün mekanizmalar aracılığıyla antijen-bağımsız stimülasyonun yanı sıra henüz belirlenememiş bir antijenin T hücrelerine kronik sunumu ile gerçekleşen T hücre aktivasyonunun psoriatik süreci başlattığı düşünülmektedir. Antijen sunumu, epidermiste bulunan APC’nin, antijeni içerisine almasıyla başlar. APC, antijenle karşılaştıktan sonra aktivasyon ve olgunlaşma sürecine girer. APC’nin olgunlaşma süreci, naif (CD45RA+) T hücrelerinin uyarılması için gerekli hücre yüzey moleküllerinin APC yüzeyinde oluşmasıdır. Karşıt reseptörler olarak isimlendirilen bu APC hücre yüzey molekülleri; CD80, CD86, CD40, lenfosit fonksiyon ilişkili antijen–3 (LFA–3) ve intrasellüler adhezyon molekülü–1 (ICAM–1)’dir (1). Aktive APC’ler daha sonra lenfatikler aracılığıyla lenf nodlarına giderek aktive hale gelmemiş CD4 veya CD8 T hücrelerini karşılayıp aktive ederler. Aktifleşmiş T hücreleri proliferer olur ve T hücrenin proliferasyonu ve hayatta kalmasından sorumlu olan CD2, CD 28, interlökin–2 (IL) ve interlökin–2 reseptör (IL–2R) ekspresyonuna neden olur (59).

Aktive T hücreleri, IL–12 ve IFN– γ sitokinleri etkisinde farklılaşır; CD4 T hücreleri T helper 1 (Th 1) ve CD8 de T sitotoksik 1 (Tc 1) fenotipine dönüşür. T

hücreleri aktive olur olmaz, etkilerini uygulayabilmek amacıyla deriye yerleşirler. Bu durum, T hücreleri ve endotelyum arasında etkileşimi gerektirir. Aktive T hücreleri, T hücrelerinin endotelyuma bağlanmasına izin veren bir adhezyon molekülü olan deri-lenfosit ilişkili antijen (CLA) diye anılan bir yeni yüzey proteini meydana getirirler. CLA, lenf nodundan dolaşıma geçen T lenfositlerin kutanöz post kapiller venüllerin endotellerinde TNF- α etkisiyle sergilenen E-selektin ve P-selektin moleküllerine yapışarak tutunmasını sağlar (60). E ve P-selektin ile T hücrelerinde bulunan reseptörler arasında geçici olarak bağlantı oluşması, T hücrelerinin yavaşlamasına sebep olur. T hücrelerinin bu yavaşlaması, endotellerden kemokinlerin salgılanmasına sebep olur ve bu kemokinlerin etkisi altında T hücre yüzeyinde LFA-1 ve VLA-4 (very late antigen-4) gibi integrinler sergilenir. Bu integrinlerin sayesinde, T hücreleri endotellerdeki ICAM-1 ve vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM-1) gibi adhezyon moleküllerine daha sıkı tutunabilerek endotel aralıklarından geçerler ve deriye göç ederler (59).

Post-kapiller venüllerden deriye göç ettikten sonra, Th 1 (CD4+) lenfositleri, dermis içerisindeki dendritik hücrelerle ve Tc1 (CD8+) lenfositleri de epidermis içerisindeki Langerhans hücreleriyle karşılaşır ve sonrasında TNF- α ve INF- γ gibi sitokinler açığa çıkarır. Diğer sitokinler (IL-1, IL-2, IFN- γ) ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), TNF- α üretimini daha fazla artırır. Sitokinlerin kompleks bir kaskat içinde birbirine geçmesi, epidermal ve vasküler hiperproliferasyon ve proinflamatuvar etkilerle sonuçlanır. T hücrelerinden TNF- α ve INF- γ salınımı keratinositlerin, epidermis içerisine nötrofil toplanması için ana kemotaktik sinyal olan, IL-8 üretimini tetikler (59). Epidermise göç eden inflamatuvar hücreler birikerek, bazal membranı ve desmozomal bağlantıları travmatik bir şekilde tahrip eder. Bu hasara cevap olarak uyarılan mekanizma yara iyileşme cevabına benzer şekilde keratinositlerden mitojenik sitokinlerin salgılanmasına ve reseptörlerin sergilenmesine yol açar. Sonuç olarak keratinositlerde artmış çoğalma gözlenir ve psoriatik lezyonlarda inflamatuvar hücre kemotaksisi ve sitokin salınımı ile seyreden bir döngü ortaya çıkar. T hücreleri tarafından uyarılan vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) salınımı vasküler hiperplaziye neden olur. Gerçekleşen bu olayların sonucunda keratinositlerin artmış çoğalması, epidermal retelerin uzaması, granüler tabaka kaybı ve endotelyal hiperplazi gözlenir (61,62).

2.1.6.1 Psoriasis Etyopatogenezinde Etkili Olan Hücreler:

a. T hücreleri:

T hücrelerinin psoriasisdeki rolü fonksiyonel olarak, aktive olmuş otolog T hücrelerinin ağır kombine immün defektli farelerin psöriatik olmayan deri nakli yapılmış bölgelerine enjeksiyonu sonucunda psoriasis oluşması şeklinde, ilk defa 1996 yılında gösterildi (63). En iyi tanımlanmış T hücreleri CD4+ ve CD8+ alt birimlerdir. Hafıza fenotip (CD45RO+) hücrelerinin çoğunluğu CLA eksprese eder, deri kapillerlerinde tanımlanmış E-selektin için ligand görevi görür. CD8+ T hücrelerinin çoğunluğu epidermiste, CD4+ T hücrelerinin çoğunluğu üst dermiste lokalizedir. Ancak; IL-23 tarafından stimüle edilip, IL-17 üretimi ile karakterize olan CD4+ T hücrelerinin yeni tanımlanmış bir alt birimi olan Th 17'nin, psoriasisdeki ve diğer otoinflamatuvar olaylardaki kronik inflamasyon oluşumunda önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. IL-23 yapısal olarak IL-12 ile bağlantılıdır. Her iki molekül de ortak p40 alt birimini paylaşırlar. IL-12, p35 ve p40 alt ünitesinden, IL-23 p19 ve p40 alt ünitesinden oluşur (20). IL-12 ve IL-23'ün her ikisi de aktive dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından üretilmelerine rağmen fonksiyonları farklıdır. IL-12 aktifleşmemiş T hücrelerinin Th 1 ve sitotoksik T hücrelerinin gelişimini desteklerken, IL-23 Th 17 hücreleri olarak isimlendirilen benzersiz T hücre grubunun oluşumunu ve çoğalmasını stimüle eder (34). Bu Th 17 hücreleri, Th 1 ve Th 2 hücrelerinden, IL-17A, IL-17F, IL-6, TNF- α ve IL-22'yi içeren farklı bir grup proinflamatuvar sitokinlerin salınımıyla ayrılır. En son bulgular Th 17 hücrelerinin TGF- β 1 ve IL-6 bağımlı şekilde aktifleşmemiş T hücre prekürsörlerinden geliştiğini ortaya koymuştur (64).

Düzenleyici T Hücreleri: En iyi tanımlanmış düzenleyici T hücreleri (Tregs) hücre yüzeyinde IL-2 için reseptör olan CD4+CD25+ alt birimidir. Psoriasisde etkili olan bu düzenleyici T hücreleri ile ilgili yeni bir çalışmada, efektör T hücre proliferasyonunun baskılanmasında ve inhibitör fonksiyonunda bozukluk ortaya konmuştur (64).

Doğal Öldürücü (Natural Killer=NK) ve Doğal Öldürücü T Hücreleri: NK hücreleri IFN- γ 'nın ana üreticisidir ve doğuştan ve kazanılmış immünite arasında köprü görevi görür. NK hücreleri psoriasisde gösterilmiştir. NK hücreleri kısmi olarak, HLA C ve diğer MHC Class I moleküllerini tanıyan öldürücü immünoglobulin benzeri reseptörlerde düzenlenir. NK hücrelerini aktive veya inhibe eden bu reseptörler

kromozom 19q13.4'de lokalizedir. Öldürücü immünoglobulin benzeri reseptörler genleri psoriasis ve psoriatik artrit ile ilişkili bulunmuştur (64).

b. Dendritik Hücreler:

Direkt olarak, profesyonel antijen-sunan dendritik hücreler olarak tanımlanan anahtar kostimulatör moleküller olan dendritik hücrelere karşı yapılan tedavi, psoriastaki belirgin iyileşme sağlamıştır. Psoriatik lezyonlardaki T hücreleri dendritik hücreler ile sürekli iletişim halindedirler. Psoriatik lezyonlarda olgunlaşmış durumda, çok sayıda dendritik hücre alt birimi tanımlanmıştır (64). Her alt birimin görevi netleşmemekle birlikte, psoriasis patogeneğinde merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Langerhans Hücreleri (LH): Langerhans hücreleri olgunlaşmamış dendritik hücreler olarak da bilinir. Kontakt dermatitte iyi tanımlanmış antijen sunma görevi olan Langerhans hücrelerinin psoriastaki rolü tam olarak netleşmemesine rağmen, psoriasis lezyonlarında sayıca azaldıkları bilinmektedir. Bu hücreler lezyon oluşumu boyunca olgunlaşarak epidermisi terk ederler. İlginç olarak, psoriatik olmayan epidermiste inflamatuvar sitokinlere cevap olarak Langerhans hücrelerinin göçü belirgin olarak bozulmuştur (64).

İnflamatuvar Dendritik Epidermal Hücreler (IDEH): Monosit kaynaklı olgunlaşmamış dendritik hücreler olduğu düşünülür. Langerhans hücrelerinden Birbeck granüllerinin olmayışı ve düşük oranda CD1a üretimiyle ayrılırlar. Langerhans hücrelerinin aksine inflamatuvar dendritik epidermal hücreler, normal deride bulunmazlar ve aktif psoriasis lezyonlarının epidermis bölümünde anlamlı olarak sayıca arttıkları görülür (64).

Dermal Dendritik Hücreler: Başka dokularda bulunan myeloid immatür dendritik hücrelere benzeyen başka bir tip olgunlaşmamış dendritik hücreler olarak bilinir. Psoriasis lezyonlarında artmış sayıda ve olgunlukta bulunurlar (64).

Plazmasitoid Dendritik Hücreler: Bu hücreler antijenleri T hücrelerine sunan yetersiz hücrelerdir. Ancak, inflamasyonu düzenlerler ve aktive olduklarında büyük miktarlarda IFN- α üretimine neden olurlar. Normal deride bulunmazlar, hem tutulmuş hem de tutulmamış psoriatik deride anlamlı olarak artarlar ve sadece tutulmuş deride aktive olurlar (64).

c. Mast Hücreleri ve Makrofajlar:

Bu hücreler başlangıç ve gelişmekte olan psoriasis lezyonlarında önemlidir. Makrofajların çoğu makrofaj kemokin 1 sunan çoğalan keratinositlerle komşulukta ve bazal membranın altına yerleşmiştir. Yeni bulgular, makrofajların en azından TNF- α üretimi yoluyla psoriasis patogenezinde anahtar rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (64).

d. Nötrofiller:

Genelde psoriatik lezyonların üst epidermis kısmında görülürler ve gelişmekte olan lezyonlarda ortaya çıkarlar. Sayıları oldukça değişkendir ve patogenezdaki rolleri belirsizdir.

e. Keratinositler:

Keratinositler proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin, eikosoitler gibi inflamatuvar mediyatörlerin; katelisinler, defensinler ve S100 proteinleri gibi doğal immünite medyatörlerinin ana üreticileridir. Psoriatik keratinositler rejeneratif maturasyon olarak isimlendirilen keratinosit farklılaşmasının alternatif bir yoluyla ilişkilidirler. Dermisde Th 1 ve sitotoksik T hücrelerinin yüksek seviyelerde INF- γ ve TNF- α açığa çıkarması, ICAM-1, CD-40 ve MHC-2 proteinlerini keratinositlerde indükler. İntraepidermal T hücreleri, rejeneratif yolda oluşan epidermal büyümeyi hızlandıran keratinosit hiperproliferasyonunu tetikler (65). TNF- α 'nın keratinositlerdeki tip 1 vazoaktif intestinal peptid reseptör mRNA'sını artırdığı bulunmuştur. Vazoaktif intestinal peptid keratinosit proliferasyonunu geliştirir ve IL-6, IL-8 ve RANTES (regulated upon expression, normal to T cell expressed and secreted) gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini stimüle eder (66). Bu sitokinler direkt olarak keratinosit proliferasyonunu stimüle edebilirler. TNF- α ayrıca hücreleri apoptosisten koruyan bir serin proteinaz inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitörü tip 2'yi artırmaktadır (67). Apoptosisin bu veya farklı mekanizmalarla önlenmesi keratinositlerin ömrünün uzamasına ve sonuçta epidermis kalınlaşmasına yol açar. Ayrıca IFN- γ da deriye enjekte edildiğinde epidermal hiperplaziyi tetiklemektedir.

Keratinosit hiperplazisi için önerilen başka bir mekanizma da epidermise T-hücre girişiyle oluşan bozulmanın tetiklediği yara iyileşme fenomenidir. Mitojenik sitokinler ve keratinositler üzerindeki epidermal büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü-

1 ve keratinosit büyüme faktörü reseptörleri rejeneratif hiperplaziye dahil olmakta ve tüm bunlar yara iyileşme yanıtının bir parçası olarak stimüle olmaktadır (61).

2.1.6.2 Psoriazisdeki Sinyal Molekülleri (Sitokinler ve Kemokinler):

Sitokinler, interselüler sinyal iletiminden sorumlu oligopeptit molekülleridir. Bu moleküller öncelikli olarak lenfositler, makrofajlar, nötrofiller, endotelial vasküler hücreler ve daha az oranda epitelyal hücreler tarafından üretilirler. Sitokinler, interselüler etkileşimlerin koordinatörleridirler. İnflamatuvar cevap, hücre maturasyonu, immün cevap, apoptozis, adhezyon, kemotaksis gibi olaylarda yer alır (68). Sitokinler birçok sınıfa ayrılabilir: İnterlökinler, interferonlar, tümör nekroz faktörler, büyüme faktörleri ve kemokinler. TNF- α ve IL'ler, psoriazisle en yakın ilgili görülen sitokinlerdir (69–71).

Psoriatik plak, Th 1 hücreleri tarafından üretilen sitokinlerin (IFN- γ , IL-2 ve TNF α), Th 2 hücreleri tarafından üretilenlere (IL-4, IL-5 ve IL-10) üstünlüğüyle karakterizedir. Dendritik hücreler IL-18, IL-20, IL-23 ve TNF- α sitokinleri ile çevreye katkıda bulunurlar. IL-18 ve IL-23, IFN γ üretimini uyarır ve IL-23 psoriatik lezyonlarda p40 sayısında çoğalmanın ana kaynağıdır. Daha önce de belirtildiği gibi, IL-23 kronik inflamasyonu IL-17 üretiminden sorumlu Th17 olarak tanımlanmış CD4+ T hücre alt birimiyle sağlar. Yakın zamanda, bu Th 17 alt biriminin farelerde IL-23'ün tetiklediği dermal inflamasyon ve epidermal hiperplaziye aracılık eden IL-22'yi geliştirdiği gösterilmiştir (64).

İnterlökinler lökositler arası etkileşimleri temsil eden bir grup medyatördür. Çok sayıda immün sistem hücresi tarafından üretilir ve T ve B lenfositlerinin aktivasyonunu, proliferasyonunu ve farklılaşmasını artırabilir, kemotaksisi ve adhezyonu aktive edebilir, MHC Class I ve II'nin yüzey moleküllerinin ekspresyonunu yoğunlaştırabilir (68). Psoriatik artritli hastaların serumları ve derilerinde IL-1 α ve IL-1 β ekspresyonu artmış düzeylerde bulunmuştur (72).

a. IL-2:

IL-2 daha çok sitotoksik olmak üzere nadiren yardımcı ve supressor T hücreleri için en güçlü büyüme faktörüdür. IL-2 ayrıca NK hücrelerinin aktivitesini ve çoğalmasını, monosit ve makrofajları, kemik iliğindeki kök hücreleri, lenfokinle aktive edilmiş öldürücü hücreler ile tümörü infiltre eden lenfositleri ve B hücrelerinin farklılaşmasını

stimüle eder. IL-2 ayrıca INF- γ , TNF- α , IL-6, GM-CSF, IL-2R ve IL-2'nin kendi üretimini stimüle eder (73).

Psoriasisde IL-2: Malignansiler nedeniyle psoriatik geçmişi olan hastalarda rekombinan IL-2 ile tedavi sırasında eritrodermi veya plak psoriazis rekürrensi tespit edilmiştir. Birçok anti-psoriatik rejim (siklosporin A, tacrolimus, vitamin D3 analogları) lenfositlerce üretilen IL-2 blokajı ile IL-2 aktivitesini azaltarak ve/veya IL-2 reseptör ekspresyonunu azaltarak (siklosporin A, UVB fototerapisi ve PUVA) etki gösterir (74).

IL-2'nin difteri toksini DAB398IL-2 (denileukin diftitoks) ile kombine konjuge proteini IL-2R'lerinin bağlayarak hücre inaktivasyonuna yol açmaktadır. Bu tedavi seçeneği FDA tarafından kutanöz T lenfomalarının tedavisinde onay almıştır (75). Ancak çok sayıda yan etkisi olmasından dolayı psoriasis için rutin terapötik rejimlerde önerilememektedir. Basiliximab ve daklizumab gibi, anti-alfa zincir antikolarlarıyla (anti-CD-25) IL-2 reseptör blokajı daha güvenli görünmesine rağmen, klinik etkinliği az sayıda çalışmada gösterilmiş olup sınırlıdır. Bu yüzden anti-CD25 antikolarıyla tedavide IL-2 seviyelerini azaltan siklosporin A ile kombine tedavi önerilmektedir. Ancak bu yaklaşımla ilgili klinik çalışma halen mevcut değildir (61).

b. Tümör nekroz faktör (TNF)

TNF'ler sayısız immün hücre tarafından üretilen, moleküler ağırlığı 17-25 kd olan glikoproteinlerdir. Bu sitokinlerin birçok düzenleyici etkileri olmasına rağmen en önemlisi sitotoksiteleridir (68). TNF-A ve TNF-B genleri, sırasıyla, TNF- α (kaşektin) ve TNF- β (lenfotoksin, LT α) sitokinlerini kodlar. TNF- α aktive makrofajlar, T ve B lenfositleri ve T-killer tarafından üretilirken, TNF- β uyarılmış T lenfositleri, özellikle yardımcı T hücreleri tarafından üretilir (76). TNF- α düzeyleri sağlıklı deriye göre psoriatik papüllerde ve psoriatik artritli hastaların serumlarında yüksek seviyede tespit edilmiştir (77). TNF-A ve TNF-B genlerine kromozom 6p21.3 lokusunda rastlanmıştır (53).

TNF ailesinin proteinleri, apoptosisi stimüle eder, birçok hücrenin proliferasyonundan, aktivasyonundan ve farklılaşmasından sorumludur TNF, IL-1, IL-6, GM-CSF, lökemia inhibitör faktör, transforming growth faktör (TGF), lökotrien B4 (LTB4), prostoglandin E2 (PGE2)'nin sentezini ve bazı adhezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) ekspresyonunu artırır (78). Akut bakteriyel enfeksiyonlardaki yoğun TNF üretimi septik şoka yol açmaktayken, kronik vakalarda kaşeksiye neden

olur. Malign veya transforme hücrelerde, virüsle enfekte hücrelerin, T hücrelerinin ve epitelial hücrelerin apoptosisini tetikler (79).

Psoriazide TNF: Artmış TNF sentezinin lezyonlu psoriatik deri ile lezyonsuz ve normal derideki değerlerinin karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmıştır (80–82). Psoriatik lezyonlarda TNF- α 'da artış, serum değerleri ve hastalık şiddeti arasında korelasyon tespit edilmiştir. Kaynağının keratinositler, epidermal langerhans hücreleri ve papiller dermisdeki makrofajların olduğu; aşırı TNF salınımının epidermiste ve üst dermal kan damarları çevresinde lokalize olduğu gösterilmiştir. (83).

2.1.6.3 Doğal İmmünite Mediyatörleri:

Psoriaziste, sitokinlere ve kemokinlere ek olarak birçok doğal immünite medyatörlerinde anormallikler mevcuttur. Psoriaziste artmış olan doğal immünite medyatörlerinden üstün olanlar human β -defensin-2 (HBD2) ve katelisin (LL-37) antimikrobiyal peptitleridir (64).

2.1.6.4 Büyüme Faktörleri:

Psoriazide çok sayıda büyüme faktörü tanımlanmıştır. Epidermal büyüme faktörü (EGF), keratinositlerdeki kendi ürünlerinden olan transforming büyüme faktörü- α , amfiregülin (ARE6) ve heparin-bağlayıcı EGF-benzeri büyüme faktörünü indükler. EGF reseptör aktivasyonu, keratinositlerin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimini stimüle eder. VEGF gen polimorfizminin psoriazis ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir. Sinir büyüme faktörü (NGF)'nün, keratinositlerce ekspresyonunun psoriatik deride artmış olduğu ve lezyonlu derinin NGF reseptörlerinin arttığı görülmüştür. İnsülin-benzeri büyüme faktörü-1 ve keratinosit büyüme faktörünü içeren epidermal kompartmanın dışında üretilen parakrin büyüme faktörleri de epidermal hiperplaziyi stimüle etmede önemli bir rol oynuyor olabilir (64).

2.1.6.5 Proteazlar ve İnhibitörleri:

Metalloproteinazlar, membran-bağımlı prekürsörlerinden TNF- α , değişik EGF-benzeri büyüme faktörleri ve çok sayıda farklı sitokin ve büyüme faktörleri salarlar. Lökosit-kökenli elastaz da EGF-benzeri büyüme faktörü salınımında rol alır. Serin proteazlar direkt olarak proteazla etkinleştirilmiş reseptörleri aktive ederler. Bu

mekanizmaların her biri keratinosit proliferasyonunun uyarılmasına katkıda bulunur. (64).

2.1.6.6 İntegrinler:

Farklı araştırmalarda $\alpha 5$ integrinlerin ve fibronektin ligandlarının erken bir rolü olduğu gösterilmiştir (84).

2.1.7. Histopatoloji:

Erken evre lezyonlardaki ilk dermatopatolojik bulgular; dermiste hafif, yüzeysel perivasküler hücre infiltrasyonu, dermal papillalarda kapiller dilatasyon, konjesyon ve ödem, tek tek eritrosit ekstrasvazyonudur. Bunları takiben, epiderminin alt hücre katmanlarında fokal spongiöz ve lenfositik ekzositoz gelişir. Nötrofiller epidermiste bir araya gelerek Kogoj'un spongioform mikropüstülleri şeklinde gözlenir. Psoriazisin başlangıç lezyonlarında epidermal hiperplazi minimaldir, papillamatoz ve uzamış rete çıkıntıları da izlenmeyebilir (6,7).

İleri evre lezyonlarda ise 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. Psöriatik lezyonlarda korneum tabakası parakeratotik hal almaktadır. Parakeratotik korneum içinde Munro mikroabseleri olarak adlandırılan nötrofilik birikimler oldukça tipiktir. Granüler tabaka incelmış, yer yer kaybolmuştur. Epidermal hiperplazi bu dönemde oldukça belirgin olarak gözlenmektedir (7).

2.1.8. Klinik:

Psoriazisin klasik lezyonu keskin sınırlı, kabarık, beyaz skuamli eriteme plaklıdır. Lezyonlar iğne ucu büyüklüğünde papüllerden geniş vücut yüzeylelerini kaplayan plaklara değişen boyutlardadır. Skuamın altında deri parlak homojen eriteme görünümündedir. Skuam kaldırıldığında altında travmatize dilate kapiller görülür (Auspitz işareti) (64). Psoriazis simetrik olma eğilimindedir.

2.1.8.1 Klinik paternler:

a. Psoriazis vulgaris (Kronik plak tip psoriazis) :

Hastaların yaklaşık %90'da görülür. Ekstremitte ekstensörlerine özellikle de diz ve dirseklere, skalpe, alt lumbosakral bölgeye, kalçaya lokalize olabilen, genital tutulumun

görülebildiği, kırmızı, skuamlı, simetrik yerleşimli plaklardır. Psoriasis vulgaris plakların morfolojilerine göre coğrafik psoriasis, gyrate psoriasis, annuler psoriasis, rupioid psoriasis, ostraceous (istridye kabuğu) psoriasis gibi isimler almaktadır (64).

b. Küçük plak psoriasis:

Guttat psoriazise benzer ancak daha yaşlılarda görülmesi, lezyonların daha büyük, skuamaların daha kalın olması ile guttat psoriazisten ayrılır. Kore ve diğer Asya ülkelerinde görülen erişkin başlangıçlı, sık görülen psoriasis şekli olarak bilinir (64).

c. Guttat (eruptif) psoriasis:

Üst gövde ve proksimal ekstremitelerde görülen 0.5-1.5 cm çapında küçük papüllerden oluşan formudur. Tipik olarak kendini erken yaşlarda ve genç erişkinlerde gösterir. Psoriazisin bu formu HLA-Cw6 ile en güçlü ilişkili olan formudur. Streptokokal boğaz enfeksiyonu guttat psoriazisin başlamasından veya alevlenmesinden sorumludur (64).

d. Invers psoriasis:

Aksilla, genitokrural bölge, boyun gibi fleksural alanların tutulduğu formudur. Skuam genellikle minimal veya yoktur. Lezyonlar parlak, keskin sınırlı eritemlidir. Etkilenen alanlarda terleme bozulmuştur (64).

e. Eritrodermik psoriasis:

Yüzü, elleri, ayakları, tırnakları, gövdeyi ve ekstremiteleri de içeren generalize psoriasis formudur. Belirgin eritem vardır, kalın yapışık, beyaz skuam yerine yüzeysel skuamalar mevcuttur. Ek olarak kardiyak yetmezlik, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma görülebilir. Eritrodermi ani generalize olarak başlayabileceği gibi, kronik plak psoriazisten de yavaş gelişebilir. Generalize püstüler psoriasis eritrodermiye dönebilir ve bu formda ateş, halsizlik, sık tekrarlama ve uzamış seyirden sonra artmış ölüm riski mevcuttur (64).

f. Püstüler psoriasis:

Generalize püstüler psoriasis, lokalize püstüler psoriasis ve annuler püstüler psoriasis olarak sınıflandırılabilir:

Generalize püstüler psoriasis (von Zumbusch): Psoriazisin kendine özgü akut bir varyantıdır. Karakteristik olarak hastalık ateş ve püstül dalgaları halinde seyredir. Çok sayıda tetikleyici ajanlar (enfeksiyonlar, irrite eden topikal tedaviler ve oral kortikosteroidlerin ani sonlandırılması) suçlanmaktadır. Psoriazisin bu formu, bakteriyel süperenfeksiyon, sepsis ve dehidratasyon gibi olaylarla komplike olabilir (64).

Lokalize püstüler psoriazis: Barber'in püstüllü psoriazisi ve akrodermatitis continua olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Barber'in lokalize püstüler psoriazisi özellikle avuç içi, ayak tabanı ve topuk kenarlarında eritemli steril püstüller ile seyreden kronik inatçı bir tablodur. Akrodermatitis continua, genellikle el ve ayak parmaklarının distal falankslarından başlayan steril püstüllü bir tablodur. Başlangıç tek taraflı olup çok yavaş bir yayılma görülebilir. Seyrek olarak dirseğe kadar yayılabilir (9).

Annüler püstüler psoriazis: Püstüler psoriazisin nadir bir varyantıdır. Püstüler psoriazisin başlangıcında yaygınlaşmaya eğilimli ve büyük halkalar oluşturabilecek şekilde görülebilir veya generalize püstüler psoriazis sürecinde ortaya çıkabilir (64).

g. Sebopsoriazis:

Seboreik alanlara (saçlı deri, glabella, nazolabial bölge, perioral ve presternal bölge ve intertriginöz alanlar) lokalize yağlı skuamlı eriteme plaklarla kendini gösterir. Tedaviye nispeten dirençlidir. Pitrosporumun etiyolojik rolü ispatlanmamış olmasına rağmen antifungal ajanlar faydalı olabilir (64).

h. Napkin Psoriazis:

Üç altı aylar arasındaki bebeklerde bez bölgesinde kırmızı bir alan olarak başlar, birkaç gün sonra gövdede, bacakları da içerebilen, kırmızı küçük papüllerle kendini gösterir. Diğer formların aksine tedaviye cevap verir ve bir yaşından sonra kaybolur (64).

i. Lineer Psoriazis:

Çok nadir bir formudur. Gövdede bir dermatom boyunca veya daha sık olarak extremitelerde lineer olarak yerleşir. Altta yatan bir nevus olabilir.

j. Psoriatik Artrit:

Artropati, psoriazisin tek sistemik belirtisidir. Artrit tüm psoriazisli hastaların %5-30'unda gözlenir (85). %10-15 olguda psoriatik artrit semptomları deri lezyonları olmaksızın ortaya çıkar. Psoriatik artrit önemli bir tanı koydurucu özelliği romatoid faktör gibi serolojik bulgular negatif iken eroziv değişikliklerin bulunmasıdır. Psoriatik artrit %70'ini asimetrik oligoartiküler (2 veya 3) eklem tutulması oluşturur. El ve ayakların distal ve proksimal interfalanjiyal ve ayakların metatarsofalanjiyal eklemleri sıkça tutulur. Romatoid artrit gibi simetrik poliartiküler (5'den fazla) eklem tutulması, psoriatik artrit %15'ini oluşturur. Sakroileit ve/veya spondilit ve artrit mutilans formu daha nadir bir tutulum şeklidir (7).

k. Psoriazisteki Tırnak Değişiklikleri:

Psoriaziste tırnak değişiklikleri %40 oranında hastalarda görülebilir ve tek başına varlığı nadirdir. Tırnaklarda pitting en sık rastlanan tırnak bulgusudur. Tırnak matriksindeki diğer değişiklikler sonucunda lökonoşi, tırnak parçalanması, lunulada kırmızı noktaları da içeren tırnak tabakasının deformitesi görülebilir. Yağ damlaları ve salmon peçleri; yarı saydam, sarı-kırmızı renk değişiklikleridir. Pittingin aksine yağ damlaları psoriasis için hemen hemen spesifiktir. Genellikle tırnağın distal ucunu tutan onikolizis (tırnak tabakasının tırnak yatağından ayrılması) ile birlikte olan subungal hiperkeratoz tırnak yatağının hiperkeratozuna bağlıdır (64).

2.1.9. Laboratuvar Bulguları:

Psoriazisteki laboratuvar bulguları generalize püstüler psoriasis ve eritrodermi haricinde genellikle normaldir. Hastaların yaklaşık %50'sinde serum ürik asit seviyesi yüksektir ve hastalığın aktivitesi ve yaygınlığı ile ilişkilidir (9).

2.1.10. Tedavi:

Günümüzde psoriasis tedavisinde hedeflenen, mevcut lezyonların geriletilmesi ve remisyon sürelerini uzatarak yeni bir atağın önlenmesidir. Bu nedenle hastaların travma, ilaçlar ve enfeksiyonlar gibi tetikleyici faktörler konusunda bilgilendirilmesi önemlidir. Seçilecek tedavi yöntemi olguların kliniğine uygun, kolay uygulanabilir ve güvenilir olmalıdır (10).

2.1.10.1. Topikal Tedavi:

Genel olarak topikal tedaviler hafif veya orta şiddetli lokalize psoriasis tedavisinde tercih edilmektedir. Şiddetli psoriasis ve özel psoriasis tipleri sistemik tedavi gerektirir. Şiddetli olmayan plak psoriasis olguları tüm vakaların %90'ına yakını oluşturduğundan topikal tedaviler psoriasis tedavisinde önemlidir (86).

a. Topikal Kortikosteroidler:

Psoriasis tedavisinde en sık kullanılan ajan grubudur. Antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkilerinin antipsoriatik etkiye katkıları vardır. Eritem ve skuamı azaltmanın yanında kaşıntı dominant semptom ise özellikle tercih edilmelidirler (87,88). Psoriaziste genellikle potent ve süperpotent olanlar tercih edilir. Optimal iyileşme genellikle iki hafta sonra gerçekleşir Yan etkileri sebebiyle dikkatli

kullanılmalıdır. Ender görülmesine rağmen özellikle çocuklarda hipotalamik-pituiter-adrenal aksda baskılanma, iyatrojenik Cushing sendromu gibi sistemik yan etkiler ortaya çıkabilir. Süperpotent kortikosteroidlerin fazla miktarlarda uygulanmasının generalize püstüler psoriazisi indükleyebildiği bildirilmiştir (89–91). Daha sık olarak lokal yan etkiler izlenir. Telenjektazi, eritem, hipopigmentasyon, stria ve hipertrikoz lokal yan etkiler arasında gelir. Kortikosteroid tedavisindeki gelişmelerden biri potent olmalarına rağmen yan etkileri az olan flutikazon propionat, mometazon furoat, prednikarbat gibi ajanların geliştirilmeleri olmuştur (87).

Topikal antralin, tazaroten ve vitamin D3 analogları ile kombinasyonları oldukça etkili olmuş ve kombinasyonlar sayesinde kullanılan kortikosteroid miktarı ve buna bağlı olarak da yan etkileri azalmıştır (92). Kortikosteroidlerin psoralen Ultraviyole A (PUVA) ile kombinasyonu iyileşme süresini kısalttığı gibi remisyon süresini de kısalttığı tespit edilmiştir. Asitretin ile kombinasyonda ise başarılı sonuçlar bildirilmiştir (93).

b. Antralin:

Okside olarak serbest radikal bileşikliklerinin oluşmasına sebep olur. Antipsoriatik-antimitotik etkisinin bu radikallerin deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini inhibe etmesi ile oluştuğu düşünülmeyle beraber kesin olarak etki mekanizması bilinmemektedir. Otoksidasyonu engellemek için preparata %1–2 salisilik asit eklenmelidir (87). İritasyon yan etkisi sebebiyle yüz, genital bölge ve kıvrım yerlerinde kullanılmamalıdır; yine stabil olmayan, eritrodermik ve püstüler psoriaziste de kullanılmamalıdır (87,92).

UVB ve katran banyosu ile %0.1'den başlayan düşük konsantrasyonlu antralinin 24 saat uygulanmasının kombine edildiği Ingram rejimi çok başarılı bir rejim olmasına karşın uygulaması çok zahmetli olduğu için günümüzde pek uygulanmamaktadır. (93).

c. Katran:

Antiproliferatif ve antipruritik etkileri vardır. En sık kömür katranı kullanılır. Çok iritan bir madde değildir ve yüz ve genital bölge gibi hassas bölgelerde kullanılabilir, ancak yine de püstüler ve stabil olmayan psoriaziste kullanılmamalıdır. En sık görülen yan etkisi follikülittir. Plak ve guttat psoriaziste UVB ile kombine edilerek birçok modifikasyonu bulunan Goeckerman rejimi şeklinde kullanılabilir. Bu rejimle başarı oranları %80'lere kadar çıkmasına rağmen uygulamanın zahmetli olması nedeniyle

günümüzde pek fazla tercih edilmemektedir. Katran UVA ile fotosensitizasyona sebep olduğu için kombine edilmez. Antralin ile kombinasyonun etkinliği tek başına antraline üstün bulunmamıştır (88,93,94).

d. Vitamin D Analogları:

Keratinositlerde diferansiyasyonu stimule edip DNA sentezi ve proliferasyonunu inhibe ederler. Buna ek olarak immün modülatör etkileri de vardır ve çeşitli nötrofil fonksiyonlarını baskılayıp monosit fonksiyonlarını azalttığı tespit edilmiştir. Hiperkalsemik hastalarda ve renal yetmezlikte, gebelik ve laktasyon durumlarında kullanılmamalıdır (87,92,94). Kalsipotrien kolay inaktive olan bir ajandır (82). UV tedavisi sonrasında veya tedaviden en az 2 saat önce uygulanmalıdır. En önemli yan etkisi %20 oranında ortaya çıkan iritan kontakt dermatitdir (87,92).

e. Tazaroten:

Ülkemizde bulunmayan topikal bir retinoid olan tazaroten %0.1 ve %0.5 konsantrasyonlarında jel ve krem şeklinde bulunur. Keratinosit diferansiyasyonunu artırıp, proliferasyonu azaltır. Potent kortikosteroidlerle kombine edildiğinde etkinlik artar (87,92,94). Yüz, kıvrım yerleri ve stabil olamayan psoriazise ek olarak hamilelikte ve laktasyon döneminde kullanılmamalıdır (94). Tırnak psoriazisinde de başarılı olduğu çalışmalar mevcuttur (95). Bir başka topikal retinoid olan adapalenin dış kulak yolu psoriazisinde çok etkili olduğu bildirilmiştir (96).

f. Salisilik asit ve diğer keratolitikler:

Genel prensip olarak kalın skuamları olan psoriazis plaklarına önce keratolitik tedavi vermek gerekir yoksa diğer topikal ajanlar penetre olamazlar. Sıklıkla %3–6 oranlarında kullanılır. Salisilik asitin kortikosteroidler ile kombinasyon şeklinde kullanılması kortikosteroidlerin penetrasyonunu, buna bağlı olarak da etkinliğini ve yan etkilerini artırır (87,92). Diğer keratolitiklerden glikolik asit plantar psoriatik keratodermada kullanılabilir(96).

g. Nemlendiriciler:

Psoriazisin çok hafif olduğu vakalar sadece nemlendiricilerle tedavi edilebilir. Yapılan bir çalışmada betametazon dipropionat krem tedavisine, yağ içine su nemlendirici eklendiğinde kuruluk, deskuamasyon ve infiltrasyon azalmıştır. Bu etki araşidonik asit oksidasyonunun engellenerek inflamatuvar sitokin yapımının azalmasına bağlanmıştır (96,97).

h. Topikal Antimetabolitler:

En sık kullanılan topikal 5-florourasildir. Tırnak psoriazisinde kreminin kullanılması önerilmektedir (87).

i. Topikal Makrolid İmmüsupresörler:

Kalsinörünü inhibe ederek T hücre aktivasyonunu ve sonrasındaki sitokin yapımlarını bloke ederler. Buna karşın kortikosteroidlerin sebep olduğu atrofi gibi yan etkilere sebep olmazlar. Siklosporin, takrolimus ve pimekrolimus gibi sistemik kullanımda psoriasisde etkili olan örnekleri son yıllarda topikal olarak tedavide denenmektedirler. Bunların ilki olan siklosporinin topikal formu moleküler yapısı penetrasyona izin vermediği için psoriasis tedavisinde başarısız olmuştur (87). Topikal takrolimusun %0.3'lük konsantrasyonu bile plak tip psoriasisde pek başarılı olamamıştır (96). Takrolimus ile salisilik asit kombinasyonunun takrolimus penetrasyonunu artırıp plak tip psoriasisde etkinlik sağladığı bildirilmiştir, oklüzyon ile de etkinliğin artırılacağı öne sürülmüştür (98,99). Pimekrolimusun da penetrasyon problemi olduğu için topikal formu ile çok fazla çalışma yapılmamıştır. Bir çalışmada %1 pimekrolimus plaseboya göre etkili ama klobetazol-17-propionat ve kalsipotriene göre daha az etkili bulunmuştur. Bir başka çalışmada oklüzyon ile 2 hafta kullanıldığında klobetazol-17-propionat kadar etkili bulunmuştur (100). Yine invers tip psoriasisde de plaseboya göre daha başarılı bulunmuştur (101).

2.1.10.2 Sistemik Tedaviler:

Sistemik tedaviler orta ve şiddetli psoriaziste; topikal tedavilerden sonra hızlı alevlenmeler olduğunda; akut, jeneralize püstüler psoriaziste ve eritrodermik psoriaziste kullanılmaktadır. Ancak hafif şiddetli psoriaziste eğer hasta topikal tedavilerden fayda görmüyorsa veya yan etkiler gelişmişse, hastanın yaşam kalitesinin düşüklüğü ve kullanılacak sistemik tedavinin riskleri birbirini dengeliyorsa sistemik tedaviler kullanılabilir (102).

a. Fototerapi:

Psoriasis tedavisinde doğal güneş ışığının yararları uzun yıllardır bilinmektedir.

Ultraviole B ile Fototerapi İlk olarak 1925 yılında UVB ile topikal katran kombinasyonu William Goeckerman tarafından uygulanmıştır. Dalgaboyu 290–320 nm arasındaki UV ışınları geniş band UVB olarak sınıflandırılır. Dalgaboyu azaldıkça enerji arttığından UVB dalgaboyu, güneş ışığındaki en aktif dalga boyudur ve güneş

sonrası oluşan eritemin başlıca sorumlusudur. Dar-band UVB tedavisi, 311–313 nm dalga boylarındaki UVB'nin antipsoriatik etkinliğinin en fazla olduğunun saptanmasıyla 1984 yılından itibaren psoriasis tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Guttat ve kronik plak psoriasis tedavisinde faydalıdır. Kronik plak psoriasisinde haftada 3 kez kullanılan dar-band UVB fototerapi haftada 2 kez kullanılan 8-MOP PUVA tedavisi kadar etkili bulunmuştur (103).

Ancak dar-band UVB tedavisi sonrası sağlanan remisyon süresinin PUVA tedavisine göre daha kısa olduğu bildirilmektedir. Dar-band UVB ile geniş-band UVB'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda ise dar-band UVB daha etkili olarak saptanmıştır (104). Fotokarsinogenez açısından dar-band UVB'nin daha az karsinojenik olduğu bildirilmiştir (105).

UVB'nin enerjisi yüksek, dalga boyu kısadır. Bu nedenle derinin yüzeysel tabakalarına özellikle keratinosit ve Langerhans hücrelerine etkilidir. Psoriasisde keratinosit diferansiasyonunu düzenleyici etkisi vardır. Psoriatik deride keratinositlerdeki Ki16 salınımı ile gösterilen epidermal büyümeyi azaltmaktadır. T hücre proliferasyonu ve aktivasyonunu inhibe eder, langerhans hücrelerinin yapı ve fonksiyonlarını bozar, epidermal ve dermal T hücrelerinde apoptozise neden olur. Hem tip 1 (Th 1) hem de tip 2 (Th 2) sitokinler üzerine etki eder ve naturel killer hücre aktivitesi ile T hücre proliferasyonunu inhibe eder. Psoriasisde ICAM–1 molekülü salınımını artırmıştır. UVB etkisi ile bu molekülün keratinositler tarafından salınımı artmaktadır. UVB'nin kısa vadeli yan etkileri, eritem, kaşıntı, kserosis, seyrek olarak bül oluşumu ve tekrarlayan herpes simpleks enfeksiyonlarıdır. Uzun dönemdeki yan etkileri ise; özellikle yüz derisinde foto-yaşlanma ve karsinojenik riskdir. Karsinojenik risk alınan UVB'nin total kümülatif dozuna bağlıdır. Terapötik dozlarda UVB'nin karsinojenik riski, PUVA'ya göre daha azdır. Yapılan 16 merkezli bir çalışmada UVB ile non melanoma deri kanserleri arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Çocuk ve gebelerde güvenli olarak kullanılması, psoralene bağlı yan etkilerin olmaması, tedavi sonrasında göz korunması gerektirmemesi ve düşük maliyetli oluşu UVB tedavisinin avantajlarıdır (106,107).

PUVA: Dalga boyu spektrumu 320–400 nm arasındaki UV ışınları UVA olarak sınıflandırılır. Potent bir fotosensitizör olan psoralen ve UVA'nın birlikte uygulandığı

rejim PUVA olarak bilinir. 1974 yılında 8-MOP'un oral alımını takiben UVA ışığına maruz kalınmasının psoriasis tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur (108).

PUVA'nın etkilerine lenfositler keratinositlerden daha duyarlıdır ve epidermiste CD3 lenfositlerin azalması klinik cevapla paralellik gösterir (109,110). İmmünsüpresif ajanlarla kombinasyon deri kanseri açısından risk teşkil etmektedir (107).

b. Klimaterapi:

Konsantre tuzlu suyun deride lökosit elastaz ve bazı peptidleri uzaklaştırarak etki gösterdiği düşünülmektedir (111,112).

c. Excimer Lazer:

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda 308 nm ışık yayan excimer lazerin lokalize plak tip psoriasisde, standart fototerapilerle karşılaştırıldığında daha az tedavi süresi ve daha düşük kümülatif doz ile hem etkili hem de güvenli olduğu gösterilmiştir (112,113).

d. Fotodinamik Tedavi:

Porfirin gibi fotosensitizan bir ilaç (sistemik veya topikal) ve polikromatik ışık kullanımına dayanan bir yöntemdir. Aktinik keratoz ve melanom dışı deri kanserlerinde daha sık kullanılmaktadır. Psoriasis tedavisinde denenmiş ve iyi sonuçlar alınmıştır (114).

e. Metotreksat:

Psoriasisin sistemik tedavisinde 45 yılı aşkın bir süredir kullanılan ve hastalığın kronik plak, lokalize ve generalize püstüler, eritrodermik ve artropatik formlarının tümünde etkili olan bir ajandır. Yapı olarak folik asite benzeyen, kompetitif olarak dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eden, hücre siklusunda sentez fazına spesifik bir antimetabolit ajandır (115,116). Artmış keratinosit proliferasyonunu inhibe etmesinin yanı sıra antiinflamatuvar ve immünmoduluar etki gösterir. Antiinflamatuvar etkisini polimorfonükleer hücrelerin kemotaksisini azaltarak, C5a etkili kutanöz inflamasyonu inhibe ederek, lökotrien B4 ile etkinleşmiş kemotaksisi azaltarak gösterir (117). İmmünmoduluar etkisi IL-1 üretimini engellemesi, epidermiste Langerhans hücre sayısını azaltması ve antijen sunan hücrelere etkisiyle oluşmaktadır (115,116,118). Ayrıca psoriatik artritte de oldukça etkili olduğundan hastalığın artropatik formunda tek ajanla hem deri hem eklem bulgularının düzelmesini sağlar (119). Metotreksat başlangıçta 5-15 mg/hafta dozda kullanılır. İyi tolere edilirse her 2 haftada bir 2.5 mg artırılarak maksimum 30 mg/hafta'ya kadar çıkılabilir. Genel olarak remisyon için

gerekli haftalık doz 15–20 mg/haftadır. Yanıtın yeterli olmadığı durumlarda parenteral formu kullanılmalıdır (120). Metotreksat ciddi toksisiteleri olabilen bir ajandır. En önemli ve kullanımını kısıtlayan yan etkisi hepatotoksisitedir. Bunun dışında kemik iliği supresyonu, bulantı, halsizlik, alopesi, pulmoner fibrozis görülebilmektedir. Ancak dermatolojik dozlarda bunlar arasından gastrointestinal yan etkiler dışındakilere rastlama olasılığı çok düşüktür. Hepatotoksite dışındaki etkiler genellikle tedavinin ilk dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Başlangıçta tüm hastalarda tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, Hepatit B ve C belirteçleri, üre, kreatinin, akciğer grafisi, PPD istenmelidir. Bu tetkikler normal ise tedaviye başlanabilir. Tedaviye folik asit eklenmesinin gastrointestinal, hematolojik ve karaciğer yan etkilerini azalttığı gösterilmiştir (121). Bunun için optimal doz bilinmemekle birlikte haftada 1–3 kez 1 mg dozda verilmesi yeterlidir. Burada dikkat edilmesi gereken konu metotreksat ve folik asitin aynı günde verilmemesidir. Kişide karaciğer hastalığı açısından risk varsa (alkolizm, diabet, obezite gibi) tedaviye başlandıktan sonraki ilk 4 ay içinde ve tüm hastalarda ilk 1.5 gr birikimsel dozun ardından ve sonrasında her 1–1.5 gr doz sonrasında biyopsi tekrarı önerilmektedir (122). Ancak karaciğer biyopsisi invaziv ve %2 morbiditesi olan bir işlemdir. Bu yüzden biyopsi gereksinimini ortadan kaldıracak invaziv olmayan tetkik arayışları sürmektedir. Bu anlamda son yıllarda en çok araştırılan yöntem prokollagen III propeptittir. Başlangıçta karaciğer patolojisi olmayan hastalarda prokollagen III propeptit düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi halinde karaciğer biyopsisi gereksiniminin ortadan kalkacağını destekleyen veriler nedeniyle bazı Avrupa Ülkelerinde biyopsi endikasyonu çok azaltılmıştır. Bu tetkik psoriatik artriti olan hastalarda, duyarlı olmadığı için kullanılamaz (123).

f. Retinoidler:

Sistemik retinoidler birkaç dermatolojik durumun tedavisinde kullanılmaktadır. İzotretinoin (13-cis-retinoik asit) kistik akne de oldukça etkilidir. Bexaroten kutanöz T-hücre lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır (124). Günümüzde, etretinat derivesi olan asitretin ciddi psoriasis hastalarında kullanılır. Sentetik, retinol reseptör selektif inhibitörü olan tazarotenin topikal formülü psoriasis tedavisinde kullanılır (125).

Etretinat, ana aktif metaboliti olan asitretinin etilester formudur. Etretinat, asitretine göre 50 kez daha lipofiliktir. Bu yüzden, asitretinin yarı ömrü 2 gün iken, etretinatın yarı ömrü 120 gündür. Bu elverişsiz farmokokinetiğinden ötürü etretinat artık

kullanılmamaktadır. Bazı çalışmalarda etanol varlığında asitretinin etretinata tekrar esterifiye olduğu gösterilmiştir (126).

İki sınıf nükleer retinoid reseptörü mevcuttur: Retinoik asit reseptörleri ve retinoid X reseptörleri. Bu reseptörler α , β , γ şeklindedir. Nükleer reseptörlerin hücre-spesifik ekspresyonu bazal keratinositlerin farklılaşması ve diğer epidermal hücre tabakalarının oluşumunda önemlidir. Asitretin, retinoik asit reseptörlerinin tüm alt tiplerini aktive edebilirken, tazaroten seçici olarak α ve β reseptörlerine bağlanır, düşük afiniteyle retinoid X reseptörlerine bağlanır (127). Asitretin, psoriaziste epidermal keratinositleri direkt olarak etkiler, etkili bir şekilde hiperproliferasyonlarını ve farklılaşma kaybını normalleştirir. Retinoidler ayrıca anjiyogeneze etki edebilir. VEGF anjiyogenezi destekler ve artmış seviyeleri psoriatik plaklarda bulunur. Retinoidler, VEGF'nin etkisini inhibe eder, bunu da nükleer retinoid reseptörleri ile değil, aktivatör protein 1 transkripsiyon faktör aracılığıyla yapar (128). Retinoidlerin T-hücre cevabını düzenledikleri, kemotaktik cevabı ve polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etkiye neden oldukları gösterilmiştir (129).

Asitretin, generalize püstüler psoriaziste birinci seçenek sistemik tedavidir. Çoğunlukla 25 ve 50 mg/gün başlangıç dozunda monoterapi olarak kullanılır. Klinik cevap genellikle iki hafta içinde oluşur, dozu 10–25 mg/gün'e azaltmak idame tedavisi için yeterlidir. Benzer doz rejimleri, exfoliatif eritrodermik psoriazis tedavisinde etkilidir. Randomize plasebo kontrollü çalışmalar kronik plak psoriazis tedavisinde asitretinin tek başına etkili olabileceğini göstermiştir (130).

Retinoidlerin Yan Etkileri: Sistemik retinoidler, güçlü teratojen ilaçlardır. Fetal anormallikler kardiyovasküler malformasyonlar, fasiyal dismorfî, meningomiyelosel, meningoensefalosel, kemik malformasyonları, yüksek damak şeklinde görülebilir. Serum kolesterol ve trigiliserit yükseklîği görülebilir. Retinoid tedavisi boyunca karaciğer fonksiyonları monitorize edilmelidir. Tedavi alan hastaların %1.5'inde toksik hepatit görüldüğü rapor edilmiştir (131). Uzamış retinoid tedavisi sırasında diffüz idiyopatik iskelet hiperostozise benzer ön spinal ligamend kalsifikasyonu ve osteofit oluşumu gibi iskelet anormallikleri görülebilmektedir. Her ne kadar bu iskelet değışiklikleri çoğunlukla ağrısız olsa da uzun dönem tedavi planlanıyor ise periyodik spinal radyografik değerlendirmeler yapılmalıdır. Hastaların %25'inde eklem ve kas ağrıları görülebilmektedir. En sık görülen yan etkileri, doz bağımlı olan keilitis ve

mukozalarda kurumadır. Paronişi, avuç içi ve ayak tabanı derisinde inceltme sık görülen yan etkilerdendir. Alopesi, nispeten sık görülen yan etkilerdendir. Asitretin tedavisi sırasında psödötümör serebri benzeri semptomlara rastlanabilir. Retinoidlerin tetrasiklinlerle birlikte kullanıldığında bu yan etki riski artmaktadır. Asitretin kullanımıyla bağlantısı tam olarak açıklanamamakla birlikte depresyon ve intihar girişiminde artış olduğuna dair bulgular mevcuttur (132).

g. Siklosporin:

Siklosporin bir toprak mantarı olan *Tolypocladium inflatum*'dan türetilen kısa bir peptiddir. İmmünsupressif etkileri ilk defa 1970'li yılların başında tanımlanmış ve hızlı bir şekilde transplant rejeksiyonunu önlediği şeklinde tanıtılmıştır. 1970'li yılların sonunda psoriasis tedavisindeki faydalı etkilerinin ortaya çıkıp bunların yayınlanmasıyla dünya genelinde birçok ülkede şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılır hale gelmiştir (133). Psoriazisin tüm klinik tiplerinde ve tırnak psoriazisinde etkilidir.

Siklosporin; intrasellüler bir enzim olan kalsinörin fosfataza bağlanarak etkisini inhibe eden, sitoplazmik bir immünofilin olan siklofiline bağlanana kadar inaktif olduğu için bir ön ilaçtır. Siklosporin en belirgin olarak IL-2 olmak üzere bazı sitokin genlerinin transkripsiyonunu regüle eden, T hücrelerindeki transkripsiyon faktörünü (aktive T hücrelerinin nükleer faktörü) azaltır (134, 135). IL-2 psoriazisi de içeren çok sayıda immünolojik süreçte T hücreleri için major aktivasyon faktörü olarak görev alır. IL-2 üretiminin inhibisyonu; yardımcı T hücrelerinin, düzenleyici T hücrelerinin, doğal öldürücü hücrelerin ve monositlerin aktivasyonunu bloke eder. Siklosporin ayrıca mast hücrelerinden histamin salınımını engeller ve çeşitli adhezyon moleküllerini düzenler, ek olarak T hücre stimülasyonunda ana rol oynayan Langerhans hücreleri ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerin etkisini inhibe eder. Psoriatik lezyonlardaki dermal kapiller endotelyum üzerinde bulunan sellüler adhezyon moleküllerinin azalmış ekspresyonu T hücreleri ve nötrofiller tarafından gerçekleşen hücre sel infiltrasyonu azaltır (136). Şu ana kadar siklosporinin keratinositler üzerinde direkt antiproliferatif etkisini gösteren bir kanıt mevcut değildir (137).

Siklosporin psoriazide 4 şekilde kullanılabilir: İntermittant kısa dönem tedavi, devamlı uzun dönem tedavi, kriz müdahalesi, kombinasyon-ardışık-rotasyonel tedavi. Birçok hasta intermittant kısa dönem (≤ 12) tedaviyle etkin bir şekilde tedavi edilmektedir (138).

Genel olarak, siklosporin, psoriasis tedavisinde güçlü etkili bir tedavidir. Kronik plak, palmoplantar püstülozis ve püstüler psoriasis tedavisinde etkili biçimde kullanılabilirler (139). Günümüzde siklosporin çoğunlukla kısa dönem aralıklı tedavilerde kullanılmaktadır. Böylece kümülatif doz-kaynaklı organ toksisitesi sınırlandırılmaktadır. Siklosporine bağımlı olan fakat düşük dozları tolere edebilen hastalarda, düşük dozda metotreksat kombinasyonun, özellikle eşzamanlı psoriatik artrit hastalarında, etkili olduğu ile ilgili bulgular bulunmaktadır (140). Mikofenolat mofetil de ayrıca uzun süreli tedavilerde, “siklosporin-ayırıcı” ajan olarak kullanılabilir (141). T-hücre hedefli biyolojik tedaviler alefacept ve efalizumab, kısa süreli siklosporin tedavisiyle temizlendikten sonra psoriasis tedavisi için kullanıldığında, etkinlikleri artmıştır (142).

Siklosporinin Yan Etkileri: Yan etkiler arasında en önemlileri; nefrotoksisite, hipertansiyon ve malignensi riskidir. Diğer yan etkiler arasında serum kolesterol ve trigliseridlerinde yükselme, kan şekerinde yükselme, hipertrikoz, dişeti hiperplazisi, tremor ve yorgunluk, diyare ve mide bulantısı gibi gastrointestinal semptomlar, baş ağrısı ve parestezi gibi periferik veya santral sinir sistemi bulguları görülebilir. Yapılan çalışmalarda uzun süreli kullanım sonrasında renal interstisyel fibrozis, tübüler atrofi, arteriolar hyalinöz gibi anormallikler bildirilmiştir (138).

Siklosporin tedavisi sırasında artan kreatinin seviyesi normal laboratuvar aralıklarında kalsa bile, serum kreatininde bazal değerden %30'dan fazla artış gözlenirse, siklosporin dozunda (%25–50) azaltma önerilir (143). Hipertansiyon taraması için kan basıncı tedaviden önce en az 2 ayrı zamanda değerlendirilmelidir. Kan basıncı 139 mm Hg sistolik ve/veya 89 mm Hg diastolik değerleri aşarsa siklosporin dozunun %50 oranında azaltılması ve/veya uygun bir antihipertansif ajan kullanarak, kontrol altına alınması önerilir (142).

Mihatsch ve arkadaşlarının (144) yaptığı çalışma siklosporine bağlı nefropati riskinin doza ve tedavi süresine bağlı olduğunu göstermiştir. Siklosporin dozu 5 mg/kg/gün dozunu aştığında ve uzun dönem kullanıldığında risk artmaktadır. Siklosporin dozunun 5 mg/kg/gün dozunu aşmaması, tedavi öncesinde bazal kreatinin seviyesinin tespiti ve doğrulanması, ilk 3 ayda serum kreatinin seviyesinin 2 haftada bir, sonrasında ayda bir ölçümü, kan basıncının düzenli ölçümü, tedavi süresinin

minimumda tutulması siklosporin tedavisi sırasında azalmış böbrek fonksiyonunu tespit edebilmek için yapılması önerilen uygulamalardır.

Siklosporin hepatik sitokrom P450 enzimleri ile metabolize edilmektedir. Bu nedenle siklosporin ile etkileşime giren birçok potansiyel ilaç bulunmaktadır. Bazı ilaçlar (kalsiyum antagonistleri, makrolidler, ketokonazol, itrakonazol, oral kontraseptifler gibi) sitokrom P450 inhibisyonu yaparak siklosporin plazma düzeyinde artışa neden olurken, bazıları da (antiepileptikler, rifampisin, siprofloksasin, H2 antagonistleri gibi) sitokrom P450'yi indükleyerek ilacın plazma düzeyini azaltırlar (145).

Uzun süreli siklosporin tedavisi gören psoriasis hastalarında, artmış deri ve lenfoid doku malignensi riski mevcuttur. Malignensi riski ilaç dozuyla, kullanılan ajanların sayılarıyla ve tedavi süresiyle yakından ilişkilidir. Paul ve arkadaşlarının (146) yaptığı 1252 hastayı içeren ortalama tedavi süresinin 1.9 yıl olduğu, 5 yıllık çalışmada malignensi insidansının genel populasyona oranla yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu da temelde non-melanom deri kanserlerinin özellikle de skuamöz hücreli kanser artmış sıklığına bağlıdır.

h. İkinci Seçenek Sistemik Ajanlar:

Psoriasis ve psoriatik artritte daha az sıklıkta kullanılan sistemik ajanlar; hidrokisikarbamid, mikofenolat mofetil, 6-thioguanin, sulfosalazin, fumarik asit esterleri, azotiopürin, leflunamiddir. Bu ilaçların faydasını kanıtlayan çok az randomize kontrollü klinik çalışma mevcuttur (147).

i. Biyolojikler:

Son yıllarda, psoriasis tedavisinde geleneksel ajanlardan farklı olarak çok daha özgün, T hücreleri ve inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu inhibe eden, patojenik T hücrelerinin azalmasını sağlayan, immün yanıtı baskılayıcı yöne kaydıran ajanlar olan biyolojikler kullanılmaya başlanmıştır. Tüm biyolojik ajanların özgül hedefleri vardır, bu nedenle geleneksel ajanlardan farklı olarak organ toksisiteyi yok veya çok azdır (63). Psoriasis için 3 tip biyolojik geliştirilmiştir (64):

1. Rekombinan insan sitokinleri
2. Füzyon proteinleri
3. Kimerik veya humanize olabilen monoklonal antikolarlar

T hücre üzerinden etkiyen ajanlar:

Alefacept: CD2 ile LFA-3 (human lymphocyte function-associated antigen) arasındaki etkileşimi önlemek amacıyla tasarlanmış LFA-3-IgG1 füzyon (rekombinan) proteinidir. LFA-3-CD2 sinyali T hücre aktivasyonunda önemli rol oynar. Alefaceptin LFA-3 parçası T hücreleri üzerindeki CD2 reseptörüne bağlanarak LFA-3 ve CD2 etkileşimi önleyerek T hücre aktivasyonuna müdahale eder, apoptozise neden olur ve inflamatuvar olayı modifiye eder (64). 15 mg intramuskuler haftada bir şekilde 12 hafta boyunca uygulanır, izleyen en az 12 hafta boyunca dinlenme periyodudur. Klinik iyileşme diğer biyolojiklere oranla daha yavaştır (148). Hastaların 1/3-1/2'sinde alefacepte cevap olamamaktadır bunun nedeni henüz bilinmemektedir. Tekrarlayan uygulamalarda alefacepte yanıt güçlenmekte ve dayanıklı olmaktadır (64). Organlara yönelik toksik etkileri bulunmamaktadır (149).

Efalizumab: Plak tip psoriasis tedavisi için geliştirilmiş humanize monoklonal antikordur. CD11a'ya, LFA-1'in α alt ünitesine karşı yönlendirilmiştir, böylece LFA-1'in intersellüler adhezyon molekülü 1 ile etkileşimini bloke eder. Bu blokaj, T hücre aktivasyonunu, kutanöz T hücre trafiğini ve keratinositlere T hücre adhezyonunu inhibe eder (64). Haftalık subkutan enjeksiyon şeklinde 0.7 mg/kg ilk dozuyla başlanıp, 1 mg/kg doz ile devam edilir. Maksimum cevap (%47 PASI 75), çoğunlukla tedavinin 24. haftasında elde edilir (89). En sık görülen kısa dönem yan etkisi ilk 2 haftada ortaya çıkan grip benzeri sendromdur. Nadiren trombositopeni ve hemolitik anemiye yol açabilmektedir (147). Uzun dönem kullanılmasının güvenli ve tolere edilebilir olduğu çalışmalarda kanıtlanmıştır (64).

TNF- α inhibitörleri:

Etanercept: TNF'nin fonksiyonunu engelleyen, çözünür bir TNF reseptörü gibi davranan, p75 TNF- α reseptörü ve IgG1'in Fc parçasını içeren rekombinan füzyon proteinidir. İki serbest TNF- α molekülünü bağlayabilir, epidermal kalınlaşmayı ve psoriatik derideki dendritik hücreleri azaltır (150). Etanerceptin ayrıca psoriasis hastalarında halsizliği ve depresyon semptomlarını azalttığı gösterilmiştir (151). Psoriasis tedavisinde, haftada iki kez 50mg, subkutan yolla uygulanır. İlk 3 ayın sonunda haftada iki kez 25 mg'a düşülmesi önerilmektedir. Tedavi kesildikten sonra uzun süreli remisyon sıklıkla elde edilemez. Bu nedenle yanıt elde edildikten sonra doz aralıkları açılarak tedavi sürdürülebilir. Bir başka uygulama tarzı ise 12-24 hafta

arasında kullanmak ve sonra bırakmaktır. Nüks oluştuğunda tedaviye yeniden başlanabilir. Bu şekilde tekrarlayan kullanımında etkinin azalmadığı gösterilmiştir. (152).

Tedavi öncesinde enfeksiyon odağı varsa öncelikle tedavi edilmeli ve mümkünse pnömokok aşısı yaptırılmalıdır. Bu önlem pnömoni riskini anlamlı biçimde azaltmaktadır (153). Tüberküloz açısından akciğer grafisi ve PPD yapılmalıdır. Ülkemizde erişkin nüfusun %30-50'sinde latent tüberküloz vardır. Biyolojik ajanların kullanımına bağlı tüberkülozun önlenilmesi amacıyla, romatoloji ve göğüs hastalıkları uzmanları toplanmış ve bir kılavuz hazırlamışlardır (154). Bu kılavuza uyulması ile biyolojiklere bağlı tüberküloz olguları çok belirgin biçimde azalmıştır. Bu kılavuza göre tüberküloz öyküsü yoksa akciğer grafisi normal ve PPD<5mm ise biyolojik başlanabilir. Aktif tüberküloz yok, akciğer grafisi normal ve PPD>5mm ise izoniazid başlanmalı ve dört hafta sonra biyolojik ajan verilmelidir. Aktif tüberküloz saptanırsa tüberküloz tedavi edilmeli ve çok önemli bir zorunluluk yoksa biyolojik ajan verilmemelidir (154).

İnfliximab: İnfliximab, spesifik olarak TNF- α 'yı bağlayan ve TNF- α 'nın etkisini nötralize eden, mürin değişken bölgeler ve insan IgG1 sabit bölgeye sahip monoklonal, kimerik antikordur (150). Ayrıca aktive T hücrelerinin apoptosisini arttırdığı gösterilmiştir (155). Etanersept ile karşılaştırıldığında, infliximabın çok daha stabil kompleks oluşturduğu gösterilmiştir ki bu infliksimabın hızlı klinik cevabını açıklayabilmektedir (156). İnfliximabın TNF- α 'yı supresyon etkisi ayrıca keratinositleri ve endotelial hücreleri de etkiler. Bir çalışmada keratinosit farklılaşmasının göstergesi olan ve psoriatik lezyonda hiperplastik epidermiste saptanan K16 ekspresyonunu normal düzeylere getirdiği gösterilmiştir. Psoriazisin sistemik tedavisinde en etkili ve en hızlı etki gösteren ajandır. 5 mg/kg dozda yavaş infüzyon tarzında kullanılır (157). İlk infüzyonundan sonra 2. 6. haftalarda ve daha sonra her iki ayda bir tedavi uygulanır. Bu kullanımla olguların %82-88'inde 10. haftada PASI-75 yanıtı elde edilmektedir (158). Yanıtın ortaya çıkışı çok süratlidir ve 2. haftada olguların 1/3'ünde en az %50 iyileşme olmaktadır. Altı aylık izlemde iyileşenlerin %55'inde iyiliğin korunduğu görülmüştür. Ancak tedavi bırakılınca oluşan nükslerde tedaviye tekrar başlandığında başarı azalmaktadır. Bu nedenle remisyon sonrasında 3 mg/kg'lık dozlarla idame daha akılcı bir yöntemdir (152).

Adalimumab: TNF- α 'ya yüksek afinitesi olan, humanize monoklonal IgG1 antikorudur (150). İnfliximab gibi komplemanı fikse etme yeteneği ile in vitro olarak TNF'nin p55 ve p75 alt birimlerini bağlayarak TNF ekspresyon eden hücreleri yok eder (159). Ek olarak adalimumab epidermal Langerhans hücrelerinin psoriatik plaklarda sayısını artırır. Bu bulgular, sadece Langerhans hücrelerinin antiinflamatuvar role sahip olabileceğini değil, aynı zamanda TNF- α inhibisyonunun da Langerhans hücrelerinin epidermise göçünü yeniden yapılandırabildiğini gösterir (160). Psoriasisde adalimumab 40 mg 2 haftada bir 3–5 dakikada subkutan olarak enjekte edilir (161). Yan etkileri; enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, pozitif antinükleer antikor (ANA) ve hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Parestezi, düşük ayak ve optik nöriti içeren demiyelinizan olaylar adalimumab (162) ve diğer TNF- α inhibitörleri ile ilişkilendirilmiş nörolojik semptomlar görülebilir. Adalimumab ile ilişkilendirilmiş artmış T lenfoma riski olan yayınlara rağmen, FDA adalimumabı da içeren TNF- α inhibitörlerinin lenfoma gelişimini artırmadığını saptamıştır (163).

Henüz psoriasis tedavisinde onay almamış çalışma aşamasında olan başka biyolojik ajanlar da vardır. Bunlar: Anti-CD4 antikor (Orthoclone), IDEC-114, MEDI-507 (Siplizumab), Tenovil, Oprelvekin, Daclizumab, Basiliximab, CTLA4Ig/Abatacept ve Denileukin diftitox olarak sıralanabilir (164).

2.1.10.3 Kombinasyon ve rotasyonel tedaviler:

Monoterapi etkisiz olduğunda veya toksisiteye yol açtığında birkaç ajan kombine olarak kullanılabilir. Kombine tedaviyle daha hızlı cevap alınıp yan etkiler azaltılabilir. Topikal kortikosteroidlerin PUVA ile kombinasyonu iyileşme ve remisyon süresini kısaltmaktadır (93).

Retinoidlerin UVB veya PUVA ile kombinasyonu oldukça etkilidir. Retinoidler, siklosporin dâhil olmak üzere diğer psoriasis tedavileri ile kombine kullanılabilirler (87). Metotreksat ve fototerapi kombinasyonu skuamöz hücreli karsinom riskini arttırdığı için rutinde tercih edilmez. Siklosporin ve fototerapi kombinasyonu kanser riskini artırması nedeniyle kontraendikedir (93).

Diğer bir tedavi modeli olan dönüşümlü tedavi ile toksik etkiler azaltılabilir. Yaygın psoriasisli ve metotreksata dirençli olgularda, siklosporin ve asitretinin ardışık olarak kullanımı etkin bir tedavi seçeneğidir (84). Yeni biyolojik tedavi ajanları da hem dönüşümlü hem de kombinasyon tedavilerinde kullanılabilirler (93).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya; Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, klinik olarak kronik orta ve şiddetli plak tip psoriasis tanısı konulan toplam 55 hasta alındı. Çalışma 46 hasta ile sonlandırıldı. Çalışma tek merkezli ve prospektif olarak yürütüldü.

3.1 Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri:

- 18 yaşından büyük olması.
- Siklosporin ve asitretin tedavisi alma kriterlerini taşıması:
 1. Daha önce siklosporin veya asitretin tedavisi almamış olması.
 2. Siklosporin ve asitretin tedavisine engel teşkil edebilecek klinik ve laboratuvar bulguları olmaması.
 3. Topikal tedaviye dirençli olması.
 4. Fototerapiye dirençli olması veya fototerapiye engel teşkil edebilecek hastaya ait bir durum olması.
 5. PASI skorunun 10 ve üzeri olarak hesaplanan orta ve şiddetli plak tip psoriasis hastası olması.
 6. Özellikle asitretin tedavisi planlanan hastalarda olmak üzere 18 yaş üstü doğurganlık çağında olan bayan hastalarda hamilelik şüphesinin olmaması, asitretin tedavisi verilecek doğurganlık çağındaki bayan hastaların tedaviyi alırken ve tedavi sonlandırıldıktan sonraki 2 yıl süresince hamilelik planlamıyor olması.
- Klinik olarak aktif ancak stabil plak psoriazisi olması.
- Hastanın bilgilendirme formunu okuyup çalışmaya katılmayı kabul etmesi ve “Hasta Onam Formu”nu imzalaması.

3.2 Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri:

- Palmoplantar psoriasis, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis klinik alt tiplerine sahip olması.

- Son 12 hafta içerisinde sistemik psoriasis tedavisi veya PUVA fotokemoterapisi almış olması.
- Son iki hafta içerisinde topikal kortikosteroid, vitamin A veya D analogları, ditranol veya UVB tedavisi almış olması.
- Çalışma sırasında tedavi altındayken psoriasis lezyonlarında artış olması.
- Tanı konulmuş başka bir sistemik hastalığı olması.

3.3. Hastalar ve Tedavi Şekli

Çalışma prospektif olarak; 8 haftalık takip süresi olan bir klinik çalışma şeklinde yürütüldü. Çalışmadan bağımsız olarak klinikte sistemik ve dermatolojik muayeneleri yapıp siklosporin ve asitretin tedavileri planlanan 55 psoriasisli hasta araştırmacı tarafından randomize olarak çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 4'ünün tedavisi gelişen yan etkilerden dolayı sonlandırıldı. Hastalardan 5 tanesi kontrollerine gelmediği için tedaviden çıkarıldı. Çıkarılan beş hastanın 3'ü siklosporin grubunda, 2'si asitretin grubunda idi. Çalışmaya 18 yaş ve üzerindeki 46 adet başka sistemik hastalığı olmayan erişkin hasta ile devam edildi. Çalışmada hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (n=25) asitretin, ikinci gruba (n=21) siklosporin tedavileri verildi. Tedavi öncesinde her hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalığının süresi, ailede psoriasis öyküsü varlığı sorgulanarak önceden hazırlanmış formlara kaydedildi. Hastalar bilgilendirildi ve Hasta Onam Formu imzalatıldı.

Hastalara 8 hafta süreyle siklosporin (3 mg/kg/gün) ve asitretin (0.5 mg/kg/gün) tedavileri verildi. Hastalık aktivitesini belirlemek amacıyla hastaların PASI skorları tedavi öncesi ve 8 haftalık takip süresi sonrasında aynı araştırmacı tarafından hesaplandı. Hastalardan tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere serum IL-2 ve TNF- α düzeylerini belirlemek amacıyla iki kere kan alındı. PASI skorlaması için vücut; baş, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremiteler olmak üzere 4 ana bölgeye ayrıldı. Dört bölgenin her biri için ayrı ayrı olmak üzere, psoriazisten etkilenen alan yüzdesi "el" metoduyla belirlendi: Bir avuç içinin baş bölgesinde yaklaşık %10'a, üst ekstremitelerde yaklaşık %5'e, gövdede %3.3'e, alt ekstremitelerde ise yaklaşık %2.5'e tekabül ettiği kabul edildi. Her bölge için eritem, indürasyon ve deskuamasyon 0-4 arasında bir aralıkta değerlendirildi. Eritem için 0: yok, 1: açık kırmızı, 2: kırmızı, 3: koyu kırmızı, 4: çok koyu kırmızı; indürasyon için 0: yok, 1: hafif ancak belirli elevasyon, düzensiz

sınırlı olabilir, 2: orta derecede elevasyon, 3: belirgin elevasyon, keskin sınırlı, 4: çok belirgin elevasyon, keskin sınırlı; deskuamasyon için 0: yok, 1: lezyonun bir kısmını kaplayan hafif skuamlar, 2: lezyonun büyük bir kısmını kaplayan hafiften kabaya skuamlar, 3: lezyonun büyük bir kısmını kaplayan kaba kalın skuamlar, 4: lezyonun tamamını kaplayan çok kalın, çok kaba skuamlar olarak değerlendirme ve hesaplamalar yapıldı (165–168). PASI skoru “PASI skormetre” ile hesaplandı (Resim 1).



Resim 1: PASI skormetre

3.4. Etik kurulu izni:

“Orta ve şiddetli plak tip psoriazisli hastalarda asitretin ile siklosporin kısa dönem tedavilerinin IL-2 ve TNF- α düzeylerine etkileri” başlıklı bu tez çalışması Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu’nun 09–2008/166 karar numaralı etik kurulu izni ile yapılmıştır.

3.5. Yöntemler:

Çalışmada Gaziantep Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniğine başvuran kronik orta ve şiddetli plak psoriazis hastalarından alınan kan örneklerinin, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında serumları ayrıldı.

Çalışma gününe kadar örnekler -70°C 'de korundu. Daha sonra serum örneklerinde IL-2 ve TNF- α düzeyleri incelendi. TNF- α ölçümü üretici talimatlarına uyularak solid faz ELISA yöntemine dayalı sandviç prensibi ile (Immuno-Biological Laboratories Minneapolis, Minnesota USA), IL-2 ise sensitize kuyucuklarda bulunan monoklonal antikör yöntemi ile İmmünoenzimometrik Assay Kitleri kullanılarak ölçüldü (Immunotech International, Marseille, France).

3.6. İstatistiksel Analizler:

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) v15.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrasında PASI değerlerindeki değişim, IL-2, TNF- α serum düzeylerinde gözlenen değişim her bir tedavi grubu için ve grubun tamamında kontrol edildi. Parametrik test varsayımlarını sağlamayan gruplar arasında, tedavi öncesi ve sonrasındaki değişim açısından fark olup olmadığı Kruskal Wallis varyans analizi ile karşılaştırıldı. Parametrik test varsayımlarını sağlamayan bağımsız iki grup arasındaki farkın karşılaştırılmasında nonparametrik bir test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyonların değerlendirilmesinde Spearman Rank korelasyon testi kullanıldı. Anlamlı p değerleri 0.05'in altı olarak kabul edildi. Hastaların 8 haftalık tedavi öncesi PASI, TNF- α ve IL-2 değerleri sırasıyla, PASI (TÖ), TNF- α (TÖ) ve IL-2 (TÖ); tedavi sonrası PASI, TNF- α ve IL-2 değerleri ise sırasıyla, PASI (TS), TNF- α (TS) ve IL-2 (TS) olarak tanımlandı.

3.7. Yan Etkiler ve Bulgular:

Tedavi gruplarında literatür bilgilerinde belirtilenlere benzer yan etkilerle karşılaşıldı.

Siklosporin tedavisi verilen gruptaki hastalarımızdan ikisinin kontrollerinde kan şekeri yüksekliği saptandı ve takip eden kontrollerinde değerleri normale döndü. Üç hastamızda 1. ayda gelişen halsizlik takip eden süre içinde geriledi. Bayan hastalarımızın ikisinde hipertrikoz gelişirken, 1 hastamızda gastrointestinal yan etkiler ortaya çıktı. Hastalardan ikisinin tedavileri yan etki dolayısıyla sonlandırmak zorunda kalındı. Bu hastalardan birisinde yükselen kreatinin seviyesinde doz azaltılmasına rağmen değişiklik olmaması üzerine, birinci ayın sonunda nefroloji bölümüne

danışılarak tedavisi sonlandırıldı. Bir hastada doz azaltılmasına rağmen devam eden hipertansiyon nedeniyle tedavisine son verildi.

Asitretin tedavisi verilen gruptaki iki hastada diyetle düzelen hiperlipidemi gelişti. İki hastada kaşlarda alopesi, üç hastada da aşırı kserosis gözlemlendi. Çalışma sırasında birinci haftadan itibaren lezyonlarında artış görülen bir hastanın tedavisi tedavisinin ikinci haftasında, toksik hepatit geçiren bir hastanın tedavisi de birinci ayın sonunda gastroenteroloji bölümüne danışılarak sonlandırıldı.

Çalışmayı sonlandıran toplam 46 (E=33, K=13) psoriazisli hastanın demografik verileri Tablo 1 ve Tablo 2’de verilmektedir. Siklosporin tedavisi alan grubun ortalama yaşı 37.80 ± 10.13 (20–63), asitretin tedavisi alan grubun ortalama yaşı 36.88 ± 14.68 (18–70) idi (Tablo 3). Ortalama hastalık süresi siklosporin tedavi grubunda 14.86 ± 10.35 yıl (2–40), asitretin tedavi grubunda 10.42 ± 6.10 (2–25) yıl idi (Tablo 3). Psoriazisli hastaların 25’i (%54.4) asitretin ve 21’i (%45.6) siklosporin tedavisi alan gruptaydı. Tedavi grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.659$, $p=0.555$, Ki-kare testi). Ortalama hastalık süresi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0.178$, Mann-Whitney U testi). Tedaviye alınan hastaların %41’inde pozitif aile hikâyesi mevcuttu. Asitretin ve siklosporin tedavi gruplarına ait tedavi öncesi ve sonrasına ait PASI, IL-2 ve TNF- α değerleri sırasıyla Tablo 4 ve Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 1. Asitretin tedavisi verilen hastaların demografik özellikleri

No	HASTA	YAŞ	CİNSİYET	HASTALIK SÜRESİ (YIL)	AİLE HİKÂYESİ
1	AN	34	E	12	-
2	HHK	59	E	10	-
3	MF	18	K	5	+
4	MK	47	E	10	-
5	ŞY	62	E	4	-
6	HO	57	E	14	+
7	AY	35	E	15	-
8	YEA	24	E	13	+
9	SA	23	K	2	-
10	AD	30	E	15	+
11	BK	29	E	2	-
12	OÖ	70	E	25	-
13	KA	23	E	5	-
14	LÇ	32	E	15	+
15	SA	23	K	5	-
16	HG	36	K	25	-
17	MÇ	41	E	11	-
18	HT	48	K	5	+
19	ZY	21	E	10	-
20	HA	35	K	10	+
21	OA	41	E	14	+
22	İT	27	E	7	+
23	HA	18	E	10	+
24	İB	55	E	6	-
25	ED	34	E	10	+

Tablo 2. Siklosporin tedavisi verilen hastaların demografik özellikleri

No	HASTA	YAŞ	CİNSİYET	HASTALIK SÜRESİ (YIL)	AİLE HİKAYESİ
1	OK	42	E	30	+
2	AS	34	K	3	+
3	BB	37	E	11	-
4	MG	32	E	20	+
5	KF	36	E	16	-
6	AT	47	K	20	-
7	NF	44	E	13	+
8	YS	36	E	10	+
9	ZK	30	K	2	-
10	ST	41	E	10	+
11	FH	24	K	4	-
12	CH	54	E	30	-
13	AY	47	E	7	-
14	CG	39	K	20	-
15	CT	40	E	20	-
16	İC	37	E	25	-
17	SK	37	K	8	-
18	FS	28	E	15	-
19	GV	20	E	2	+
20	MA	63	E	40	+
21	AC	28	K	6	-

Tablo 3. Gruplara göre hastaların bazı demografik özellikleri

Tedavi Grubu	n	Cinsiyet (K/E)	Yaş ortalaması (yıl) (O±SS)	Hastalık süresi (yıl) (O±SS)
Siklosporin	21	7/14	37.80±10.13	14.86±10.35
Asitretin	25	6/19	36.88±14.68	10.42±6.10

(K: Kadın, E: Erkek, O: Ortalama, SS: Standart sapma)

Tablo 4. Asitretin tedavisi öncesi ve sonrası PASI, TNF- α ve IL-2 değerleri

NO	HASTA	PASI (TÖ)	PASI (TS)	IL-2 (TÖ)	IL-2 (TS)	TNF- α (TÖ)	TNF- α (TS)
1	AN	17.2	5.1	21.6	4.42	38.4	9
2	HHK	17.7	7	19.2	4.59	38.4	8.3
3	MF	27.9	16.4	28.8	6.8	36	9.6
4	MK	14.3	9.5	20	5.44	42	9.3
5	ŞY	29.4	6	22.4	6.46	37.2	8.4
6	HO	15.3	7.2	27.2	4.42	40.8	9.9
7	AY	50.4	3.9	20	3.74	37.2	9.3
8	YEA	19.6	14.4	19.2	4.42	37.2	9
9	SA	15	6	22.4	3.91	25.2	9.9
10	AD	17.2	7.8	20	4.42	36	9.3
11	BK	15.4	2.1	34.4	4.93	36	10.2
12	OÖ	31.2	2.2	21.6	5.44	34.8	9
13	KA	20.4	2	23.2	4.08	33.6	10.3
14	LÇ	18.8	7.3	6.1	4.76	11.3	8.7
15	SA	16.7	8.4	25.6	5.1	21.6	8.7
16	HG	13.3	7.4	36.8	5.27	37.2	9.6
17	MÇ	18.1	10.1	24	6.29	26.4	7.5
18	HT	16.6	4.1	23.2	4.93	36	9.6
19	ZY	19	15	28.8	6.29	25.2	9
20	HA	13.4	7.8	18.4	5.27	33.6	8.4
21	OA	22.6	10.4	21.6	5.78	34.8	9.3
22	İT	18.4	7	22.4	6.63	30	9
23	HA	13.4	7.7	24	4.08	42	9
24	İB	22.8	0.6	20	12.3	34.8	8.4
25	ED	15	5.4	22.4	3.91	36	8.7

Tablo 5. Siklosporin tedavisi öncesi ve sonrası PASI, TNF- α ve IL-2 değerleri

NO	HASTA	PASI (TÖ)	PASI (TS)	IL-2 (TÖ)	IL-2 (TS)	TNF- α (TÖ)	TNF- α (TS)
1	OK	28.9	15	50.4	11.1	39.6	10.5
2	AS	31.5	9	20.8	4.08	36	8.7
3	BB	25.8	22.4	24.8	4.42	34.8	10.5
4	MG	16.5	2.9	37.2	4.76	37.6	10.2
5	KF	18.4	0.6	20	4.76	36	9
6	AT	22	10.4	24.8	4.59	37.2	10.2
7	NF	25.2	11	24.8	5.61	34.8	8.7
8	YS	21.6	1.3	20	16.2	38.4	10.2
9	ZK	31.2	6	23.2	4.76	36.2	9
10	ST	14	5	21.6	4.25	34.8	10.2
11	FH	19	5.5	19.2	4.25	39.6	9
12	CH	14.6	2.2	5.5	4.93	12.9	9.3
13	AY	18	3.4	26.4	6.8	37.2	9
14	CG	23.1	15.4	18.4	4.42	33.6	9.9
15	CT	14.5	1.6	5.6	4.25	16.7	9.6
16	İC	36.2	1.7	24.8	4.42	36	9.9
17	SK	18.2	1	24	6.29	42	10.2
18	FS	17.4	1.5	28.8	4.93	36	9
19	GV	31.1	16.8	20	4.93	50.4	8.4
20	MA	21.8	0.6	24.8	4.76	37.2	10.2
21	AC	14.7	1.8	23.2	4.59	38.4	9.3

Hastaların PASI (TÖ) ortancaları, siklosporin grubunda 37 iken, asitretin grubu için 17.7 idi. 8 hafta sonunda hastaların PASI (TS) ortancaları; siklosporin grubu için 13, asitretin grubu için 7.2 idi (Tablo 6). Her bir grubun kendi içerisinde PASI (TS) değerlerinin PASI (TÖ) değerine göre belirgin olarak azaldığı saptandı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (siklosporin için $p=1.06 \times 10^{-6}$, asitretin için $p=1.03 \times 10^{-8}$, Mann-Whitney U testi) (Tablo 6).

Tablo 6. Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası PASI ortancaları

Tedavi grubu (n=46)	Tedavi öncesi PASI ortancası	Tedavi sonrası PASI ortancası	p
Siklosporin (n=21)	37	13	$p<0.001$
Asitretin (n=25)	17.7	7.2	$p<0.001$

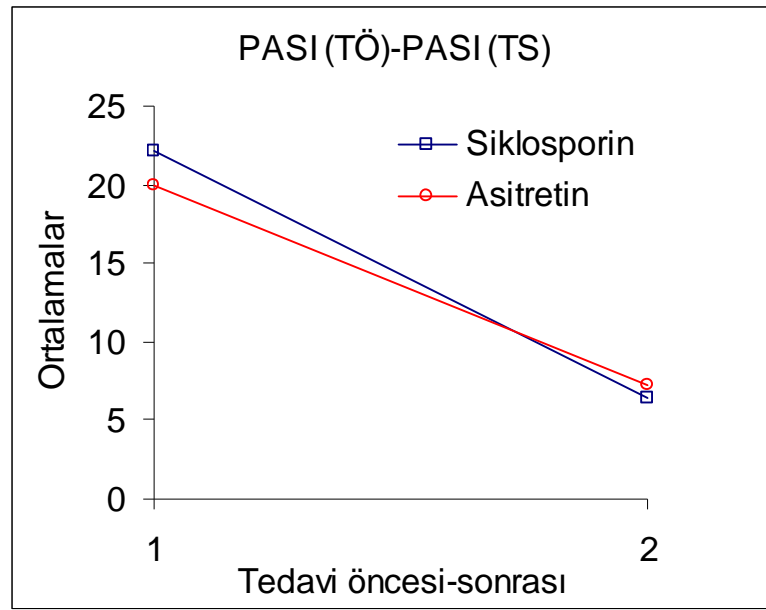
Her bir grup için tedavi öncesi ve sonrası PASI ortalamaları karşılaştırıldığında PASI (TÖ) değerinin 8 haftalık tedavi sonrasında siklosporin tedavisinde 22.08 ± 6.58 'den 6.43 ± 6.39 'e, asitretin tedavisinde 19.96 ± 7.97 'den 7.23 ± 3.96 'e düştüğü saptandı (Tablo 7, Şekil 1). Gruplar arasında PASI değerlerinin azalması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.182$; Kruskal Wallis varyans analizi). Asitretin tedavisi gören hastaların PASI değerlerinde ortalama %60 düşüş gözlenirken, siklosporin tedavisi gören hastalarda bu oran %64 olarak saptandı.

Sekizinci haftada, siklosporin tedavisi gören hastaların %67'si PASI 50 ve %33'ü PASI 75 değerlerine ulaşırken, asitretin tedavisi gören hastaların %68'i PASI 50 ve %28'i PASI 75 değerlerine ulaştı.

Tablo 7. Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası PASI ortalamaları

Tedavi grubu (n=46)	Tedavi öncesi PASI (O±SS)	Tedavi sonrası PASI (O±SS)
Siklosporin (n=21)	22.08±6.58	6.43±6.39
Asitretin (n=25)	19.96±7.97	7.23±3.96

O: Ortalama, SS: Standart sapma

**Şekil 1.** Tedavi gruplarına göre PASI ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrasına göre değişimi

Her tedavi grubundan bir hastaya ait tedavi öncesi ve sonrası görüntüleri Resim 2, 3, 4, 5' de görülmektedir.



Resim 2: Siklosporin tedavisi öncesi



Resim 3: Siklosporin tedavisi sonrası



Resim 4: Asitretin tedavisi öncesi



Resim 5: Asitretin tedavisi sonrası

Her bir grup için tedavi öncesi ve sonrası TNF- α değerleri karşılaştırıldığında TNF- α (TÖ) ortanca değerinin, siklosporin grubunda 36.6 pg/mL'den 8 haftalık tedavi sonrasında 9.75 pg/mL'ye ($p=1.30 \times 10^{-9}$, Mann-Whitney U testi) ve asitretin grubunda 36 pg/mL'den 9 pg/mL'ye düştüğü ($p=6.16 \times 10^{-8}$, Mann-Whitney U testi) saptandı. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 8). Asitretin tedavisi gören hastaların TNF- α değerlerinde ortalama %71 düşüş gözlenirken, siklosporin tedavisi gören hastalarda bu oran %67 olarak saptandı.

Tablo 8. Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası TNF- α ortancaları

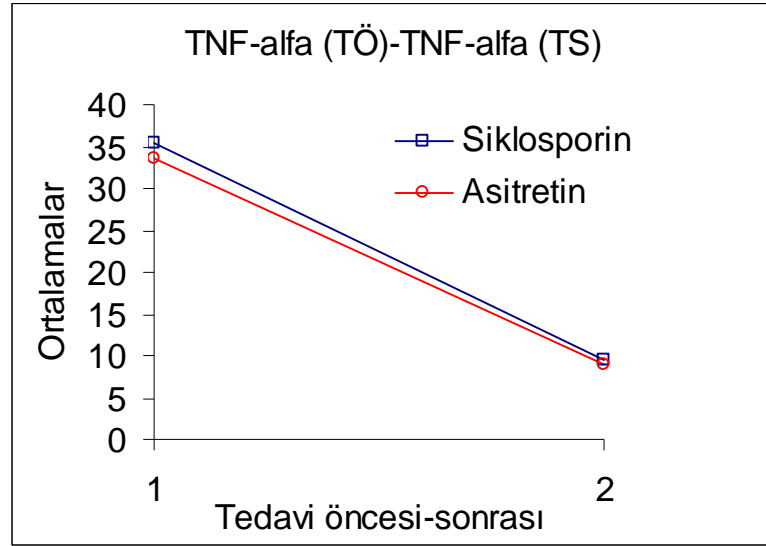
Tedavi grubu (n=46)	Tedavi öncesi TNF- α ortancası	Tedavi sonrası TNF- α ortancası	P
Siklosporin (n=21)	36.6	9.75	$p<0.001$
Asitretin (n=25)	36	9	$p<0.001$

Her bir grup için tedavi öncesi ve sonrası TNF- α ortalamaları karşılaştırıldığında ise TNF- α (TÖ) değerinin 8 haftalık tedavi sonrasında, siklosporin tedavisinde 35.46 ± 7.94 pg/mL'den 9.60 ± 0.67 pg/mL'ye ve asitretin tedavisinde 33.67 ± 6.99 pg/mL'den 9.10 ± 0.65 pg/mL'ye düştüğü saptandı (Tablo 9, Şekil 2). Tedavi grupları arasında TNF- α değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.564$, Kruskal Wallis varyans analizi)

Tablo 9. Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası TNF- α ortalamaları

Tedavi grubu (n=46)	Tedavi öncesi TNF- α (O \pm SS)	Tedavi sonrası TNF- α (O \pm SS)
Siklosporin (n=21)	35.46 ± 7.94	9.60 ± 0.67
Asitretin (n=25)	33.67 ± 6.99	9.10 ± 0.65

O: Ortalama, SS: Standart sapma



Şekil 2. Tedavi gruplarına göre TNF- α ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrasına göre değişimi

Her bir grup için tedavi öncesi ve sonrası IL-2 değerleri karşılaştırıldığında IL-2 (TÖ) ortanca değerinin 8 haftalık tedavi sonrasında, siklosporin tedavisinde 23.2 pg/mL'den 4.76 pg/mL'ye düştüğü ($p=1.24 \times 10^{-5}$, Mann-Whitney U testi) ve asitretin tedavisinde 22.4 pg/mL'den 4.93 pg/mL'ye düştüğü ($p=1.20 \times 10^{-7}$, Mann-Whitney U testi) saptandı. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 10). Asitretin tedavisi gören hastaların IL-2 değerlerinde ortalama %74 düşüş gözlenirken, siklosporin tedavisi gören hastalarda bu oran ortalama %71 olarak saptandı.

Tablo 10. Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası IL-2 ortancaları

Tedavi grubu (n=46)	Tedavi öncesi IL-2 ortancası	Tedavi sonrası IL-2 ortancası	p
Siklosporin (n=21)	23.2	4.76	$p < 0.001$
Asitretin (n=25)	22.4	4.93	$p < 0.001$

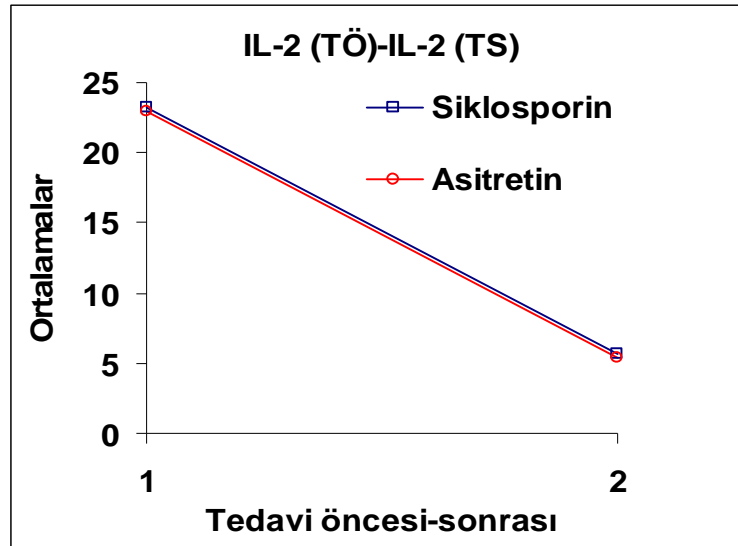
Her bir grup için tedavi öncesi ve sonrası IL-2 ortalama değerleri karşılaştırıldığında ise IL-2 (TÖ) değerinin 8 haftalık tedavi sonrasında, siklosporin tedavisinde 23.25 ± 9.20 pg/mL'den 5.67 ± 2.85 pg/mL'ye düştüğü ve asitretin tedavisinde

33.67±6.993 pg/mL'den 5.35±1.71 pg/mL'ye düştüğü saptandı (Tablo 11, Şekil 3). Tedavi grupları arasında IL-2 değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.683, Kruskal Wallis varyans analizi).

Tablo 11. Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası IL-2 ortalamaları

Tedavi grubu (n=46)	Tedavi öncesi IL-2 (O±SS)	Tedavi sonrası IL-2 (O±SS)
Siklosporin (n=21)	23.25±9.20	5.67±2.85
Asitretin (n=25)	22.93±5.75	5.35±1.71

O: Ortalama, SS: Standart sapma



Şekil 3. Tedavi gruplarına göre IL-2 ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrasına göre değişimi

Tedavi grupları arasında IL-2, TNF- α değişimleri ile PASI değişimleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, siklosporin tedavi grubunda IL-2 ve PASI değişimleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanamadı (p=0.179, Spearman Rank korelasyon testi), asitretin tedavi grubunda da IL-2 değişimi ile PASI değişimi arasında anlamlı bir korelasyon saptanamadı (p=0.933, Spearman Rank korelasyon testi). Her iki tedavi grubunda TNF- α ve PASI değişimleri incelendiğinde ise, siklosporin tedavi grubunda

anamlı bir korelasyon saptandı (siklosporin için $p=0.002$, asitretin için $p=0.981$, Spearman Rank korelasyon testi). Tedavi gruplarına göre TNF- α , IL-2 ve PASI değişimleri arasında yapılan Spearman Rank korelasyon testi sonucunda elde edilen Spearman Korelasyon (r) değerleri Tablo 12’de verilmektedir. Tablo 12’de gösterilen r değerlerine bakıldığında, siklosporin tedavi grubunda PASI ve TNF- α arasındaki korelasyonun anlamlı olduğu ($p=0.002$, $r=0.672$) saptanmıştır.

Tablo 12. Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası PASI, IL-2 ve TNF- α değişimleri arasındaki korelasyon (r) ve anlamlılık (p) tablosu

Tedavi Grubu	PASI-IL-2	PASI-TNF- α
Siklosporin (n=21)	$r=0.313$, $p=0.179$	$r=0.672^{**}$, $p=0.002$
Asitretin (n=25)	$r=0.018$, $p=0.933$	$r=0.005$, $p=0.981$

** Korelasyon $p=0.002$ derecesinde anlamlıdır.

4. TARTIŞMA

Psoriasis, sık rastlanan, patogenezi tam olarak aydınlatılamamış, genetik ve immunolojik zemini olan, multifaktöriyel bir hastalıktır. Hastalık hastanın yaşam kalitesini düşürmektedir. Günümüzde psoriasisde kullanılan pek çok tedaviler mevcut olup, bu tedavilerle tam kür sağlanamamaktadır. Tedavinin ana hedefi hastalığı minimale indirerek hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır. Bundan dolayı psoriasis tedavisinde ilaç seçimi yaparken kâr zarar oranları iyi değerlendirilmelidir.

Psoriasis etiopatogenezini aydınlatmaya yönelik yapılan çalışmalar, psoriasisin T lenfosit aracılı otoinflamatuar bir hastalık olduğunu göstermektedir. Değişik gözlemlerde T hücrelerinin psoriasisdeki patojenik rollerinin kanıtı vardır. Bunlar; şiddetli kombine immün yetmezlikli fare deneylerinde psoriasisli bireylerin normal derilerinin immün defektli farelere transplante edilmesi ve aktive T hücrelerinin enjeksiyonundan sonra psoriasiform lezyonların ortaya çıkması (63), T hücre aktivitesi üzerine inhibitör etkinliği olan siklosporinin psoriasis tedavisinde etkili olması, solid organ nakli geçiren psoriasisli hastaların organ reddinin engellenmesi için siklosporin kullanılması ile deri lezyonlarının gerilemesi sayılabilir (3). Ayrıca; etkilenen alanlarda T lenfosit ve Langerhans hücre sayısında azalmaya neden olan PUVA tedavisi ile psoriasisde başarılı sonuçlar alınması, psoriatik plakların T hücre immünotoksini olan Denilökin diftitoks ile temizlenmesi de kanıtlar arasındadır (169). Bu kanıtların ışığında psoriasisin aktive T lenfositler aracılığıyla salınan sitokinler tarafından stimüle edilen keratinositlerin, epidermal proliferasyonu ile sonuçlanan inflamatuvar bir süreç olduğu kabul edilmektedir (170). Aktive T hücreleri daha sonra IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , INF- γ gibi inflamatuvar sitokinlerin, epidermal büyüme faktörü benzeri, fibroblast büyüme faktörü benzeri ve platelet aracılı büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerinin salınımına yol açar. Bu sayılan faktörler keratinosit proliferasyonuna, anjiogeneze, lökosit ve lenfosit migrasyonuna neden olur (171).

Bu çalışmada orta ve şiddetli plak tip psoriasis hastalarında aktive T lenfositler tarafından salınan IL-2 ve TNF- α düzeylerinin, siklosporin ve asitretin ile 8 haftalık kısa dönem tedavi sonrasındaki değişimi ve PASI skorlarındaki değişimle olan korelasyonları araştırılmıştır.

Literatür incelememizde; siklosporin ile yapılmış çok sayıda çalışmaya rastladık. Bu çalışmalar siklosporinin psoriasisdeki etkinliğini ve güvenilirliğini kanıtlar nitelikteydi. Retrospektif olarak yapılmış bir çalışmada siklosporin tedavisi sonrasında PASI skorundaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiş ve şiddetli, yaygın psoriasis vakalarında uygun süre ve dozlarda kullanıldığı takdirde siklosporinin güvenilir ve etkili bir ilaç olduğu vurgulanmıştır (172). İnatçı ve şiddetli plak tip psoriasis olan 15 hastaya 2.5 mg/kg/gün, 12 hafta süreyle uygulandığı bir çalışmada; hastaların %57'sinde tam iyileşme, %22'sinde kısmi iyileşme elde edilirken, trigliserit artışı dışında yan etkiye rastlanmadığı bildirilmiştir (173). Plasebo kontrollü çalışmalarda, siklosporinin kısa dönem indüksiyon tedavisinde kullanılmasıyla hastalık skorlarında anlamlı azalmalar olduğu bulunmuştur (174-176).

Siklosporin ile yapılan idame tedavilerinde de 6-17 aylık intermittant veya sürekli kullanım ile klinik olarak %86-95 oranında iyileşme olduğu bildirilmiştir (177,178). Siklosporin ayrıca daha uzun tedavi sürelerince uygulanmış, tedavi süresine bağımlı yan etkilerinden dolayı uzun dönem tedavisinin 2 yıl ile sınırlandırılması önerilmiştir (142,179). Bilindiği gibi siklosporin en belirgin olarak IL-2 olmak üzere bazı sitokin genlerinin transkripsiyonunu regüle eden, T hücrelerindeki transkripsiyon faktörünü (aktive T hücrelerinin nükleer faktörü) azaltır. IL-2 psoriasis de içeren çok sayıda immünolojik süreçte T hücreleri için major aktivasyon faktörü olarak görev alır. IL-2 üretiminin inhibisyonu; yardımcı T hücrelerinin, düzenleyici T hücrelerinin, doğal öldürücü hücrelerin ve monositlerin aktivasyonunu bloke eder. Siklosporin ayrıca mast hücrelerinden histamin salınımını engeller ve çeşitli adhezyon moleküllerini düzenler, ek olarak T hücre stimülasyonunda ana rol oynayan Langerhans hücreleri ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerin etkisini inhibe eder (134-136).

Siklosporin tedavisi alan 27 psoriazisli hastanın sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada; çözümler IL-2 reseptör düzeyi, çözümler CD23 düzeyi ve neopterin tedavisi öncesi yüksek değerler gözlemlenmiştir; tedavinin 15. günü, 3, 6 ve 12. ayındaki çözümler IL-2 reseptör düzeyinin ve IL-12'nin anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir (180).

Siklosporinin etkisi ile değişen çözümler IL-2 reseptör düzeylerinin prognostik faktör olarak değerlendirildiği psoriatik artritli hastalarda yapılmış olan bir çalışmada 6 aylık siklosporin tedavisi sonunda normal serum IL-2 düzeylerinin gözlemlenmesi 2 yıl sonra oluşacak eklem harabiyetinin iyi bir prognostik faktör göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Siklosporin kullanıp da hastalığın kontrol altında olmasına rağmen IL-2 yolağının baskılanmadığı hastalarda radyolojik olarak yeni lezyonların oluştuğu gözlemlenmiştir. Çözümler IL-2 reseptör seviyelerinin arttığı tespit edilen hastaların kliniğinde kötüleşme olması da bu hipotezi desteklemektedir (181).

Kronik plak psoriazisli 57 hastada siklosporin ve PUVA tedavisi sonrasında çözümler IL-2 düzeyleri değerlendirilmiştir. Çözümler IL-2 reseptör düzeyinin her iki grupta da PASI ile güçlü bir korelasyonu olduğu; 4 haftalık tedavi sonunda her iki tedavinin de PASI ve çözümler IL-2 reseptör düzeyini anlamlı oranda benzer düzeylerde düşürdüğü tespit edilmiştir (182). Çalışmamızda; siklosporin tedavisi ile PASI'nin istatistiksel olarak anlamlı azalması (TÖ: 22.08±6.58, TS: 6.43±6.39) ve IL-2 seviyesindeki istatistiksel olarak anlamlı azalma (TÖ: 23.25±9.20, TS: 5.67±2.85) daha önceki çalışmalarla uyumluluk göstermektedir.

Asitretin tedavisi ile uzun dönem çalışmaların yokluğu söz konusudur (183). Asitretinin monoterapideki etkinliği hakkındaki sonuçları, özellikle de klinik olarak anlamlı yan etkiler oluşturmayan dozlardaki klinik çalışmalar olmasına rağmen, çalışmalar arasındaki heterojiniteden dolayı, kaynak olarak kullanmada zorluk yaşanmaktadır (184).

Sistemik bir çalışmada asitretinin monoterapide orta etkili olduğu belirtilmiştir (133). Çok merkezli bir başka çalışmada 50 mg/kg/gün dozunda başlanıp 4 hafta bu

dozda devam edildikten sonra terapötik cevaba göre doz azaltımını takip eden 12 aylık tedavi sonunda katılımcıların PASI 50'ye ulaşma yüzdesi %89, PASI 75'e ulaşma yüzdesi de %78.4 olarak tespit edilmiştir (185). Pratikte asitretin çoğunlukla sinerjistik etki elde edildiğinden ötürü PUVA gibi sistemik ajanlarla RePUVA şeklinde kombine şekilde kullanılmaktadır (133,186). Yapılan bir çalışmanın sonuçlarında; asitretin-PUVA kombinasyon tedavisinin her iki monoterapiye de dirençli olgularda etkin bir terapötik yaklaşım olduğu, daha kısa sürede klinik iyileşmenin görüldüğü, Re-PUVA'nın asitretin kullanımına bağlı olarak gelişebilecek doza bağlı yan etkileri ve PUVA'nın uzun dönem yan etki risklerini azaltma şansına sahip olduğu vurgulanmıştır (187).

Asitretinin henüz etki mekanizması tam açıklığa kavuşmamıştır. Bu da şu ana kadar yapılan çalışmaların sınırlı olmasından ve tutarsız olmasından kaynaklanmaktadır. Sellüler ve subsellüler seviyelerde geniş bir etkinliği olan, hücre bölünmesine etkili, düşük derecede immün sisteme de etkili olduğu bilinen bir ilaçtır (188–191). Yapılan çalışmalarda yan etkilerinin doza bağımlı olduğu ve düşük dozda da (25 mg/gün) etkili olduğu gösterilmiştir (191). Çalışmamızın sonucunda asitretin ile kısa dönem tedavide plak psoriasis hastalarında PASI skorlarında anlamlı azalma saptanırken (TÖ: 19.96±7.97, TS: 7.23±3.96); tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında bakılan IL-2 (TÖ: 22.93±5.75, TS: 5.35±1.71) ve TNF- α (TÖ: 33.67±6.99, TS: 9.10±0.65) değerlerinde belirgin azalma saptanmıştır. Her iki sitokin de psoriasis patogeneğinde etkili olan Th 1 sitokinlerindedir. Yapılan bir çalışmada 4 aylık asitretin tedavisi öncesinde ve sonrasında alınan biyopsi örneklerinde, sitokeratine (sitokeratin 10, sitokeratin 16, sitokeratin 19 ve Ki67) ve CD1a'ya karşı oluşan immünohistokimyasal reaksiyonlar karşılaştırılmış. Tedavi sonu biyopsilerinde ilginç olarak Langerhans hücre sayısında anlamlı bir azalma olduğu tespit edilirken, asitretinin immünsüpressif etkili olabileceği ve mekanizmasına yönelik daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır (192). Asitretinle bu immünsüpressif etkiyi açıklayacak literatürde başka veri bulunamadı. Çalışmamızın sonucunda, asitretinin de Th 1 sitokinlerini azaltmasından dolayı immünsüpressif etkisinin olabileceğini saptadık. Ancak henüz açıklığa kavuşmamış, belki de gözden kaçmış olan bu etki mekanizması ile ilgili yeni çalışmaların gerektiğini düşünmekteyiz.

Psoriasis hastalarında sitokin düzeylerinin incelendiği çalışmalar da mevcuttur. Psoriasis hastalarında Th 1 ile Th 2 sitokin seviyelerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada; IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-10 düzeylerinin ölçülmesi sonucunda; IL-2 ve IFN- γ düzeylerinde anlamlı yükseklik olduğu, IL-2 ve IFN- γ düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (193). Psoriasis hastalarının lezyonlu ve lezyonsuz bölgelerinden alınan biyopsilerin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada psoriatik lezyonlarda Th 1 sitokinlerinden olan IL-2, INF- γ ve TNF- α 'nın artış gösterdiği bildirilmiştir (194). Kırk beş psoriatik hastanın serum IL-2, IL-10, IL-12, TNF- α değerlerinin sağlıklı katılımcılardan oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada psoriasis hastalarının serum sitokin düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik olduğu gösterilmiştir (195).

Psoriasis vulgaris hastalarının serum sitokin düzeylerine topikal tedavi öncesi ve sonrası bakılmış ve değişik veriler elde edilmiştir. Flumetasone pivalate, kömür katranı ve salisilik asit ile yapılan bir çalışmada serum IL-1 α , IL-1 β , IL-2, INF- γ ve IL-4 düzeylerinin tedavi ile değişiklik göstermediği gözlenmiştir (196). Bir başka çalışmada ise; çözümlü IL-2 reseptörü, IL-6, IL-8 plazma düzeyleri kontrol grubu ve tedavi sonrasında karşılaştırılmış, ayrıca IL-6 ve IL-8 düzeylerine psoriatik ve non-psoriatik deriden alınan biyopsi materyallerinin fibroblast kültürlerinde bakılmış. Hastalara Ingram metodu (antralin+UVB-NB), sadece antralin, Goeckerman metodu (katran+UVB-NB) ve metotreksat ile tedavi verilmiş. Çalışmada plazma çözümlü IL-2 reseptörü, IL-6 ve IL-8 değerlerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu; tüm tedavi gruplarında başarılı tedaviye paralel olarak düştüğü görülmüştür (197). Yaptığımız çalışmada da serum IL-2 düzeyinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir.

Lokal olarak uygulanan ditranolle yapılan bir çalışmada; tedavi öncesi ve sonrası bakılan IFN- γ ve TNF- α değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması sonucunda elde edilen değerler açısından tedavi öncesi IFN- γ ve TNF- α değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu ve tedavi sonrasında IFN- γ ve TNF- α değerlerinin kontrol grubuna kıyasla düştüğü bildirilmiştir (198). Yapılan bir başka

çalışmada ise; 52 hastanın interferon ve TNF değerlerine bakıldığı, IFN- α 2, total IFN aktivitesi ve TNF- α değerlerinin kontrol grubundan farklı olmadığı; siklosporin, asitretin ve Goeckerman rejimi ile total IFN aktivitesinin arttığı, IFN- α 2 ve TNF- α değerinin değişmediği bildirilmiştir (199). Çalışmamızda; hem siklosporin hem de asitretin tedavisiyle TNF- α değerlerinde anlamlı bir düşüş gözlemledik. TNF- α ve PASI değişimindeki korelasyona bakıldığında ise siklosporin tedavi grubunda anlamlı bir korelasyon saptandı (siklosporin için $p=0.002$, asitretin için $p=0.981$). Siklosporin en belirgin olarak IL-2 olmak üzere IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, IL-13, IFN- γ ve TNF- α gibi bazı sitokinlerin gen transkripsiyonunu regüle eden, T hücrelerindeki transkripsiyon faktörünü (aktive T hücrelerinin nükleer faktörü) azaltır (134-136) ve aktive T hücrelerindeki IL-2, IL-4 ile TNF- α 'nın mRNA ekspresyonu inhibe eder (200). Bütün bunlar siklosporin tedavisiyle TNF- α ve PASI değişimi arasındaki istatistiksel olarak anlamlı korelasyonunu açıklayabilir niteliktedir.

Literatür incelememizde çalışmamızda olduğu gibi siklosporin ve asitretinin etkinliğini karşılaştıran bir literatür bilgisine rastlayamadık. Ancak asitretinin etilester formu olan ve artık kullanılmamakta olan etretinat ve siklosporin ile yapılmış 4 adet karşılaştırmalı çalışmaya rastlanıldı. Bu çalışmalardan ikisinde çalışmamıza benzer şekilde, siklosporin ve etretinat tedavilerinin bazı sitokin düzeylerine ve immünolojik belirteçlere olan etkilerinin ve her iki tedavinin etkinliklerinin karşılaştırılması söz konusuydu.

Düşük doz, kısa dönem (10 hafta) siklosporin tedavisinin etretinat ile karşılaştırıldığı çok merkezli bir çalışmada; etretinat ile karşılaştırıldığında siklosporinin etretinata göre yüksek oranda etkili olduğu ve iyi tolere edildiği sonucuna varılmıştır (201). Çok merkezli, randomize, açık uçlu bir diğer çalışmada kısa dönem (3 ay) karşılaştırmada siklosporin kullanan hastaların sadece sayı olarak değil, remisyona ulaşma süresi olarak da etretinata oranla daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmanın uzun dönem (9 aylık) sonuçlarında siklosporinin 2.5–5 mg/kg/gün dozlarında etkili ve iyi tolere edilebilir olduğu görülmüştür (202). Birçok hasta intermittant kısa dönem (12 hafta veya daha kısa süre) tedaviyle etkin bir şekilde tedavi edilmektedir (138). Hastaların çoğu kısa sürede iyileşme beklentisiyle doktora başvurumaktadırlar. Bundan dolayı,

çalışmamızdaki hedeflerimizden birisi de hızlı yanıt almak istenilen orta ve şiddetli plak psoriazis hastalarının sistemik tedavisinde kısa dönem (8 hafta) asitretin ve siklosporinin etkinliğini karşılaştırmak idi. Çalışmamızın sonucunda asitretin tedavisi gören hastaların PASI değerlerinde ortalama %60 azalma gözlenirken, siklosporin tedavisi gören hastalarda bu oran %64 olarak saptandı. Her iki grup arasında PASI değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Tedavi gruplarının kısa dönem sonuçları benzerdi. Siklosporin bilindiği üzere asitretine oranla daha hızlı etkili bir tedavidir, kısa dönem etkilerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda sonuçların benzer olması ve tedavi grupları arasında istatistiksel fark olmaması hasta sayısındaki yetersizlikten kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca psoriazis yaygınlık ve şiddetini gösteren ve günümüzde en sık kullanılan hastalık şiddeti hesaplama yöntemlerinden biri olan PASI yönteminin subjektif ve gözlemciye bağımlı olması hastalık aktivitesinin tam olarak değerlendirilemediğini düşündürmektedir.

Rudolf ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada siklosporin ve etretinatın etkinliği karşılaştırılırken ek olarak çözünür IL-2 reseptör ve çözünür CD8 antijen düzeyine bakılmış, 31 hastanın 10'u etretinat ile 21'i siklosporin ile tedavi edilmiş ve klinik iyileşme 0, 1, 3, 6 ve 10. haftalarda ölçülen PASI değerleriyle belirlenmişti. Klinik olarak siklosporinde etretinata oranla daha hızlı bir iyileşme tespit edilmiştir. Çözünür IL-2 reseptör ve CD-8 antijen düzeyleri ELİSA tekniği ile 0, 3, 10. haftalarda ölçülerek normal değerlerle karşılaştırılmış, çözünür IL-2 reseptör düzeyinin her iki tedavi sonucunda normal değerlerin üzerinde kaldığı saptanmıştır (203).

Siklosporin ve etretinatın etkinliğinin karşılaştırıldığı ve IL-1 α , IFN- γ ve TNF- α değerlerinin klinik iyileşme ile korelasyonunun araştırıldığı bir diğer çalışmada ise siklosporin 8 hafta süreyle 5 mg/kg/gün dozda günde 2 kez, asitretin 0.8 mg/kg/gün dozda günde 2 kez olmak üzere 12 hafta süre boyunca hastalara verilmiş. Tedavi sonucunda her iki grupta PASI skorlarında belirgin azalma görülmüş, azalma siklosporin grubunda daha fazla iken, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Belirgin klinik iyileşmeye rağmen her iki tedavi grubunda da IL-1 α düzeylerinde değişiklik gözlenmemiştir. Etretinat tedavisi alan grupta tedavi başlangıcında yüksek seviyede saptanan IFN- γ düzeylerinin tedavinin ikinci haftasında

bazal değere düştüğü gözlenirken, düşüşün siklosporin kullanan grupta daha yavaş olduğu tespit edilmiştir. Etreinat tedavisi alan grupta TNF- α değerinde düşüş saptanırken, siklosporin tedavisinin özellikle geç döneminde belirgin olmak üzere TNF- α düzeyinde yükselme tespit edilmiş; bu yükselmenin de immünsüpresif bir ilaç olan siklosporinin araya giren enfeksiyonlara neden olabileceği ve yükselmenin de bununla ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (204).

Çalışmamızda TNF- α ve özellikle de IL-2 düzeyinin siklosporin tedavisi ile düşüşü beklediğimiz bir sonuçtu. IL-2 siklosporin etki mekanizmasında anahtar rol oynamaktadır, siklosporin ayrıca TNF- α 'nın mRNA ekspresyonunu inhibe eder. Psoriasis derinin aktive T lenfositlerce infiltrasyonu ve anormal keratinosit farklılaşması ile karakterizedir. TNF- α düzeyi, psoriatik lezyonlarda T hücrelerinin, keratinositlerin, dendritik hücrelerin ve Langerhans hücrelerinin aşırı üretimi sonucunda artmaktadır. Son yıllarda TNF- α 'yı azaltmaya yönelik spesifik biyolojik ajanlarla yapılan tedavilerle klinik iyileşme ile TNF- α düzeyindeki azalma arasında korelasyon görülmektedir. Bu bulgular TNF- α 'nın hastalığıdaki önemli rolünü vurgulamaktadır (205). Yine asitretin ile bu değerlerin düşüşünü tedavinin etkinliğine bağlamaktayız. Ancak siklosporin ile aralarında anlamlı fark olmaması asitretinin henüz aydınlığa kavuşmamış etki mekanizmasından kaynaklanıyor olabilir. Bilinenin aksine asitretin immünsüpresif etkiye sahip olabilir. Bu da asitretin üzerine daha ayrıntılı araştırmalar yapmak gerektiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; psoriasis etiopatogenezi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamış ve hiçbir tedaviyle tam kür sağlanamayan kronik bir hastalıktır. Tedavideki amaç ciddi yan etkilere yol açmadan hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır. Çalışmamızın sonucunda asitretin ve düşük doz siklosporin tedavisinin orta ve şiddetli plak psoriasisde kısa dönemde etkili olduğu; her iki tedavi yönteminin de IL-2 ve TNF- α düzeylerini tedaviyle korele bir şekilde düşürdüğü gözlenmiştir. Son yıllarda kullanılmaya başlanan yüksek maliyetli biyolojik ajanları kullanmadan önce, yan etkilerini de göz önünde bulundurarak asitretin ve siklosporin tedavilerini tekrar düşünmemiz gerektiği kanaatindeyiz.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda siklosporin tedavisi alan hastalarda 8 haftalık süre sonunda PASI değerlerinde ortalama %64 azalma gözlenirken, asitretin tedavisi alan hastalarda PASI değerlerinde ortalama %60 azalma gözlemlendi.
2. Gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası PASI değişimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
3. Gruplar arasında fark gözetmeksizin bakıldığında, IL-2 ve TNF- α değerlerinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında belirgin azalma gözlemlendi ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı.
4. Tedavi grupları arasında ise TNF- α değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
5. Tedavi grupları arasında IL-2 değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
6. Tedavi gruplarında IL-2 değişimleri ile PASI değişimleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, IL-2 ve PASI değişimleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanamadı.
7. Tedavi gruplarında TNF- α ve PASI değişimleri arasındaki korelasyona bakıldığında ise, siklosporin tedavi grubunda anlamlı bir korelasyon saptandı.
8. Patogenezde anahtar rol oynayan bu iki sitokinin hastalık aktivitesini göstermede ve tedavinin etkinliğini belirlemede faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.
9. Her iki tedaviyle de değerlerin düşüşünü tedavinin etkinliğine bağlamaktayız. Ancak siklosporin ile asitretin arasında anlamlı fark olmaması asitretinin henüz aydınlığa kavuşmamış etki mekanizmasından kaynaklanıyor olabilir. Bundan dolayı asitretinin etki mekanizması üzerine daha ayrıntılı araştırmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:1-23.
2. Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Bakker PM, Cormane RH. Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol Res.* 1983;275:181-189.
3. Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med.* 1979;301:555.
4. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nature Med.* 1995;1:442-447.
5. Abrams JR, Kelley SL, Hayes E, Kikuchi , Brown MJ, Kang S, et al. Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyteassociated antigen 4 immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells. *J Exp Med.* 2000;192:681-694.
6. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology* (2nd ed). Berlin, Springer-Verlag, 2000:585-613.
7. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds). (6th ed). New York, McGraw-Hill, 2003:407-425.
8. Champ RDR. Psoriasis. In: *Textbook of dermatology.* Rook A, Wilkinson DS, Ebling. FJG, Champion RH, Burton JL. (eds). (7th ed). Vol.2, Oxford, Blackwell, 1998:1589-1649.
9. Aydemir EH. Psoriazis ve benzeri dermatozlar. Ed: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. *Dermatoloji 2. Baskı.* İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 1994:315-332.
10. Stüttgen G. History of treatments. *Clin Dermatol.* 1997;15:693-703.
11. Holubar K. Psoriasis-100 years ago. *Dermatologica.* 1990;180:1-4.
12. Lyell A. Leprosy and psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16:620-622.
13. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalance of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:16-17.
14. Buntin DM, Skinner RB, Rosenberg EW. Onset of psoriyasis at age 108. *J Am Acad Dermatol.* 1983;9:276-277.

15. Kundakçı N, Türsen Ü, Babiker MOA, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol.* 2002;41:220-224.
16. Fry L. Psoriasis. *Br J Dermatol.* 1988;119:445-461.
17. Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL. Skin disease associated with *Mallassezia* species. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:785-798.
18. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16:241-248.
19. Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica.* 1974;148:1-18.
20. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol.* 2004;135:1-8
21. Buwcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: The potential impacts on new therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:51-56.
22. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva R. Drug induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1:159-165.
23. Van de Kerkhof PCM. Psoriasis. In: *Dermatology.* Bologna JL, Jorizo JL, Rapini RP, (Eds.). (1st ed.). Edinburgh: Mosb; 2003:125-149.
24. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:107-110.
25. Campalani E, Barker J. The Clinical Genetics of Psoriasis. *Curr Genomics.* 2005;6:51-60.
26. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:37-39.
27. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1999;140:1-7.
28. Bowcock AM. The Genetics of Psoriasis and Autoimmunity. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2005;6:93-122.
29. Capon F, Trembath RC, Barker JNWN. An update on the genetics of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2004;22:339-347.
30. Helms C, Cao L, Krueger JG, Wijsman EM, Chamian F, Gordon D, et al. A putative RUNX1 binding site variant between SLC9A3R1 and NAT9 is associated with susceptibility to psoriasis. *Nat Genet.* 2003;35:349-356.

31. Capon F, Semprini S, Chimenti S, Fabrizi G, Zambruno G, Murgia S, et al. Fine mapping of the PSORS4 psoriasis susceptibility region on chromosome 1q21. *J Invest Dermatol.* 2001;116:728-730.
32. Karason A, Gudjonsson JE, Upmanyu R, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Runasdottir EH, et al. A susceptibility gene for psoriatic arthritis maps to chromosome 16q: Evidence for imprinting. *Am J Hum Genet.* 2003;72:125–131.
33. Lee FI, Bellary SV, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am J Gastroenterol.* 1990;85:962-963.
34. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RDR, Frodsham A, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet.* 1997;6:813-820.
35. Capon F, Munro M, Trembath R, Barker J. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol.* 2002;118:745-751.
36. Henseler T, Koch F, Westphal E, Nair RP, Vorhees JJ, Elder JT, et al. Presence of HLA-DR7 in Type 1 Psoriasis. *Clin Res.* 1992;40:457.
37. Svejgaard A, Nielsen LS, Svejgaard E, Nielsen FK, Hjortshoj A, Zachariae H. HLA in psoriasis vulgaris and pustular psoriasis-population and families. *Br J Dermatol.* 1974;91:145–153.
38. Jenisch S, Henseler T, Nair RP, Guo SW, Westphal E, Stuart P, et al. Linkage Analysis of Human Leukocyte Antigen (HLA) Markers in Familial Psoriasis: Strong Disequilibrium Effects Provide Evidence for Major Determinant in the HLA-B/-C Region. *Am J Genet.* 1998;63:191–199.
39. Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Bichakjian CK, Lenk W, et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20q) by genome scan. *Hum Mol Genet.* 1997;6:1349–1356.
40. Oka A, Tamiya G, Tomizawa M, Ota M, Katsuyama Y, Makino S, et al. Association analysis using refined microsatellite markers localizes a susceptibility locus for psoriasis vulgaris within a 111-Kb segment telomeric to HLA-C gene. *Hum Mol Genet.* 1999;8:2165–2170.
41. Krishnon BR, Jamry I, Chaplin DD. Feature mapping of HLA Class 1 region: Localization of the PO5F1 and TCF 19 genes. *Curr Genomics.* 1995;30:53–58.
42. Enerback C, Martinsson T, Inerot A. Evidence that HLA-Cw6 determines early onset of psoriasis, obtained using sequence-specific primers (PCR-SSP). *Acta Derm Venerol.* 1997;77:273–276.

43. Mallon E, Bunce M, Wojnarowska F. HLA-Cw*0602 is a susceptibility factor in type 1 psoriasis and evidence Ala-73 is increased in male type 1 psoriatics. *J Invest Dermatol.* 1997;109:183–186.
44. Asahina A, Akazaki S, Nakagawa H, Kuwata S, Tokunaga K, Ishibashi Y. Specific nucleotide sequence of HLA-C is strongly associated with psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol.* 1991;97:254–258.
45. HolmSJ, Carlen LM, Mallbris L, Backdahl MS, O'Brien KP. Polymorphisms in the SEEK1 and SPR1 genes on 6p21.3 associate with psoriasis in the Swedish population. *Exp Dermatol.* 2003;12:435–444.
46. Tiilikainen A, Lassus A, Karvonen J. Psoriasis and HLA-Cw6. *Br J Dermatol.* 1980;102:179–184.
47. Gonzaga HF, Torres EA, Alchorne MM, Gerbase-Delima M. Both Psoriasis and Benign Migratory Glossitis Are Associated with HLA-Cw6. *Br J Dermatol.* 1996;135:368–370.
48. Roitberg-Tamburg A, Friedmann A, Tzfon EE, Battat S, Ben HR, Safirman C, et al. Do specific pockets of HLA-C molecules predispose Jewish patients to psoriasis vulgaris? *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:964–968.
49. O'Brien KP, Holm SJ, Nilsson S, Carlén L, Rosenmüller T, Enerbäck C, et al. The HCR gene on 6p21 Is unlikely to be a psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol.* 2001;116:750–754.
50. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13:450–456.
51. Asumalahti K, Laitinen T, Itkonen-Vatjus R, Lokki ML, Suomela S, Snellman E, et al. A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8) is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. *Hum Mol Genet.* 2000;10:1533–1542.
52. Asumalahti K, Veal C, Laitinen T, Suomela S, Allen M, Elomaa O, et al. Coding haplotype analysis supports HCR as the putative susceptibility gene for psoriasis at the MHC PSORS1 locus. *Hum Mol Genet.* 2002;11:589–597.
53. Galimova SE, Akhmetova VL, Khusnutdinova EK. Molecular genetic basis of susceptibility to psoriasis. *Russian Journal of Genetics.* 2008;44:513-522.
54. Chang YT, Tsai SF, Lin MW, Liu HN, Lee DD, Shiao YM, et al. SPR1 gene near HLA-C is unlikely to be a psoriasis susceptibility gene. *Exp Dermatol.* 2003;12:307–314.
55. Chang YT, Liu HN, Shiao YM, Lin DD, Lee M-T, Liu WJ, et al. A study of PSORS1C1 gene polymorphisms in chinese patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2005;153: 90–96.

56. Semprini S, Capon F, Tacconelli A, Giardina E, Orecchia A, Mingarelli R, et al. Evidence for differential S100 gene over-expression in psoriatic patients from genetically heterogeneous pedigrees. *Hum Genet.* 2002;11:310–313.
57. Broome A, Rayn D, Eckert R. S100 protein subcellular localization during epidermal differentiation and psoriasis. *J Histochem Cytochem.* 2003;51:675–685.
58. Kupper TS. Immunologic targets in psoriasis. *N Eng J Med.* 2003;349:1987-1990.
59. MacDonaldand BAD. Psoriasis: advances in pathophysiology and management. *Postgrad Med J.* 2007;83:690-697.
60. Fuhlbrigge RC, Kieffer JD, Armerding D, Kupper TS. Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PGSL-1expressed on skin homing T cells. *Nature.* 1997;389:978-981.
61. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:1-23.
62. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet.* 2003;361:1197-1204.
63. Wrone-Smith T, Nickoloff BJ. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J Clin Invest.* 1996;98:1878-1887.
64. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). (7th ed). Vol.1, New York, McGraw Hill, 2008:169-194.
65. Krueger JG. Pathogenic interactions of keratinocytes and T-lymphocytes in psoriasis. In: Psoriasis. Roenigk HH, Maibach HI (eds), (3th ed.) New York, Marcel Dekker Publishers, 1998:315-327.
66. 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.* 2001;116:743–9.
67. Wang CY, M. Mayo W, Korneluk RG, Goeddel DV, Baldwin ASJ. 1998. NF- κ B antiapoptosis: induction of TRAF1 and TRAF2 and c-IAP1 and c-IAP2 to suppress caspase-8 activation. *Science.* 1998;281:1680.
68. Balkwill F. Cytokines and cytokine receptors. In: Immunology. Roitt I, Brostoff J, Male D (eds). (6th ed). London, Mosby, 2001:119-127.
69. Hamamoto Y, Tateno H, Ishida T, Muto M. Lack of association between promoter polymorphism of the tumor necrosis factor- α gene and psoriatic arthritis in Japanese patients. *J Invest Dermatol.* 2000;15:1162–1164.

70. Nishibu A, Oyama N, Nakamura K, Kaneko F. Lack of association of TNF-238A and -308A in Japanese patients with psoriasis vulgaris, psoriatic arthritis and generalized pustular psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2002;29:181–184.
71. Alenius GM, Friberg C, Nilsson S, Wahlström J, Dahlqvist SR, Samuelsson L. Analysis of 6 genetic loci for disease susceptibility in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:2230–2235.
72. Ravindran JS, Owen P, Lagan A, Lewis J, Korendowych E, Welsh K, et al. Interleukin 1 α , interleukin 1 β and interleukin 1 receptor gene polymorphisms in psoriatic arthritis. *Rheumatol*. 2004;43:22–26.
73. Kemmett D, Hunter JAA. Sweet's syndrome: a clinicopathologic review of twenty-nine cases. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23:503-507.
74. Takematsu H, Tagami H. Interleukin 2, soluble interleukin 2 receptor, and interferon- γ in the suction blister fluids from psoriatic skin. *Arch Dermatol Res*. 1990;282:149-152.
75. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis. The new therapeutic frontier. *Arch Dermatol*. 2002;138:657-63.
76. Galimova SE, Akhmetova VL, Khustnutdinova EK. Molecular genetic basis of susceptibility to psoriasis. *Russ J Genet*. 2008;44:513-522.
77. Kurdina MI. Anticytokine Therapy—a New Trend in the Psoriasis Treatment. *Vestn Dermatol Venerol*. 2005;1:3–8.
78. Makhatadze NJ. Tumor necrosis factor locus: Genetic organization and biological implications. *Hum Immunol*. 1998;59:571-579.
79. Schottelius AJG, Moldawer LL, Dinarello CA, Asadullah K, Sterry W, Edwards III CK. Biology of tumor necrosis factor- implications for psoriasis. *Exp Dermatol*. 2004;5:193-222.
80. Chodorowska G. Humoral reaction to Bordetella pertussis antigens: pertussis toxin, filamentous hemagglutinin and lipopolysaccharide in children with clinical symptoms of whooping cough. II. Occurrence and level of B. pertussis antigens in children with suspected whooping cough. *Med Dosw Mikrobiol*. 1999;51:269-280.
81. Bonifati C, Carducci M, Cordiali FP, Trento E, Sacerdoti G, Fazio M, Ameglio F. Correlated increases of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and granulocyte monocyte-colony stimulating factor levels in suction blister fluids and sera of psoriatic patients--relationships with disease severity. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:383–387.

82. Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, Aderka K, Camp RD. Elevated tumor necrosis factor-alpha biological activity in psoriasis lesions. *Clin Exp Immunol.* 1994;96:145-151.
83. Kristensen M, Chu CQ, Eedy DJ, Feldmann M, Brennan FM, Breathnach SM. Localization of tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) and its receptors in normal and psoriatic skin: epidermal cells express the 55-kD but not the 75-kD TNF receptor. *Clin Exp Immunol.* 1993;94:354-362.
84. Fyrand O. Studies on fibronectin in the skin. II. Indirect immunofluorescence studies in psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res.* 1979;226:33-44.
85. Espinoza LR, Cuellor ML, Silveira LH. Psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 1992;4:470-478.
86. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2002;146:351-364.
87. Lebwohl M, Suad A. Treatment of psoriasis. Part 1. Topikal therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:487-498.
88. Leman J, Burden D. Psoriasis in children. *Pediatr Drugs.* 2001;3:673-680.
89. Lebwohl M. Innovations in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:40-41.
90. Turpeinen M, Salo OP, Leisti S. Effect of percutaneous absorption of hydrocortisone on adrenocortical responsiveness in infants in severe scene disease. *Br J Dermatol.* 1986;115:475-484.
91. Nathan AW, Rose GL. Fatal iatrogenic Cushings Syndrome. *Lancet.* 1979;1:207.
92. Van de Kerkhof PC, Vissers WH. The topical treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2003;16:69-83.
93. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:416-430.
94. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CEM. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Therap.* 2000;25:1-10.
95. Bianchi L, Soda R, Diluvio L, Chimenti S. The tazarotene 0.1 %gel for psoriasis of the fingernails and toenails: an open prospective stud. *Br J Dermatol.* 2003;149:207-209.
96. Capella GL, Finzi AF. Psoriasis, lichen planus, and disorders of keratinization: unapproved treatments or indications. *Clin Dermatol.* 2000;18:159-169.

97. Watski KL, Freije L, Leneveu MC, Wenck HA, Leffell DJ. Water-in-oil emollients as steroid-sparing adjunctive therapy in the treatment of psoriasis. *Cutis*. 1992;50:383-386.
98. Carroll CL, Clarke J, Camacho F, Balkrishan R, Feldman SR. Topical tacrolimus aintment combined with 6%salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol*. 2005;141:43-46.
99. Ruzicka T, Asman T, Lebwohl M. Potential future dermatological indications for tacrolimus ointment. *Eur J Dermatol*. 2003;13:331-42.
100. Gupta AK, Chow M. Pimecrolimus: A review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:493-503.
101. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, Pariser D, Draelos Z, Gottlieb AB, et al. Pimecrolimus cream 1%in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-bind, randomized study. *J Am Acad. Dermatol*. 2004;51:731-738.
102. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman S. Case studies in severe psoriasis: a clinical strategy. *J Dermatolog Treat*. 2003;14:26-46.
103. Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003;139:325-328.
104. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UVB. *Arch Dermatol*. 1997;133:1514-1522.
105. Tzung TY, Runger TM. Assessment of DNA damage induced by broadband and narrowband UVB in cultured lymphoblasts and keratinocytes using the comet assay. *Photochem Photobiol*. 1998;67:647-650.
106. Larko O. Treatment of psoriasis with a new UVB lamp. *Acta Derm Veneriol*. 1989;69:357-359.
107. Stern RS, Laird N, Melski J, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Cutaneous squamous cell carcinoma in patients treated with PUVA. *N Engl J Med*. 1982;310:1156-1161.
108. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med*. 1974;291:1207-1211.
109. Zanoli, M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:78-86.

110. Coven TR, Walters IB, Cardinale I, Krueger JG. PUVA-induced lymphocyte apoptosis: mechanism of action in psoriasis. *Photo Dermatol. Photoimmunol Photomed.* 1999;15:22-27.
111. Labreze LC, Saillour F, Chene G, Cazenave C, Luxey-Bellocq ML, Sanciaume C, et al. Saline spa water or combined water and UV-B for psoriasis vs conventional UV-B: lessons from the Saïles de Bearn randomized study. *Arch Dermatol.* 2001;137:1035-1039.
112. Abels DJ, Rose T, Bearman JE. Treatment of psoriasis at a Dead Sea dermatology clinic. *Int J Dermatol.* 1995;34:134-137.
113. Feldman SR, Melen BG, Housman TS, Fitzpatrick R, Geronemus RG, Friedman PM, et al. Efficacy of the 308 nm excimer laser for treatment of psoriasis: results of multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:900-906.
114. Bonis B, Kemeny L, Dobozy A, Bor Z, Szabo G, et al. 308 nm excimer laser for psoriasis. *Lancet* 1997;350:1522.
115. Fritsch C, Goertz G, Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol.* 1998;134:207-214.
116. Bournierias I, Chosidow O. Methotrexate and psoriasis. *Pharmacology and Therapeutic Management. Ann Dermatol Venereol.* 1994;121:69-74
117. Olsen EA. The pharmacology of methotrexate. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:306-318
118. Zanolli D, Sherertz EF, Hedberg AE. Methotrexate: anti-inflammatory or antiproliferative? *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:523-524.
119. Weinstein GD, Jeffes E, McCullough JL. Cytotoxic and immunologic effects of methotrexate in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1990;95:49-52.
120. Saporito FC, Menter MA. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:301-309
121. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatol.* 2004;267-271.
122. Roenigk HHJ, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:478-485.
123. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol.* 2007;46:1111-1118

124. Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther.* 2006;19:264-271.
125. Lebwohl M, Ast E, Callen JP, Cullen SI, Hong SR, Kulp-Shorten CL, et al. Once-daily tazarotene gel versus twice-daily fluocinonide cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:705-711.
126. Larsen FG, Jakobsen P, Knudsen J, Weismann K, Kragballe K, Nielsen-Kudsk F. Conversion of acitretin to etretinate in psoriatic patients is influenced by ethanol. *J Invest Dermatol.* 1993;100:623-627.
127. Brand N, Petkovich M, Krust A, Chambon P, de Thé H, Marchio A, et al. Identification of a second human retinoic acid receptor. *Nature.* 1988;332:850-853.
128. Diaz BV, Lenoir M.-C, Ladoux A, Frelin C, Demarchez M, Michel S. Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Human Keratinocytes by Retinoids. *J Biol Chem.* 2000;275:642-650.
129. Dupuy P, Bagot M, Heslan M, Dubertret L. Synthetic retinoids inhibit the antigen presenting properties of epidermal cells in vitro. *J Invest Dermatol.* 1989;93:455-459.
130. Olsen EA, Weed WW, Meyer CJ, Cobo LM. A double-blind, placebo-controlled trial of acitretin for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21:681-686.
131. Roenigk HH, Callen JP, Guzzo CA, Katz HI, Lowe N, Madison K, et al. Effects of acitretin on the liver. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:584-588.
132. Peter CM, Kerkhof VD. Update on retinoid therapy of psoriasis in: an update on the use of retinoids in dermatology. *Dermatologic Therapy* 2006;19:252-263.
133. Griffiths CEM, Clarke CM, Chalmers RJG, Li Wan Po A, Williams HC. A Systematic Review of Treatments for Severe Psoriasis. *Health Technology Assessment Monograph.* 2000;4:1-125
134. Kaminska B, Gaweda-Walerych Z, Zawadzka M. Molecular mechanisms of neuroprotective action of immunosuppressants—facts and hypotheses. *J Cell Mol Med.* 2004;8:45-58.
135. Stein CM, Murray JJ, Wood AJJ. Inhibition of stimulated interleukin-2 production in whole blood: a practical measure of cyclosporine effect. *Clin Chem.* 1999; 49:1477-1484.
136. Mrowietz U, Ruzicka T. Cyclosporin A for psoriasis. *Dermatologic Ther.* 1999; 11:60-66.
137. Griffiths CEM, Iaccarino L, Naldi L, Pipitone N, Salvarani C, Doria A. Psoriasis and psoriatic arthritis: Immunological Aspects and Therapeutic Guidelines. 2006;24:72-78.

138. Ho VC. The use of cyclosporin in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol.* 2004;150:1–10.
139. Griffiths CEM, Katsambas A, Dijkmans BAC, Finlay AY, Ho VC, Johnston A, et al. Update on the use of cyclosporin in immune-mediated dermatoses. *Br J Dermatol.* 2006;155:1-16.
140. Clark CM, Kirby B, Morris AD, Davison S, Zaki I, Emerson R, et al. Combination treatment with methotrexate and cyclosporin for severe recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol.* 1999;141:279–282.
141. Ameen M, Smith HR, Barker JNWN. Combined mycophenolate mofetil and cyclosporin therapy for severe recalcitrant psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:480-483.
142. Griffiths CEM, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC, et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice. An international consensus statement. *Br J Dermatol.* 2004;150:11–23.
143. Feutren G, Mihatsch MJ. For the International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases: Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *N Engl J Med.* 1992;326:1654-1660.
144. Mihatsch MJ, Helmchen U, Casanova P, Habib R, Larsen S, Magil A, et al. Kidney biopsy findings in cyclosporine-treated patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Klin Wochenschr.* 1991;69:354–359.
145. Warren RB, Griffiths EMC. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin in Dermatol.* 2008;26:438-447.
146. Paul C, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003;120:211–216.
147. Menter A, Griffiths C. Psoriasis 2: Current and future management of psoriasis. *Lancet.* 2007;370:272-284.
148. Korman NJ, Moul DK. Alefacept for the treatment of psoriasis: a review of the current literature and practical suggestions for everyday clinical use. *Semin Cutan Med Surg.* 2005;24:10-18.
149. Menter A, Gordon K, Carey W, Hamilton T, Glazer S, et al. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005;141:31-38.
150. Benjamin CF, Wong HK. Immunobiologics in the treatment of psoriasis. *Clinical Immunology.* 2007;123:129-138.

151. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006;367:6-7.
152. Goffe B, Cather JC. Etanercept: An overview. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:105-111.
153. Hamilton CD. Infectious complications of treatment with biologic agents. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:393-398.
154. Ergun T. Psoriasisin Sistemik Tedavi Kılavuzu: Yöntem Seçimi ve İzleme İlgili Pratik Öneriler, Tartışmalı Konular – Derleme. *Turk J Dermatol*. 2007;1:8-14.
155. Ten Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut*. 2002;50:148-149.
156. Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, et al. Binding and Functional Comparisons of Two Types of Tumor Necrosis Factor Antagonists. *J Pharmac Exp Therap*. 2002;301:418-426.
157. Gottlieb AB. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:112-117.
158. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque type psoriasis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:534-542.
159. Papp KA. Potential future therapies for psoriasis. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2005;24:58-63.
160. Gordon KB, Bonish BK, Patel T, Leonardi C, Nickoloff BJ. The tumour necrosis factor- α inhibitor adalimumab rapidly reverses the decrease in epidermal Langerhans cell density in psoriatic plaques. *Br J Dermatol*. 2005;153:945-953.
161. Thomas V, Yang F, Kvedar J. Biologics in psoriasis: A quick reference guide. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:346-351.
162. Berthelot CN, George SJ, Hsu S. Distal lower extremity paresthesia and foot drop developing during adalimumab therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:260-262.
163. Patel T, Gordon KB. Adalimumab: efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther*. 2004;17:427-431.
164. Ghosch N, Singh PN, Kumar V. Novel immunobiologics for psoriasis. *Ind J Pharmacol*. 2008;40:95-102.
165. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238-244.

166. Marks R, Barton SP, Shuttleworth D, Finlay AY. Assessment of disease progress in psoriasis. *Arch Dermatol.* 1989;125:235-240.
167. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:65-68.
168. Long CC, Finlay AY, Averill RW. The rule of hand: 4 hand areas=2 FTU= 1 g. *Arch Dermatol.* 1992;128:11-30.
169. Bagel J, Garland WT, Breneman D, Holick M, Littlejohn TW, Crosby D, et al. Administration of DAB389IL-2 to patients with recalcitrant psoriasis: a double-blind, phase II multicenter trial. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:938-944.
170. Nickoloff BJ. The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol.* 1999;135:1104-1110.
171. Galadari I, Sharif MO, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. *Clin Dermatol.* 2005;23:491-502.
172. Başkan E, Çıkman S, Tunalı Ş, Sarıcaoğlu E. Psoriazisli Hastalarda Siklosporin A Tedavisinin Klinik Etkileri. *T Klin J Dermatol.* 2004;14:123-127.
173. Azizlerli G, Sarıca R, Gürsoy EÖ, Kavala M, Köse AA. Psoriazisde Siklosporin Tedavisi. *Turkderm.* 1993;27:191-193.
174. Griffiths CE, Clark CM, Chalmers RJ, Li Wan PA, Williams H. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess Rep.* 2000;4:1-125.
175. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, Brown MD, Siegel MT, Hartley AH, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis: results of a multi-dose, double-blind trial. *N Engl J Med.* 1991;324:277-284.
176. Faerber L, Braeutigam M, Weidinger G, et al. Cyclosporine in severe psoriasis: Results of a meta-analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2:41-47.
177. Shupack J, Abel E, Bauer E, Brown M, Drake L, Freinkel R, et al. Cyclosporine as maintenance therapy in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:423-432.
178. Ho VCY, Griffiths CEM, Berth-Jones J, Papp KA, Vanaclocha F, Dauden E, et al. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:643-651.
179. Ohtsuki M, Nakagawa H, Sugai J, Ozawa A, Ohkido M, Nakayama J, et al. Long-term continuous versus intermittent cyclosporin: therapy for psoriasis. *J Dermatol.* 2003;30:290-298.

180. Economidou J, Barkis J, Demetriou Z, Avgerinou G, Psarra K, Degiannis D, et al. Effects of cyclosporin A on immune activation markers in patients with active psoriasis. *Dermatology*. 1999;199:144-148.
181. Macchioni P, Boiardi L, Cremonesi T, Battistel B, Casadei-Maldini M, Beltrandi E, et al. The relationship between serum-soluble interleukin-2 receptor and radiological evolution in psoriatic arthritis patients treated with cyclosporin-A. *Rheumatol Int*. 1998;18:27-33.
182. Duncan JI, Horrocks C, Ormerod AD, Powles AV, Whiting PH, Fry L, et al. Soluble IL-2 receptor and CD25 cells in psoriasis: effects of cyclosporin A and PUVA therapy. *Clin exp Immunol*. 1991;85:293-296.
183. Thaçi D. Long-term data in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159:18–24.
184. Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, et al. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res*. 2007;299:111–138.
185. Murray HE, Anhalt AW, Lessard R, Schacter RK, Ross JB, Stewart WD, et al. A 12 month treatment of severe psoriasis with acitretin: results of a Canadian open multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24:598-602.
186. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnail R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:66–77.
187. Karabudak Ö, Taşkapan O, Doğan B, Harmanyeri Y. Psoriazis Tedavisinde Asitretin-PUVA Kombinasyonunun Etkinliğinin Araştırılması. *T Klin J Dermatol*. 1999;9:79-86.
188. Geiger JM, Pharm D. Efficacy of acitretin in severe psoriasis. *Skin Therapy Lett*. 2003;8:1-3.
189. Lee CS, Koo J. A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:1725-1734.
190. Saurat JH. Retinoids and psoriasis: novel issues in retinoid pharmacology and implications for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:2-6.
191. Pearce DJ, Stealey KH, Balkrishnan R, Alan B, Fleischer AB, Feldman SR. Psoriasis treatment in the United States at the end of the 20th century. *Int J Dermatol*. 2006;45:370-374.
192. Werner B, Bresch M, Brenner FM, Lima HC. Comparative study of histopathological and immunohistochemical findings in skin biopsies from patients with psoriasis before and after treatment with acitretin. *J Cutan Pathol*. 2008;35:302–310.

193. Jadali Z, Izad M, Eslami MB, Mansouri P, Safari R, Mirshafiey A, et al. Th1/Th2 Cytokines in Psoriasis. *Iranian J Publ H.* 2007;36:87-91.
194. Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, Modlin RL, Nickoloff BJ. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol.* 1993;101:701-705.
195. Roussaki-Schulze AV, Kouskoukis C, Petinaki E, Klimi E, Zafiriou E, Galanos A, et al. Evaluation of cytokine serum levels in patients with plaque-type psoriasis. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2005;25:169-173.
196. El Barnawi NY, Giasuddin ASM, Ziu MM, Singh M. Serum cytokine levels in psoriasis vulgaris. *Br J Biomed Sci.* 2001;58:40-44.
197. Zalewska A, Głowacka E, Wyczółkowska J, Tchórzewski H, Narbutt J, Sysa-Jedrzejowska A. Interleukin 6 and 8 levels in plasma and fibroblast cultures in psoriasis. *Mediators Inflamm.* 2006;1:1-6.
198. Chodorowska G. Plasma concentrations of IFN-gamma and TNF-alpha in psoriatic patients before and after local treatment with dithranol ointment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998;10:147-151.
199. Tigalnova M, Bjerke JR, Gallati H, Degré M, Jablonska S, Majewski S, et al. Serum levels of interferons and TNF-alpha are not correlated to psoriasis activity and therapy. *Acta Derm Venereol Suppl.* 1994;186:25-27.
200. Goldfeld AE, McCaffrey PG, Strominger JL, Rao A. Identification of a novel cyclosporin-sensitive element in the human tumor necrosis factor alpha gene promoter. *J ExpMed.* 1993;178:1365-1379.
201. Mahrle G, Schulze HJ, Farber L, Weidinger G, Steigleder GK. Low-dose short-term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: Improvement of skin, nail and joint involvement. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:78-88.
202. Finzi AF, Mozzanica N, Pigatto PD, Cuttanco A, Ippolito F, Carducci G, et al. Cyclosporin versus Etretinate: Italian Multicenter Comperative Trial in severe Plaque-Form Psoriasis. *Dermatol.* 1993;187:8-18.
203. Schöpe R, Höcher J, Schütz N, Farber L, Morsches B. Psoriasis treatment with etretinate versus cyclosporin A. Clinical course and serum concentrations of soluble interleukin-2 receptors and CD8 antigen. *European J Dermatol.* 1992;2:224-230.
204. Shiohara T, Imanishi K, Sagawa Y, Nagashima M. Differential effects of cyclosporine and etretinate on serum cytokine levels in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:568-574.
205. Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis. *Int J Dermatol.* 2001;38:241-251.