



**T.C.**  
**SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**İMİKİMOD İLE UYARILMIŞ FARE PSÖRIAZİS MODELİNDE**  
**GLİSİRİZİK ASİT VE STRONSIYUM KLORİD LOKAL**  
**KULLANIMININ TEDAVİ EDİCİ ETKİSİ**

**Dr. Aykut ALDEMİR**  
**UZMANLIK TEZİ**

**SIVAS**  
**2019**



**T.C.**  
**SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**İMİKİMOD İLE UYARILMIŞ FARE PSÖRIAZİS MODELİNDE**  
**GLİSİRİZİK ASİT VE STRONSIYUM KLORİD LOKAL**  
**KULLANIMININ TEDAVİ EDİCİ ETKİSİ**

**Dr. Aykut ALDEMİR**  
**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Öğr. Üyesi Sibel BERKSOY HAYTA**  
**TEZ DANIŞMANI**

**SIVAS**  
**2019**

## ONAY SAYFASI

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

### İmza

Üye: Prof. Dr. Sedat ÖZÇELİK

Üye: Doç. Dr. Zennure TAKCI

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Sibel BERKSOY HAYTA

Bu tez ....../...../..... tarih ve .....sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. İlhan ÇETİN**

**Tıp Fakültesi Dekanı**



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte kurulunun 10.02.2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile yürürlüğe giren tez yazım kılavuzuna göre yazılmıştır.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, emeklerini ve desteklerini hiç esirgemeyen değerli hocalarım; Prof. Dr. Sedat ÖZÇELİK, Prof. Dr. Melih AKYOL, Dr. Öğr. Üyesi Rukiye GÜNER'e, önerileri ve yardımlarıyla tezimin şekillenmesini ve oluşmasını sağlayan, tez danışmanım olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Sibel BERKSOY HAYTA'ya uzmanlık eğitimimdeki özverisi ve desteği için,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve tüm klinik çalışanlarına,

Desteklerini her zaman yanımda hissettiğim canım eşim Özlem'e ve sevgili aileme teşekkür ederim.

Ayrıca tezimi bilimsel araştırma projeleri kapsamında destekleyen Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'ne teşekkür ederim.

## ÖZET

### İMİKİMOD İLE UYARILMIŞ FARE PSÖRIAZİS MODELİNDE GLİSİRİZİK ASİT VE STRONSIYUM KLORID LOKAL KULLANIMININ TEDAVİ EDİCİ ETKİSİ

AYKUT ALDEMİR, DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM  
DALI, TIPTA UZMANLIK TEZİ, SİVAS, 2019

Psöriazis; dünya populasyonun yaklaşık % 2-3'ünü etkileyen kronik otoinflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen neden olan otoantijen hala bilinmemektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin artışı ve antiinflamatuvar sitokinlerin azalışı lezyonların gelişiminde ana rol oynar. Fizyolojik olarak kalsiyuma benzeyen stronsiyum, keratinosit ve immünoregülatuvar inflamatuvar hücreleri direkt olarak etkileyebilir. Stronsiyumun, in vitro hücre kültürlerinde TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6'da azalmayla birlikte antiinflamatuvar etki oluşturduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda glisirizik asitin antiinflamatuvar özellikleri sebebiyle inflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde kullanılmıştır. Çalışmamızda, stronsiyum ve glisirizik asidin, antiinflamatuvar etkilerine dayanarak, lokal kullanımlarının psöriaziste tedavi edici etkisinin olup olmadığını araştırılması amaçlanmıştır.

Bu bilgiler ışığında, 54 adet dişi genç erişkin, 16-18 haftalık BALB/c fare, rastgele olarak 9 gruba (her bir grupta 6 fare) ayrılmıştır. 8 grupta psöriazis benzeri model, % 5'lik imikimod içerikli krem ile oluşturulmuştur. Model oluşumu sonrasında tedavi gruplarına lokal tedavi için stronsiyum % 5, glisirizik asit % 0.1, glisirizik asit % 0.4, ayrı ayrı ve glisirizik asit % 0.1 + % 0.5 lik stronsiyum klorid kombinasyonu, glisirizik asit % 0.4 + % 0.5 lik stronsiyum klorid kombinasyonu olarak hazırlanan kremler 15 gün boyunca uygulanmıştır, sonrasında hidrokortizon asetat uygulanan pozitif kontrol, herhangi bir krem uygulaması yapılmayan negatif kontrol ve sağlıklı kontrol grupları arasında klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal skorlamalar ile tedavi etkinliği açısından karşılaştırmalar yapılmıştır.

Psöriazis deneysel modelinde lokal olarak uygulanan glisirizik asit ve stronsiyum kloridin psöriaziste iyileşmeyi sağladığı klinik skorlama ile ortaya konulmuş olmasına rağmen bu etkinlik histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak gösterilememiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Psöriazis, stronsiyum klorid, glisirizik asit

## ABSTRACT

### THERAPEUTIC EFFECT OF GLYCYRRHIZIC ACID AND STRONTIUM CHLORIDE LOCAL USE IN IMİCİMÖD-INDUCED MOUSE PSORIASIS MODEL

AYKUT ALDEMİR, MEDICAL SPECIALITY THESIS IN DEPARTMENT OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY, SIVAS, 2019

Psoriasis; the autoantigen is still unknown, although it is accepted as a chronic autoinflammatory disease that affects about 2-3% of the world population. The increase in proinflammatory cytokines and the reduction of anti-inflammatory cytokines play a major role in the development of lesions. Physiologically, the calcium-like strontium, keratinocyte and immunoregulatory inflammatory cells may directly affect. Strontium has been shown to produce antiinflammatory effects in vitro in vitro cultures with decreased TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6. Recently, *Glycyrrhiza glabra* has been used in the treatment of inflammatory skin diseases due to the antiinflammatory properties of glycyrrhizic acid. In our study, it was aimed to investigate whether the local use of psoriasis has a therapeutic effect based on the antiinflammatory effects of strontium and glycyrrhizic acid.

In the light of this information, 54 female young adult, 16-18 weeks old BALB / c mouse were randomly divided into 9 groups (6 mice per group). In 8 groups, psoriasis-like model was formed by applying 5% imiquimod-containing cream to the shaved skin of the rats once daily for 7 consecutive days, with a daily dose of 20 mg / cm<sup>2</sup>. After the formation of the model strontium 5% for local treatment, glycyrrhizic acid 0.1%, glycyrrhizic acid 0.4%, separately and glycyrrhizic acid 0.1% + 0.5% strontium chloride combination, glycyrrhizic acid 0.4% + 0.5% strontium chloride control of hydrocortisone prepared as a combination creams were applied for 15 days, after which the positive acetate, negative control without any cream application and healthy control groups were compared in terms of clinical, histopathological and immunohistochemical scores and treatment efficacy.

Although the local administration of glycyrrhizic acid and strontium chloride in psoriasis model has been demonstrated by clinical scoring in psoriasis, this efficacy could not be demonstrated histopathologically and immunohistochemically.

**Keywords:** Psoriasis, strontium chloride, glycyrrhizic acid

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLOLAR DİZİNİ .....	xiii
1 – GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2- GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Psöriazis.....	4
2.1.1. Tanım .....	4
2.1.2. Tarihçe .....	4
2.1.3 Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Etiyoloji .....	6
2.1.4.1. Genetik .....	6
2.1.4.2. Tetikleyici Faktörler.....	9
2.1.5. Patogenez .....	12
2.1.5.1. T Hücreleri .....	13
2.1.5.2. Dentritik Hücreler .....	19
2.1.5.3. Makrofajlar.....	20
2.1.5.4. Keratinositler.....	21
2.1.5.5. Nötrofiller.....	21
2.1.5.6. Mast Hücreleri.....	22
2.1.5.7. Natural Killer (NK) T Hücreleri .....	22
2.1.5.8. Sitokin ve Kemokinler .....	23
2.1.5.9. Antimikrobiyal Peptitler.....	28
2.1.6. Klinik .....	29
2.1.6.1. Psöriaziste Fenomenler .....	29
2.1.6.2. Psöriazis Klinik Tipleri. ....	30
Psöriazis Vulgaris.....	31



Guttat Psöriazis.....	31
Eritrodermik Psöriazis .....	32
Püstüler Psöriazis .....	32
a) Generalize Püstüler Psöriazis .....	33
b) Lokalize Püstüler Psöriasis.....	33
2.1.6.3. Psöriazis Tutulumunun Lokasyona Göre Fenotipleri .....	34
Saçlı Deri Psöriazisi .....	34
Mukoza.....	34
Tırnak Psöriazisi.....	35
Psöriatik Artrit .....	35
2.1.6.4. Psöriazise Eşlik Eden Komorbiditeler .....	37
Metabolik Sendrom .....	37
Kardiyovasküler Riskler.....	38
Maligniteler .....	39
Psikiyatrik Hastalıklar .....	39
İmmün Aracılı İnflamatuvar Hastalıklar .....	40
2.1.7. Tanı .....	40
2.1.7.1. Öykü ve Fizik Muayene .....	40
2.1.7.2. Laboratuvar Bulguları .....	40
2.1.7.3. Histopatoloji.....	41
2.1.7.4. Ayırıcı Tanı .....	41
2.1.8. Klinik Skorlama.....	42
2.1.9. Tedavi .....	42
2.1.9.1. Topikal Tedavi .....	43
Topikal kortikosteroidler .....	43
Vitamin D Analogları .....	44
Katran Preparatları .....	45
Antralin.....	45
Tazaroten .....	45
Topikal Kalsinörin İnhibitörleri .....	46
Keratolitikler .....	46
Nemlendiriciler.....	46

2.1.9.2. Fototerapi .....	47
UVB.....	47
PUVA.....	48
2.1.9.3. Sistemik Tedaviler .....	49
Metotreksat.....	50
Siklosporin.....	51
Sistemik Retinoidler .....	52
Diğer Sistemik Tedaviler.....	53
Biyolojik Ajanlar .....	53
Etanersept.....	54
Adalimumab.....	55
Ustekinumab .....	55
Sekukinumab.....	56
2.2. Meyan Kökü ( <i>Glycyrrhiza Glabra</i> ).....	56
2.2.1. Saponinler .....	57
Glisirizik Asit.....	58
Antiviral Etki.....	59
Antimikrobiyal Etki.....	60
Antitümör Etki.....	60
Hepatoprotektif Etki .....	60
Kardiyoprotektif Etki .....	60
Antiülserojenik etki .....	61
Antianjiyojenik etki .....	61
Nöroprotektif Etki .....	61
Antiinflamatuvar Etki.....	61
2.3. Stronsiyum Klorid .....	62
2.3.1. Stronsiyum Klorid Etkileri.....	64
2.4. Psöriazis Hayvan Modeli Oluşturulması.....	66
3.1. Fareler ve Araştırma Onayı .....	69
3.2. Psöriazis Model Oluşumu Ve Deney Grupları.....	69
3.3. İnflamasyonun Şiddet Skorlaması.....	70
3.4. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal İncelemeler.....	70

3.5. İstatiksel Değerlendirme.....	71
4- BULGULAR.....	72
5-TARTIŞMA.....	88
6-SONUÇ VE ÖNERİLER.....	93
7-KAYNAKLAR.....	94



**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>Th</b>	: T Helper
<b>TNF</b>	: Tümör Nekrozis Faktör
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>Sr</b>	: Stronsiyum
<b>Mg</b>	: Magnezyum
<b>Kg</b>	: Kilogram
<b>GL</b>	: Glisirizik asit
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit
<b>MÖ</b>	: Milattan önce
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijeni
<b>PSORS</b>	: Psoriasis susceptibility
<b>MHC</b>	: Majör histokompatibilite kompleksi
<b>CCHCR1</b>	: Coiled-coil- $\alpha$ -helical-rod protein
<b>CDSN</b>	: Korneodesmosin
<b>AP-1</b>	: Aktivatör protein
<b>HIV</b>	: İnsan immün yetmezlik virüsü
<b>CD</b>	: Clusters of differentiation
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>NK</b>	: Natural killer
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>PUVA</b>	: Psoralen-ultraviyole-A

<b>DH</b>	: Dentritik hücre
<b>TCR</b>	: T hücre reseptörü
<b>ICAM</b>	: İntersellüler adezyon molekülü
<b>LFA-3</b>	: Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen
<b>CLA</b>	: Kutanöz lenfosit ilişkili antijen
<b>Treg</b>	: T regulatuar
<b>TGF</b>	: Transforme edici büyüme faktörü
<b>STAT</b>	: Sinyal transduser ve transkripsiyon aktivatörü
<b>CRP</b>	: C reaktif proteini
<b>TNFR</b>	: TNF reseptörü
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	: Nükleer faktör kapa beta
<b>MAPK</b>	: Mitojen ile aktive edilen protein kinaz
<b>ROR</b>	: Orphan nükleer reseptör
<b>CCR</b>	: Kemokin (C-C) motif reseptör
<b>FOXP3</b>	: Forkhead box P3
<b>mDH</b>	: Miyeloid dentritik hücre
<b>pDH</b>	: Plazmositoid dentritik hücre
<b>iNOS</b>	: İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz
<b>MCP</b>	: Monosit kemotaktik protein
<b>TLR</b>	: Toll like reseptör
<b>APC</b>	: Antjen sunucu hücre
<b>EGF</b>	: Epidermal growth factor

<b>GM-CSF</b>	: Granülosit/makrofaj koloni uyarıcı faktör
<b>mRNA</b>	: Messenger RNA
<b>TYK</b>	: Tirozin kinaz
<b>JAK1</b>	: Janus kinaz 1
<b>AMP</b>	: Antimikrobiyal peptid
<b>HSP</b>	: Isı şok proteini
<b>PRP</b>	: Pitriasis rubra pilaris
<b>ACH</b>	: Acrodermatitis Continua of Hallopeau
<b>DI</b>	: Desilitre
<b>PAI</b>	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
<b>VKI</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>Ig</b>	: İmmünglobulin
<b>PAŞİ</b>	: Psoriasis alan ve şiddet indeksi
<b>DYKİ</b>	: Dermatoloji yaşam kalite indeksi
<b>MOP</b>	: Metoksipsoralen
<b>DB-UVB</b>	: Dar bant ultraviyole B
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>PPD</b>	: Purifiye protein derivative
<b>ALT</b>	: Alanin transaminaz
<b>AST</b>	: Aspartat transaminaz
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>PsA</b>	: Psöriatik artrit

<b>NYKB</b>	: New York Kalp Birliği
<b>HCV</b>	: Hepatit C Virusu
<b>HSV</b>	: Herpes Simpleks Virusu
<b>GA</b>	: Glisirizik Asit
<b>MRSA</b>	: Metisilin Resistan Stafilokokkus Aureus
<b>COX</b>	: Siklooksijenaz
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>H-E</b>	: Hematoksilen-Eozin
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik hormon

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1:</b> Th-1 ve Th-17 hücrelerinin diferansiasyon, proliferasyon ve efektör fonksiyonlarını gerçekleştiren sitokin ve transkripsiyon faktörleri .....	18
<b>Şekil 2:</b> TNF- $\alpha$ 'nın biyolojik etkileri.....	24
<b>Şekil 3:</b> GL kimyasal yapısı.....	59





## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Psöriazis (PSORS) ve psöriatik artrit (PSORAS) lokusları .....	8
<b>Tablo 2.</b> Psöriazisin klinik sınıflandırması .....	30
<b>Tablo 3.</b> Psöriatik artritte CASPAR kriterleri .....	37
<b>Tablo 4.</b> Periyodik sistemin 2. grubunun biyolojik olarak önemli unsurlarının fiziksel özellikleri: Mg, Ca ve Sr ve bunların 70 kg'lık standart bir erkeğin vücudundaki dağılımı .....	64
<b>Tablo5.</b> Gruplara ilişkin IL-1, IL-17, TNF- $\alpha$ boyanan lenfosit sayılarının karşılaştırılması .....	72
<b>Tablo 6.</b> IL-1 boyanan lenfosit sayıları açısından her bir grubun kontrol grubuyla karşılaştırılması .....	73
<b>Tablo 7.</b> IL-17 boyanan lenfosit sayıları açısından her bir grubun kontrol grubuyla karşılaştırılması .....	74
<b>Tablo 8.</b> TNF- $\alpha$ boyanan lenfosit sayıları açısından her bir grubun kontrol grubuyla karşılaştırılması .....	75
<b>Tablo 9.</b> Her bir gruba ait değişik zamanlardaki deri eritem ölçümlerinin karşılaştırılması .....	76
<b>Tablo 10.</b> Gruplara ilişkin 5. Gün, 10. Gün ve 15. Gün eritem ölçümlerinin karşılaştırılması .....	77
<b>Tablo 11.</b> Her bir gruba ait deri eritem ölçümlerinin ikişerli zaman aralıklarında karşılaştırılması .....	78
<b>Tablo 12.</b> Her bir gruba ait değişik zamanlardaki deri skuam ölçümlerinin karşılaştırılması .....	79
<b>Tablo 13.</b> Gruplara ilişkin 5. Gün, 10. Gün ve 15. Gün skuam ölçümlerinin karşılaştırılması .....	80
<b>Tablo 14.</b> Her bir gruba ait deri skuam ölçümlerinin ikişerli zaman aralıklarında karşılaştırılması .....	81
<b>Tablo 15.</b> Her bir gruba ait değişik zamanlardaki deri kalınlık ölçümlerinin karşılaştırılması .....	82
<b>Tablo 16.</b> Gruplara ilişkin 5. Gün, 10. Gün ve 15. Gün deri kalınlık ölçümlerinin karşılaştırılması .....	83

<b>Tablo 17.</b> Her bir gruba ait deri kalınlık ölçümlerinin ikişerli zaman aralıklarında karşılaştırılması .....	84
<b>Tablo 18.</b> Her bir gruba ait değişik zamanlardaki kumulatif ölçümlerin karşılaştırılması .....	85
<b>Tablo 19.</b> Gruplara ilişkin 5. Gün, 10. Gün ve 15. Gün kumulatif ölçümlerin karşılaştırılması .....	86
<b>Tablo 20.</b> Her bir gruba ait kumulatif ölçümlerin ikişerli zaman aralıklarında karşılaştırılması .....	87



## 1 – GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalık olarak kabul edilen psöriasisin patogeneğinde T helper1 (Th 1) ve Th17 sitokin profili ana rol oynar. Proinflamatuvar sitokinlerin artışı (tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), İnterferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), İnterlökin-6 (IL-6), IL-8, IL-12, IL-17, IL-18,IL23) ve anti inflamatuvar sitokinlerin (IL-10, IL-4) azalışı psöriatik lezyonların gelişiminde ana rol oynar. Özellikle üç sitokin (TNF- $\alpha$ , IL-17 ve IFN- $\gamma$ ) psöriatik lezyon gelişiminde ana rol oynadığı gözükmeğdir. TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  primer inflamatuvar faktörler olarak sekonder inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin sentezine yol açarlar (1).

Psöriasisli olguları tedavi ederken amaç; hastalıkta erken ve hızlı kontrol sağlamak, hastalık tarafından tutulan vücut yüzey alanını azaltmak, plak lezyonları azaltmak, hastayı uzun süre remisyonunda tutmak, relapsları önlemek, yan etkilerden kaçınmak ve hastanın yaşam kalitesini yükseltmek olmalıdır. Genellikle lezyonların tamamen gerilemesi çok akılcı bir yaklaşım değildir (2).

Hafif olgularda topikal tedaviler yeterli olurken; orta ya da şiddetli psöriasisli olgular, psöriatik artrit, eritrodermik ve püstüler psöriasisli olgularda sistemik ilaçlar tercih edilir (3,4). Ancak hafif şiddetli psöriaziste hasta topikal tedavilerden fayda görmüyorsa veya yan etkiler gelişmiş ise, hastanın yaşam kalitesinin düşüklüğü ve kullanılacak sistemik tedavinin riskleri birbirini dengeliyorsa fototerapi veya sistemik tedaviler kullanılabilir (5).

Psöriasisin topikal tedavisinde kortikosteroidler, antralin, tazaroten ve vitamin D3 analogları en yaygın kullanılan ajanlardır (6). Sistemik olarak en sık kullanılan tedaviler metotreksat, retinoidler ve siklosporin tedavileridir (7). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, psöriyazisli hastaların % 20'sinin tedavi sonuçlarından tatmin olmadığının ve % 40'ının ağızdan uygulanan tedavilere uyum sağlayamadığının gösterilmesiyle birlikte yeni tedavi arayışlarına gidilmiştir. Bu arayışlar sonunda biyolojik ajanlar psöriaziste kullanıma girmiştir (8). Halen birçok psöriasis hastası yeni alternatif tedaviye ihtiyaç duyar (9).

Stronsiyum (Sr), fizyolojik olarak kalsiyuma benzemektedir. Vücutta % 99'u kemik dokuda bulunmaktadır. Yine kalsiyuma benzer şekilde proteinlere bağlanmakta ve kalsiyumun bağlandığı ligandlarla da interaksiyon

gösterebilmektedir (10). Sr'nin vücuttan atılımı üriner ve fekal yolla olmaktadır. Bazı hayvan çalışmalarında yüksek dozda kemik dokuya ait yan etkilerin olduğu bildirilmiştir. 40 miligram (mg) / kilogram (kg) dozlarında Sr'ye ait yan etkilerin gözlenmediği çalışmalarda gösterilmiştir (10).

Sr bileşikleri (özellikle Sr klorid ve Sr ranelat) endüstri ve tıp alanlarında kullanılmaktadır (10). Sr, kimyasal ve biyolojik davranışının kalsiyuma benzemesi nedeniyle insan vücudunda, kemiklerde ve dişlerde birikerek bazı biyolojik etkilere neden olmaktadır (11,12).

Sr tuzları rutin klinik pratiğinde osteoporoz, hassas diş tedavisi ve kemik metastazlarına bağlı kemik ağrılarının tedavisinde kullanılmaktadır (13). Sr bileşiklerinin cilt üzerine etkileri de vardır. Sr klorid cilt ve mukozalardaki antiirritan ve antiallerjik etkisinden dolayı kozmetik ve dermatoloji alanında kullanılabilir (14).

Sr deride bulunan sinir uçlarında nörotransmitter salınımını tetikleyen kalsiyum kanallarında kalsiyuma benzer etki yapmakta, ancak kalsiyuma bağımlı depolarizasyonda kalsiyuma göre daha az güçlü olmaktadır. Sr keratinosit ve immünoregülatuar inflamatuvar hücreleri de direkt olarak etkileyebilir. İn vitro kültürlerinde TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6'da azalma sağladığı gösterilmiştir (15).

Glisirizik asit (GL) veya glisirizin, meyan kökü özütlerinin doğal ve büyük pentasiklik triterpenoid glikozididir (16). Anti-inflamatuvar, antiviral (17,18) ve antitümöral (19,20) gibi çeşitli farmakolojik ve biyolojik özellikleri vardır. 1946'da, Revers (21) meyan kökünün anti-ülser etkilerini bildirmiştir. Buna ek olarak GL, antitümöral / proliferatif aktiviteleri, antioksidatif (22) ve serbest radikal temizleme aktiviteleri (23) gibi hücrel fonksiyonları düzenleyebilir; antianjiyojenik etki (24) gösterebilir ve immün yanıtı açabilir (25).

GL ve türevleri, inflamatuvar deri hastalıklarını düşük toksisite ile tedavi etmek için son zamanlarda kullanılmıştır. Yine de GL'nin psöriasis üzerindeki etkileri ile ilgili moleküler ayrıntılar tam olarak anlaşılammıştır (26).

GL, lipopolisakkarit (LPS) ile aktive olan makrofajlarda (27) ve LPS ile oluşturulan fare karaciğer hasarında nitrik oksit aktivitesini ve inflamatuvar sitokin üretimini inhibe eder (28). Dahası, çalışmalar glisirizinin antiinflamatuvar etkisinin membrana bağlı reseptör sinyali ile girişimden kaynaklandığını göstermiştir (29).

Bu çalışmada; psöriasis fare modelinde GL farklı konsantrasyonlarının ve Sr

kloridin tek başlarına ve her ikisinin kombine formlarının lokal kullanımlarının, inflamasyon azaltıcı etkilerine dayanarak, psöriazisteki tedavi etkinlikleri hakkında bilgi sağlanabilmesi amaçlanmıştır.



## 2- GENEL BİLGİLER

### 2.1. Psöriazis

#### 2.1.1. Tanım

Psöriazis, deri üzerinde farklı alanlarla lokalize veya dissemine olarak görülebilen karakteristik, keskin sınırlı eritemli skuamli plakları olan yaygın kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (30). Tırnak ve eklem tutulumu yapan bu dermatoz, skuamli plakların renginden dolayı toplumda ‘sedef hastalığı’ olarak da bilinir (31,32). İmmün aracılı mekanizmalarla geliştiği için derinin immün aracılı inflamatuvar hastalığı olarak da tanımlanabilir (33).

#### 2.1.2. Tarihçe

Psöriazis uzun yıllardır insanları etkileyen bir deri hastalığıdır. İlk olarak 2. yüzyılda Celsus psöriazis benzeri lezyonları tanımlamıştır. Milattan önce (MÖ) 460-377 yıllarında Hipokrat, psöriazis ve lepra gibi hastalıklardaki benzer kuru ve kepekli lezyonlar anlamına gelen hypopsorodea terimini ‘Epidemics’ adlı kitabında kullanmıştır. Galen ise MÖ 129-99 yılları arasında göz kapağı ve genital bölgede meydana gelen skuamli lezyonları tanımlamak için kullandığı psora kelimesini ‘Definitiones Medicae’ kitabında belirtmiştir (34).

Yıllar boyunca lepra ve psöriazis birbiriyle ayırt edilememiş ve psöriazisli hastalar toplumdan dışlanmışlardır. Robert William ilk kez ‘lepra geracorum’ ve ‘psora leprosa’ adlarıyla iki ayrı hastalık betimleyerek ve psöriazisin kliniğini anlatarak özel bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur (35). Lepra ile psöriazis kesin ayrımı 1841 yılında Hebra sayesinde netlik kazanmıştır (34). 1876 yılında Heinrich Koebner köbner fenomeni olarak bilinen travma sonrası cildin sağlam alanlarında psöriazis gelişimini tanımlamıştır (36).

#### 2.1.3 Epidemiyoloji

Psöriazis dünya çapında yaygın olarak bulunur, ancak sıklığı farklı etnik gruplar arasında geniş varyasyon gösterir. Yapılan çalışmalara göre, farklı populasyonlardaki yaygınlık % 0'dan % 11,8'e kadar değişebilmektedir (37). Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda, özellikle araştırma yöntemleri (klinik temelli

veya nüfusa dayalı, muayene temelli veya ankete dayalı) dikkate alındığında, birçok etkileyici faktör dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte, mevcut nüfus temelli çalışmaların incelenmesi, % 0,2 ila % 4,8 arasında değişen prevalansı ortaya koymaktadır (38). Norveç'te gözlemlenen en yüksek prevalans, pozitif yanıtların doğrulanması olmadan anket yoluyla tespiti dayanılarak elde edilmiştir. Danimarka'dan yapılan başka bir çalışmada, anketi pozitif olarak yanıtlayanların dermatolojik muayeneyle doğrulanmasından sonra, prevalansın % 25 oranında azaldığı görülmüştür (39). Norveç anket çalışması hariç, Avrupa'da bildirilen en yüksek rapor edilen vakalar Danimarka (% 2,9), Faeroe Adaları (% 2,8), Kuzey Avrupa'da (% 2) mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri'nde popülasyon temelli (ancak muayeneye ile doğrulanmamış) çalışmalar, yılda yaklaşık 150.000 yeni tanı konulmuş vaka ile % 2,2 ila % 2,6 arasında değişen prevalans ortaya koymuştur. Psöriazisin yıllık maliyetinin bu ülke için 3 milyar doların üzerinde olduğu düşünülmektedir. Asya'da psöriazis insidansı % 0,3-% 1,2 arasındadır (40). Türkiye'de yapılan Kundakçı ve ark.'nın çalışmasında psöriazis prevalansı % 1,3 olarak tespit edilmiştir (41).

Psöriazis beyaz ırkta daha fazla tespit edilmiştir. En sık Kuzey Avrupalılarda görülürken, Japon ve Eskimolarda çok daha az görülür, Kızılderililerde ise hemen hemen hiç görülmemiştir (42,43). Hastalık kutup bölgelerinde daha yüksek prevalansa sahipken tropikal ve subtropikal ülkelerde daha az görülmektedir (44).

Erkekler ve kadınlar eşit sıklıkta etkilenmektedir ve hastaların % 75'i 40 yaşından önce psöriazis tanısı almıştır. Hastalığın ilk belirtileri genellikle yaşamın üçüncü dekadında ortaya çıkar. Hastalığın başlangıcının iki dönemde pik yaptığı gösterilmiştir; büyük pik 20-30 yaş arasındadır ve 50-60 yaş arasında daha küçük bir pik meydana gelir, bu durum hastalığın diabetes mellitusa benzer olduğu hipotezinin ileri sürülmesine yol açar. Erken başlangıçlı Tip 1, geçmişte güçlü bir aile öyküsü olan insan lökosit antijeni (HLA) ile ilişkilidir ve daha şiddetli seyretme eğilimindedir. Geç başlangıçlı Tip 2, HLA ilişkisine sahip değildir, sporadiktir ve genellikle daha hafif seyredir. Tip 1 psöriazis daha yakın olarak HLA-Cw6, HLA-B57 ve HLA-DR7 ilişkilidir. Tip 2 psöriaziste eklem ve tırnak tutulumu daha belirgindir ve en sık HLA-Cw2 ile birliktelik gösterir (45,46).

Çocuklardaki prevalans Avrupa'da genel olarak % 0,71 iken, Asya'da çocuklarda nerdeyse hiç psöriazis saptanmamıştır (47). Çocuklarda erişkinlerde olduğu gibi psöriazisin en çok plak tipi görülür, fakat guttat tip çocuklarda erişkinlerden daha fazla görülmektedir (48). Yapılan bir çalışmada çocukluk çağında psöriazis, erkeklere kıyasla kızlarda daha sık gözükmetedir ve daha erken başlamaktadır, kız/erkek oranı 1,5/1 olarak bulunmuştur (49).

#### **2.1.4. Etiyoloji**

Psöriazis, hem çevresel hem de genetik faktörler üzerinde etiyolojik temelleri olan yaygın inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi, gerçek sebebi zayıf bir şekilde tanımlanmıştır. Bununla birlikte, genetik faktörlerin hastalığa yatkınlığa katkıda bulunduğu bilinmektedir (50).

##### **2.1.4.1. Genetik**

Psöriazisin genetik faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündüren önemli epidemiyolojik ve gözlemsel veriler; beyaz ırkta sık görülürken Eskimo ve Okyanus adalarının yerlileri gibi bazı ırklarda hiç görülmemesi, ebeveynlerden birinde psöriazis varlığında çocukta psöriazis görülme oranınının % 20-30, ebeveynlerin her ikisinde psöriazis varlığında % 50-70 olarak saptanması, ikizler değerlendirildiğinde dizigotik ikizlerin her ikisinde de psöriazis görülme oranı % 20 iken, monozigotik ikizlerde bu oranın % 55 olmasıdır (51). Çocukluk dönemi psöriazisi olan hastaların % 71'inde aile öyküsü vardır (52).

Gensel bağlantı (Linkage) çalışmalarında psöriaziste istatistiksel olarak anlamlı kanıtlar gösteren on kromozomal lokus tespit edilmiştir (psoriasis susceptibility 1-10; PSORS 1-10). Bununla birlikte, psöriazisli ailelerin genetik şemalarında tutarlı bir şekilde tespit edilen tek bölge, PSORS1 olarak adlandırılan 6 numaralı kromozomdaki majör histokompatibilite kompleksi (MHC) bölgesidir ve psöriaziste farklı geniş çaplı genom taramalarında bu bölgedeki belirteçlerin defalarca en büyük ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu bölgenin psöriaziste genetik yatkınlığın % 50'sine kadar sorumlu olduğu düşünülmektedir. PSORS1 içinde, psöriazis için bugüne kadar en güçlü aday gen olan HLA-C geni, allel HLA-Cw6 baskın risk aleli olarak gösterilmiştir (52).



HLA-Cw6, psöriazis hastalarının % 60'ında, genel populasyonda % 15 oranında görülür. Bu aleli taşıyan bireyler, psöriazis gelişmesi için 10-20 kat artmış riske sahiptir. HLA-Cw\*0602 homozigot bireyler, HLA-Cw6 heterozigot bireyler ile karşılaştırıldığında, psöriazis gelişme riskinin 2,5 kat arttığı bir dozaj etkisi gözlenmiştir. Homozigot bireyler ayrıca erken başlangıç yaşarlar fakat hastalık şiddeti etkilenmez (53). HLA-Cw6 alleli, erken başlangıçlı psöriazis hastalarının % 90'ında, geç başlangıçlı psöriazis hastalarının % 50'sinde ve kontrol grubunun sadece % 7,4'ünde mevcuttur. HLA-Cw6 pozitif ve negatif psöriazis hastaları kendine özgü klinik fenotipler sergileyebilirler. Erken başlangıçlı ve aile öyküsü pozitif olan Tip 1 psöriazis; HLA-Cw6 ile yüksek oranda ilişkilidir. Guttat psöriazis, hem akut başlangıçlı hem de persistan eruptif psöriazis çoğunlukla HLA-Cw6 pozitif hastalarla sınırlıdır. Ancak, HLA-Cw6 negatif hastalarda psöriazis tırnak tutulumu, palmoplantar püstüloz ve psöriatik artrit daha yaygındır. HLA-Cw\*0602, daha erken hastalık başlangıcı dışında, rekürren psöriazis ile ilişkilidir. Gebelik sırasında kısmi veya total remisyon HLA-Cw\*0602 pozitif kadınlarda çok daha sık görülürken, HLA-Cw\*0602 negatif gebe kadınlarda hastalık prognozunda değişmeme veya kötüye gitme mevcuttur. Koebner fenomeni de HLA-Cw6 pozitif hastalarda daha yaygındır (52). PSORS1 gen bölgesinde, HLA-Cw6 dışında keratinosit proliferasyonunu etkileyen coiled-coil- $\alpha$ -helical rod protein 1 (CCHCR1) ve keratinosit kohezyonu ile ilişkili bir desmosomal protein korneodesmosin (CDSN) genleri yer almaktadır (54).

PSORS2 lokusu, 17q kromozomunun telomer ucunun yanında yer almaktadır. İlk olarak 1994'de rapor edilmiş ve 3 bağımsız grup tarafından onaylanmıştır (55).

PSORS3 lokusu 1996 yılında 4q34 kromozomunda bildirilmiştir ve erken başlangıçlı psöriazisin, bu bölgede tip 1 IFN üretimini düzenleyen bir proteini kodlayan gen ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bir başka lokus olan PSORS9, 3 bağımsız grup tarafından PSORS3 bölgesinin sentromerik (4q31) alanında bildirilmiştir. IL-15 geni de dahil olmak üzere bu bölgede immünolojik olarak önemli proteinleri kodlayan birkaç gen bulunur. Şiddetli kombine immünyetmezlikli fareler üzerinde psöriatik ksenograftlar, IL-15'e karşı antikorlar ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (55).

PSORS4 lokusu, 1q2132 kromozomundaki epidermal differansiyasyon gen kompleksinde yer alır ve bağımsız olarak doğrulanmıştır. Bu genlerin kodladığı S100 proteinleri, lökositler için kemotaktik aktivite de dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynar. Bazıları, psöriatik keratinositlerde upregüle düzenlenmiştir (55).

3q2121 Kromozomu üzerindeki PSORS5 lokusu ve 19p1335 kromozomundaki PSORS6 lokusu bağımsız gruplar tarafından teyit edilmekle birlikte, PSORS6 lokusu keratinosit diferansiyasyonunu kontrol eden Aktivatör Protein 1 (AP-1) transkripsiyon faktörü ailesinin bir üyesi olan JUNB genini barındırır (55).

**Tablo 1.** Psöriazis (PSORS) ve psöriatik artrit (PSORAS) lokusları (54)

Lokus	Bölge	Aday genler/fonksiyon
PSORS1	6p21.3	HLA-Cw6, CDSN, HCR, HERV-K, HCG2, 7PSORS1C3, POU5F1, TCF19, CCHCR1, LMP, SEEK1, SPR1
PSORS2	17q25	RUNX1, RAPTOR, SLC9A3R1, NAT9, TBCD
PSORS3 IRF-2	4q34	IRF-2
PSORS4	1q21	Loricrin, Filaggrin, Pglyrp3,4; S100 genes and late cornified envelope (within the epidermal differentiation complex)
PSORS5	3q21	SLC12A8, cystatin A, zinc finger protein 148
PSORS6	19p13	JunB
PSORS7	1p	PTPN22 (1p13), IL-23R (1p32.1-31.2)
PSORS8/PSORAS1	16q	CX3CL1, CX3R1, NOD2/CARD15
PSORS9	4q31	IL-15
PSORS10	18p11	-

Psöriazis ile HLA arasındaki ilk ilişki 1972 yılında raporlanmıştır. HLA-Cw6 dışında, HLA-B13, HLA-B37, HLA-B46, HLA-B57, HLA-Cw1, HLA-DR7 ve HLA-DQ9 gibi birçok HLA lokus ve alleli ile psöriazis arasında ilişki tespit edilmiştir. HLA-Cw6 yanı sıra, HLA-Cw1 ve HLA-B46 içeren bir haplotip Tayland ve Japonya'da psöriazis ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bu haplotip Güneydoğu Asya

populasyonlarına özgüdür. Tayland'daki çalışmalarda, psöriazisli hastaların yaklaşık üçte biri HLA-Cw6 ilişkili, üçte biri HLA-Cw1-B46 ilişkilidir ve üçte biri HLA ile ilişkili değildir. HLA-Cw6, psöriazis hastalarında erken başlangıç yaşı ile ilişkilidir, aksine, HLA-Cw1-B46 haplotipi, erken ve geç başlangıçlı psoriatis hastalarında eşit derecede yaygındır. HLA-Cw6'nın aksine, HLA-Cw1-B46 haplotipi ve guttat psöriazis arasında bir ilişki yoktur. HLA-Cw1-B46 haplotipi miyastenia gravis ve Graves hastalığı da dahil olmak üzere diğer otoimmün hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (39).

HLA-Cw6 taşıyan olgularda psöriatik artrit daha az görülür ve daha hafif seyrederken, HLA-B27, HLA-B38 ve HLA-B39 varlığında psöriatik artrit görülme olasılığı daha fazladır, HLA-B27 en çok aksiyal varyant ile ilişkilidir (39).

HLA-B27'nin özellikle püstüler psöriazis, akrodermatitis continua Hallopeau'de, HLA-B13 ve HLA-B17'nin eritrodermik psöriazis ve çocuk hastalarda guttat psöriaziste, HLA-Aw19 ve HLA-Bw35'in palmoplantar püstülozda, HLA-DRB1\*0701/2'nin ise erken başlangıçlı psöriaziste pozitifliği saptanmıştır (56,57).

#### **2.1.4.2. Tetikleyici Faktörler**

Her ne kadar güçlü kalıtsal faktörler psoriazisin gelişmesine yol açsa da, psöriazisin patofizyolojisinde birçok çevresel faktörün rol oynadığı gösterilmiştir. Fiziksel travma, psikolojik stres, güneş yanığı, ameliyat, ilaçlar ve enfeksiyonlar gibi dış tetikleyiciler, genetik bir yatkınlığa sahip olan bireylerde başlangıçtaki psöriazis atağını tetikleyebilirler. Bu tetikleyiciler ayrıca psöriazisi şiddetlendirmekte ve ciddi bir nükse neden olabilmektedir (58)

Travma: Koebner fenomeni dermatolojide en iyi bilinen antitelerden biridir. İlk olarak 1876 yılında Heinrich Koebner tarafından kutanöz travma sonrası psöriazis hastalarının tutulum olmayan cildinde psöriatik lezyonların oluşumu olarak tanımlanmıştır. Bu izomorfik fenomenin günümüzde vitiligo, liken planus ve Darier hastalığı gibi çeşitli hastalıkları kapsadığı bilinmektedir (59). Psöriazisli olgularda fiziksel travmalar, yanıklar, böcek ısırıkları, cerrahi insizyonlar, alerjik reaksiyonlar, irritasyon ve radyasyon maruziyeti lezyon gelişimini tetikleyebilmektedir (60).

Enfeksiyon: Psöriazisin tetiklenmesinde enfeksiyöz etiyolojinin rolü, bakteriyel (*streptococcus pyogenes*, *staphylococcus aureus*), viral (papillomaviruslar, retroviruslar, endojen retroviruslar) ve fungal (*Malassezia*, *Candida albicans*) enfeksiyon vakalarında iyi bir şekilde tanımlanmıştır. En önemlisi, *grup A β-hemolitik streptokok* ve guttat psöriazisin akut başlangıcı arasındaki ilişkidir. Ayrıca, bakteriyel endotoksinlerin süperantijenler olarak hareket edebildiği ve T hücresi içeren karmaşık bir kaskada neden olabileceği düşünülmektedir. *İnsan İmmünyetmezlik Virusu-1 (HIV-1)* enfeksiyonu, insidansı oldukça değişken olmasına rağmen psöriazisin önemli bir tetikleyicisidir. HIV-1 enfeksiyonunun ilk klinik belirtisi olarak psöriasiform dermatit meydana gelebilir. HIV-1 (+) hastalarda psöriazis sıklığı artmaz ancak bu popülasyonda hastalık şiddeti daha fazladır. Bunun nedeni ise regülatuar Clusters of Differentiation 4+T (CD4+T) hücrelerindeki azalmaya ve CD8+T hücre aktivitesindeki artışa bağlanmıştır. İlginç bir şekilde, polimeraz zincir reaksiyonu, psöriatik deri örneklerinin % 89-90'ında insan papillomavirüslerinin deoksiribonükleik asit (DNA)'sını ortaya çıkarmıştır. Bu virüs ailesinin keratinositler içinde döngüye girdiği göz önüne alındığında, E6 ve E7 gibi erken proteinler aracılığıyla keratinosit proliferasyonunu indüklemeleri olasıdır (58).

İlaçlar: Mevcut psöriazisi agra ve edebilecek veya ilk kez indükleyebilecek birçok ilaç mevcuttur. Bunlar içinde en iyi bilinenler; beta blokerler, lityum, propranolol, klorokin, hidrosiklorokin, digoksin, klonidin, amiodaron, kinidin, fluoksetin, karbamazepin, olanzapin, doksisisiklin, penisilin, amoksisilin, ampisilin, interferon, imikimod, gemfibrozildir (61).

Alkol Ve Sigara Kullanımı: Psöriazis hastalığının ortaya çıkmasında sigaranın etkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Huerta ve ark.'nın yaptığı çalışmada günde 20'den fazla sigara içiminin psöriazis başlangıç riskini en az 2 kat arttırdığı gösterilmiştir (62). Naldi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada psöriazis riskinin sigara içen ve sigarayı bırakmış hastalarda, hiç sigara içmemiş olanlardan daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. (63). Sigara ile psöriazis şiddeti arasındaki ilişkiyi araştıran ilk epidemiyolojik çalışmada Fortes ve ark. günde 20'den fazla sigara içen psöriazis hastalarında günde 10'dan az sigara içen hastalara göre hastalık şiddetinin 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sigaranın etkisinin kadınlarda daha

önemli olduğunu saptamışlardır. Psöriazisin yaşam kalitesini bozması ve kronik bir seyir göstermesinden dolayı bu hastalarda sigara kullanım alışkanlığının daha fazla ortaya çıkmış olabileceğinden de bahsedilmektedir (64).

Aşırı alkol tüketimi daha ciddi hastalıklarla ilişkilidir, sistemik tedavi seçeneklerini sınırlandırabilir, psöriazisi daha az stabil ve tedavi edilmesi zor bir hale getirebilir (65).

Obezite: Psöriazis ile obezite arasında tartışılmaz bir ilişki mevcuttur. Obezite psöriazis oluşumunda ve psöriazisin uzun süreli klinik sonuçlarının ortaya çıkmasında yüksek bir riske yol açar, aksine kilo vermek psöriazisi iyileştirebilir. Bir proinflamatuvar sitokin ağının, özellikle TNF- $\alpha$  nın hem obezite hem de psöriazisin patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Obezitede görülen kronik düşük seviye inflamasyon, obez hastalarda psöriatik lezyonların yaygınlığına katkıda bulunabilir. Obezitede TNF- $\alpha$ 'nın, adipoz dokudaki inflamatuvar hücrelerden (makrofajlar) ve psöriazisteki aktive T hücrelerinden üretildiği varsayılmaktadır. Ayrıca, obezitede ghrelin ve leptin gibi metabolik hormonların seviyelerindeki değişiklikler, aynı zamanda, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar mediatörlerin salınımını arttırarak psöriazisin patogenezinde de rol oynayabilir. Obez psöriazis hastalarının obezite tedavisinin inflamasyonu azaltmak için sekonder kazanç sağlayabileceği varsayılmaktadır. Bu obezitenin neden olduğu inflamasyonu azaltmak nihayetinde daha iyi bir klinik sonuca yol açabilir. Kilo kaybı; TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin konsantrasyonlarını azaltarak ve insülin duyarlılığını artırarak daha az inflamatuvar durum sağlayabilir (66). Sigara kullanımının aksine obezite, psöriazis başlangıcı ile ilişkili değildir (39).

Psikolojik Faktörler: Bir cilt hastalığı olarak bilinen psöriazis artık çoklu organların katılımıyla sistemik bir hastalık olarak düşünülebilir. Depresyon, bipolar duygudurum bozukluğu, anksiyete, psikoz, kognitif bozukluk, kişilik bozuklukları, cinsel bozukluklar, uyku bozukluğu ve yeme bozuklukları, psöriazisli hastalarda görülebilen psikiyatrik hastalıklardır. Psöriazis, psikokutanöz hastalıklar grubunda sınıflandırılmaktadır (67).

Diyet: Kilo kaybı ve azalmış alkol tüketimi psöriazis semptomlarını iyileştirir ve bazı psöriazis ilaçlarının etkinliğini artırabilir. Çoklu doymamış yağ asitleri, folik

asit, D vitamini ve antioksidanlarla yapılan diyet takviyesi bazı psoriasis hastalarının tedavisinde yardımcı olarak düşünülebilir. Glutensiz bir diyet, çölyak hastalığı ile ilişkili antikorların pozitif olduğu psoriasis hastalarında kutanöz semptomların düzelmesinde etkili olabilir (68).

Gebelik: Gebelik psoriasis üzerinde öngörülemeyen bir etkiye sahip olmasına rağmen, psoriasisli kadınların % 30-40'ının gebelik sırasında klinik düzelmeye ve postpartum 4.-6. haftalar arasında hastalıkta şiddetlenme yaşadığı genellikle kabul edilmektedir. Kadınların % 40-90'ı postpartum dönemde hastalıkta belirgin bir alevlenme yaşayabilir. Psoriasisli 91 gebe kadının değerlendirildiği retrospektif çalışma; hastaların % 56'sında iyileşme olduğunu, % 26'sında şiddetlenme olduğunu ve % 17,6'sında değişiklik olmadığını bildirmiştir. Başka bir çalışmada, psoriasisli gebe kadınların % 55'inde iyileşme olduğu, % 23'ünde şiddetlenme olduğu ve % 21'inde belirgin bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Postpartum dönemde % 9'unda iyileşme, % 65'i şiddetlenme olmuş ve %26'sında hastalık aktivitesinde klinik değişiklik yaşanmamıştır. Gebelik sırasında psoriasisde görülen iyileşmeler, hem ilk hem de sonraki gebeliklerde ilk 2 trimesterde ortaya çıkmaktadır (69). Boyd ve ark, gebelik sırasında psoriasisdeki iyileşmelerin, sadece immünolojik düzeyde değil, aynı zamanda keratinositik proliferasyon üzerinde doğrudan bir etki ile progesteronun oynadığı kilit rolüyle, immun sistemin hormon aracılı baskılanması ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (70).

### **2.1.5. Patogenez**

Psoriasis başlangıçta primer olarak keratinositlerin disfonksiyonel proliferasyonu ve differansiyasyonun bir hastalığı olarak düşünülmüştür. Ancak Th-1 ve Th-17 sayesinde inflamatuvar sitokin salınımı yoluyla immün hücrelerin bir araya gelmesi, keratinosit proliferasyonu ve devam eden bir kronik inflamasyon olduğu yaygın bir şekilde kabul edilmiştir. Buna ek olarak, endotel hücreleri, dendritik hücreler, monositler, nötrofiller, keratinositler ve çeşitli sitokinler, hastalığın farklı aşamalarında önemli bir rol oynamaktadır (71).

Psoriasisin karakteristik özellikleri keratinosit hiperproliferasyonu, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dermis damarlarında genişleme; hem kazanılmış, hem doğal immun sistemin aktivasyonu sonucu meydana gelmektedir.

Nötrofiller, Natural Killer (NK) hücreler, plazmositoid dendritik hücreler ve miyeloid dendritik hücreler doğal immüitenin efektör hücreleridir. Doğal immün yanıt hücreleri patojenlere karşı ilk yanıtı hızla birkaç saat içinde verirler. Fakat immünolojik bellek oluşmaz. Buna karşın kazanılmış immün yanıt T lenfositler tarafından daha yavaş (günler içerisinde) oluşturulur ve sonrasında bellek gelişir. Psöriazis kliniğinde bu iki immün sistem kolundan biri zaman zaman öne çıkabilir. Örneğin T lenfosit baskınlığıyla karakterize plak psöriazis (kazanılmış immün yanıt), ultraviyole (UV) yanıkları, infeksiyonlar, irritasyon gibi etkenlerle nötrofillerin baskın olduğu (doğal immünite) generalize püstüler psöriazis ve guttat psöriazise dönüşebilmektedir (51).

Psöriazis patogenezinde ilk değişiklikler; antijen yakalayan ve internalize eden immatür Langerhans hücrelerini içerir, bu antijenler işlenir ve hücre yüzeyinde sunulur, daha sonra klas 1 ve 2 MHC moleküllerine sunulur. Antijen sunumu sonucunda klonal T hücre proliferasyonu gerçekleşir. Effektör T hücrelerinin inflamatuvar derideki antijenin fazla olduğu bölgeye göçü bir sonraki adımdır. Aktive olmuş T hücreleri nötrofil, monosit ve keratinositleri aktive edici sitokinler salgılayarak inflamatuvar reaksiyonu başlatır (72).

### 2.1.5.1. T Hücreleri

1990'lara kadar özellikle epidermal hiperplazi en belirgin klinik ve histolojik özellik olduğu için psöriazisin düzensiz keratinosit proliferasyonu ve differansiyasyonu olduğu düşünülürdü. Psöriazisteki bu bakış açısı, epidermal hiperproliferasyonu sınırlayan metotreksat dahil antimetabolitlerin kullanılmasına yol açmıştır. Bununla birlikte, klinik çalışmalardan, in vitro ve in vivo deneysel modellerden elde edilen veriler, psöriazisin genetik olarak önceden belirlenmiş bireyleri etkileyen bir T hücresi aracılı inflamatuvar deri hastalığı olduğunu ve gözlenen epidermal hiperplazinin hücresele immün infiltrasyonun bir sonucu olduğunu göstermiştir (52).

T hücrelerinin psöriazis patogenezindeki rolünü destekleyen bulgular:

- Psöriazise yatkın bir hastadan alınan normal cildin bir immün yetmezlikli fareye nakledildiği ciddi kombine immün yetmezlik fare deneyleri. Aktive

sinogenik T hücreleri, bu transplante cilde enjekte edildiğinde psoriasiform bir ekspresyon oluşur.

- T hücre aktivitesi üzerindeki inhibitör etkilerinden dolayı siklosporinin psöriazisteki etkinliği. Solid organ transplantasyonu yapılan ve greft reddini önlemek için siklosporin ile tedavi edilen psöriazisli hastaların kutanöz lezyonlarında düzelme sağlanmıştır.
- Psöriazis için Psoralen-Ultraviyole-A (PUVA) tedavisinin kullanımı, etkilenen bölgelerdeki T lenfositleri ve langerhans hücrelerini tüketir.
- Psöriazis olmayan bir hastadan alınan kemik iliği, psöriazisli bir hastaya verildiğinde psöriatik lezyonlarda iyileşme görülmesi.
- Proinflamatuvar interferonlar ile diğer hastalıkların tedavisi, psöriaziste alevlenmeye neden olur.
- Bir T hücresi immünotoksini, denileukin diftitox kullanılarak psöriatik plakların temizlenmesi (72-76).

Herhangi bir antijene maruz kalındığında derinin antijen sunucu hücreleri dendritik hücreler (DH) öncelikle bu antijeni tutarak hücre içine alırlar. Başlangıçta immatür olan ve antijeni tutup işleme kapasitesine sahip olan DH'lerin içerisinde antijen işlenir ve peptit denilen küçük parçacıklar haline getirilir. Bu peptitler hücre içerisinde bulunan MHC peptitleri ile birleşerek MHC-peptit kompleksi olarak hücre yüzeyine göç eder. Bu süreç, başlangıçta immatür olan DH'nin maturasyonuna, migrasyon yeteneğinin artmasına ve bölgesel lenf noduna doğru gidebilmesine imkan sağlar. Lenf noduna ulaşan DH'nin amacı yüzeyindeki antijeni, doğal (daha önce herhangi bir antijenle karşılaşmamış) T hücresine sunmaktır. Bu amaçla da DH, T lenfositine bağlanır. Bu bağlanma, immünolojik sinaps olarak adlandırılır. İmmünolojik sinapsın gerçekleşebilmesi karmaşık bir süreç olup en az 3 farklı basamağın tamamlanabilmesi halinde gerçekleşir. Birinci basamak, DH yüzeyindeki peptit-MHC kompleksi ile naive T lenfositin yüzeyindeki T hücresi reseptörüne (TCR) bağlanmasıdır. İkinci basamak yardımcı uyarı moleküllerinin devreye girmesiyle gerçekleşir. DH yüzeyinde varolan CD 80, CD 86 gibi yardımcı uyarı molekülleri, T lenfosit yüzeyindeki CD 152, CD 28 gibi moleküllerle birleşir. Bu basamak sonrasında T hücresinin apoptozla yok olması engellenir ve T hücresinin tam anlamıyla aktive olmasının önü açılır. Üçüncü basamakta ise IL-12, IL-22 gibi



sitokinler aracılığıyla DH yüzeyinde sergilenen intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve lenfosit fonksiyon ile ilişkili antijen-3 (LFA-3), T lenfosit yüzeyindeki LFA-1 ve CD 2'ye bağlanır ve sinaps stabilize olur (77,78). Bu sürecin tümü daha önce hiç antijenle karşılaşmamış doğal T lenfositin, DH yüzeyindeki antijeni tanımasına ve aktivasyonuna yol açar. Bu aktivasyon sonrası 3 tür T lenfosit oluşur;

1. Efektör T hücresi : Hızla inflame dokuya göç eder ve efektör fonksiyonlarını yerine getirdikten sonra apoptoza uğrar.
2. Efektör bellek T hücresi : Başlıca periferik dokularda ve inflamasyon bölgelerinde yer alır. Kan ve periferik dokular arasında sürekli göç eder ve dokuda bir uyarana ile karşılaşınca sitokin salarlar.
3. Santral bellek hücresi : Lenfoid organlarda bulunur. Lenf nodu ile kan arasında göç eden ancak ikincil bir uyarana olunca çoğalarak efektör fonksiyonlarını gerçekleştiren hücrelerdir. Psöriazis lezyonlarındaki T lenfositlerin çoğunluğunu efektör bellek T hücreleri oluşturur (71). Efektör bellek T hücreleri, tanıdıkları antijenle tekrar karşılaştıklarında hedef dokuya göç etmelerini sağlayan yüzey antijenlerine sahiptirler. Psöriaziste ve diğer inflamatuvar hastalıklarda efektör bellek T hücrelerinin deriye göçünü sağlayan yüzey antijeni CLA (kutanöz lenfosit ilişkili antijen)'dir. Antijenle tekrar karşılaştıktan sonra CLA pozitif T lenfositlerin dokuya göçü çok sayıda kemokin aracılığıyla olmaktadır (79,80).

Naive T lenfositler, ürettikleri sitokinlerin türü ve işlevlerine göre Th-1, Th-2, Th-17 ve T regülatuar (Treg) olmak üzere 4 farklı tipe polarize olmaktadır. Psöriaziste bu polarizasyonu belirleyen temel faktör DH'den salınan sitokinlerdir. Plazmositoid dendritik hücrelerden salınan IFN- $\gamma$  ve myeloid dendritik hücrelerden salgılanan IL-12 naive T hücrelerin Th-1 yönüne polarize olmasını sağlar. Hücre içi patojenlere ve tümöre yönelik immün yanıt sağlayan Th-1 yolağının düzeninde bozulma otoimmüniteye neden olur (79,81).

Psöriazis Th-1 yolağında bozulma ile giden bir hastalıktır, çünkü psöriazis plaklarında, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2 ve IL-12 gibi Th-1 yolağı sitokinlerinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu sitokinlerin aynı zamanda serumda da seviyesi artmıştır; dahası, kandaki TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-12 ve IL-18 seviyeleri psöriazisin şiddetiyle korelasyon göstermektedir. Th-1 dışında IL-6, transforming growth faktör (TGF- $\beta$ ) aracılığıyla gelişen Th-17 hücrelerinin de psöriaziste önemli rolü vardır. IL-17A, IL-17F, IL-21

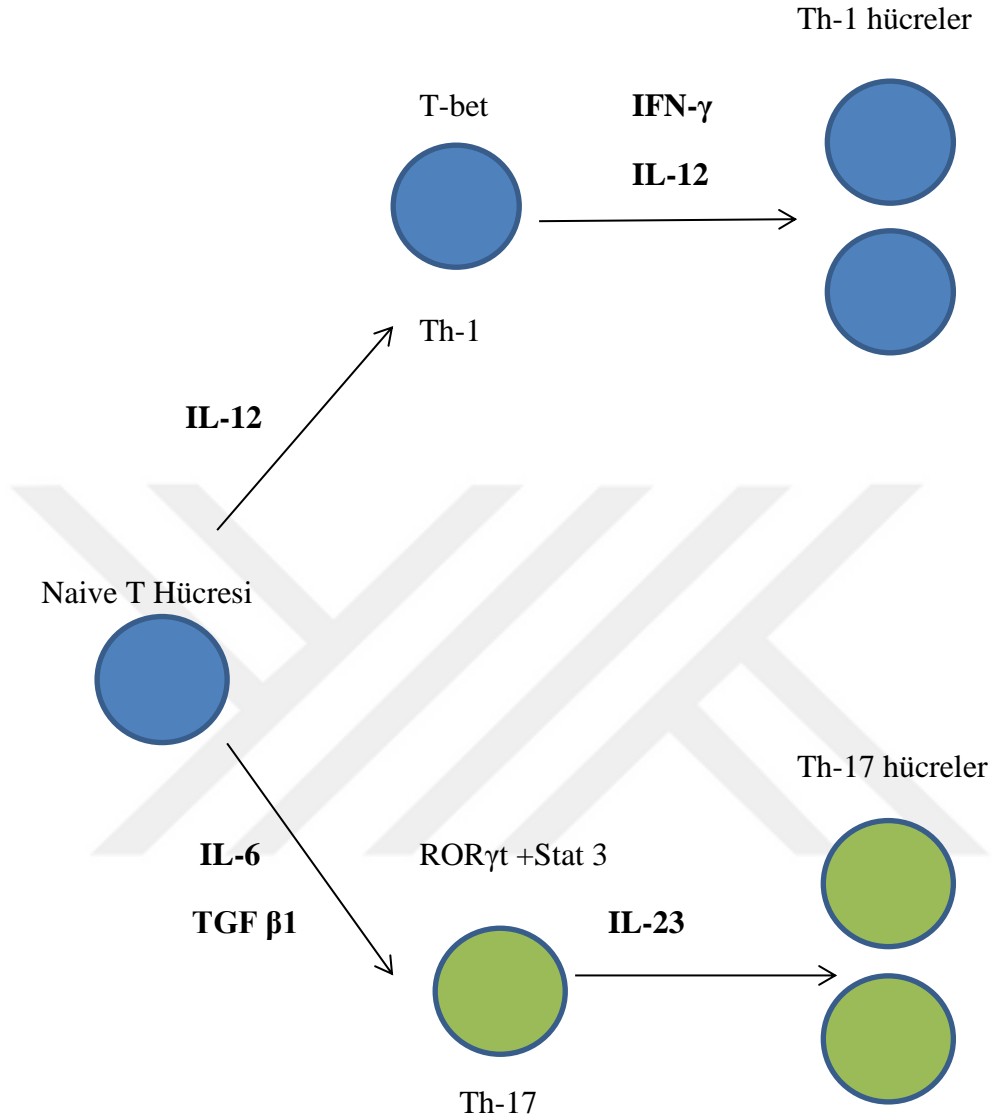
ve IL-22 dahil Th-17 ile ilişkili sitokinler, psöriatik plakta aşırı miktarda eksprese edilir (71,79,81,82).

Th-1 hücrelerindeki artış kısmen IFN- $\gamma$  tarafından desteklenir. Th-1 hücreleri IFN- $\gamma$ 'nın bir kaynağıdır, aynı zamanda DC ve NK hücrelerden de salgılanır. STAT 1 (Sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü 1), IFN- $\gamma$  tarafından aktive edilir ve bu, psöriatik deri lezyonlarında eksprese olduğu bulunan birçok geni düzenler. IFN- $\gamma$ 'nın, antijen sunan hücrelerin aktivasyonu yoluyla hastalığın erken evrelerinde önemli rol oynadığı görülmüştür. DC'lerden IL-1 ve IL-23 salınımını artırır, bu da Th-17 ve Th-22 hücre farklılaşması ve aktivasyonunu destekler. IFN- $\gamma$  ayrıca keratinositlerden kemokinleri ve adhezyon molekül salımını uyarır, böylelikle lenfositlerin inflamatuvar plaklara ulaşmasını kolaylaştırır. Keratinositler üzerinde antiproliferatif bir etkiye sahip olduğu bilinmesine rağmen, bu etki sitokin sinyallemesi supresörünün upregülasyonu yoluyla yüksek seviyelerde IFN- $\gamma$ 'ya yanıt olarak psöriatik lezyonlarda ortadan kaldırılır ve böylece keratinositlerin hiperproliferasyonuna katkı sağlar. T hücrelerinden salgılanan IL-2 ve langerhans hücrelerinden salgılanan IL-12, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ 'nın transkripsiyonunu düzenler. IL-2 aynı zamanda T hücrelerinin, efektör bellek hücrelerine diferansiyasyon, matürasyon ve proliferasyonundan sorumludur. Hücresele adezyon için önemli olan IL-8 de IFN- $\gamma$  salınımının stimülasyonuna katkıda bulunur (71,83).

Th-1 yolağındaki diğer önemli sitokin olan TNF- $\alpha$ ; makrofajlar, keratinositler, Th-1 hücreleri, Th-17 hücreleri, Th-22 hücreleri ve DC'ler dahil olmak üzere birkaç farklı hücre tipi tarafından kutanöz inflamasyon durumunda üretilir. Dolaşımdaki TNF- $\alpha$  düzeylerinin psöriaziste yükseldiği ve hastalık şiddeti ile korele olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. TNF- $\alpha$ , DC'ler gibi antijen sunan hücrelerin T hücrelerini aktive etme yeteneğini regüle eder. C-reaktif proteinin (CRP) (akut faz yanıtının bir parçası) ifadesini, IL-6 gibi birkaç sitokin ile CCL20 (miyeloid DC'ler ve T17 hücreleri) ve IL-8 (nötrofillerin için kemotaktik) dahil olmak üzere çeşitli kemokinleri uyarır. ICAM-1 upregülasyonu yoluyla, TNF- $\alpha$ , T hücreleri ve monositler gibi inflamatuvar hücrelerin deriye infiltrasyonunu destekler. Ayrıca, DC'ler tarafından IL-23 üretimini kolaylaştırır ve IL-17 gibi psöriazis patogenezi ile ilgili diğer sitokinlerin etkilerini artırır. TNF- $\alpha$  geniş bir etki alanına sahiptir, çünkü TNF reseptörleri (TNFR) çoklu hücre tiplerinde eksprese edilir. İki tip reseptörü vardır, TNFR1 ve TNFR2. TNFR2

ağırlıklı olarak endotelyal ve hematopoetik hücrelerde eksprese edilirken, TNFR1 neredeyse tüm hücre tiplerinde mevcuttur. TNF- $\alpha$  ile birleştiğinde, TNFR; nükleer faktör kappa beta (NF- $\kappa$ B), mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) ve c-Jun N-terminali kinazı içeren sinyalleşme kaskadlarını aktive ederek, proliferasyon, hayatta kalma, aktivasyon, diferansiyasyon ve apoptoz gibi hücre fonksiyonlarını çok yönlü olarak modüle eder. TNF- $\alpha$  blokajı, hastalık patogenezindeki rolünü destekleyen terapötik olarak çok etkili olmakla birlikte, sitokin çeşitli eylemleri, ilaçla ilişkili birçok yan etkiye yol açmıştır. Bu nedenle, daha hedefe yönelik immünoterapiler araştırılmaktadır (83).

Psöriazis immün yanıtında rol oynayan diğer bir T hücre alt tipi Th-17 hücreleridir. CD4+T hücreleri Th-1 ve Th-2 olmak üzere 2 gruba ayrılırken son yıllarda hem farelerde hem de insanlarda yapılan çalışmalar IL-17 üreten Th-17 hücrelerinin keşfine yol açmıştır. Yapılan çalışmalar ve ortaya çıkan bulgular psöriazis patogenezinde Th-1, Th-17 ve keratinositler arasında integratif ve komplike yolaklar olduğunu ve Th-17'nin santral bir rol oynadığını göstermektedir. Naive T hücrelerinin Th-17 hücrelerine diferansiyasyonu, Th-1 (T-bet, STAT 1, STAT 4) ve Th-2 (GATA bağlayıcı protein 3, (GATA3), c-MAF ve STAT 6) hücrelerinden farklıdır. Th-17 hücreleri, orphan nükleer reseptör (ROR)  $\gamma$ t ve ROR  $\alpha$  transkripsiyon faktörleri amplifikasyonuna bağımlı olarak diferansiyasyona uğrar. Th-17 hücreleri IL-17, IL-21, IL-22 üretimini sağlar, bazı uyarılara yanıt olarak TNF- $\alpha$  ve IL-6 üretimini de yapabilir. Th-17 hücreler, TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 varlığında naive CD4+ T hücrelerinden diferansiye olur, IL-23 ün daha önce diferansiyasyon için gerekli olduğu varsayılsa da artık Th-17 hücrelerinin hayatta kalmasını ve proliferasyonunu sağladığı düşünülmektedir. IL-6 ve TGF- $\beta$ ; ROR  $\gamma$ t ve ROR  $\alpha$ 'nın STAT 3 bağımlı bir şekilde ekspresyonunu indükler. STAT 3 proteini soya spesifik transkripsiyon faktörlerinin indüksiyonu yoluyla Th-17 diferansiyasyonunu düzenler. IL-21 ve IL-23, ROR  $\gamma$ t üretimini indükler, bu da STAT3 ile birlikte IL-17'nin ekspresyonunu destekler. Ayrıca Th-17 yanıtında majör kemokin reseptörleri kemokin (C-C motif) reseptör (CCR)4 and CCR6 iken, Th-1 yanıtında CXCR6, CCR5 ve CXCR3, Th-2 yanıtında CCR3, CCR4, and CCR8 dir. (84). Th-17/IL-23 aksı psöriazis patogenezinde önemli bir yer tutmaktadır (85).



**Şekil 1:** Th-1 ve Th-17 hücrelerinin diferansiasyon, proliferasyon ve efektör fonksiyonlarını gerçekleştiren sitokin ve transkripsiyon faktörleri

Th-1 ve Th-17 hücrelerinin yanısıra psöriazis hastalarında tanımlanan bir diğer T lenfosit grubu Th-22'dir. Th-22 hücreleri; IL-22, IL-10 ve TNF- $\alpha$  üreten, ancak IFN- $\gamma$ , IL-4, ve IL-17 üretmeyen hücre grubudur. IL-22, keratinosit proliferasyonunu artırır, keratinosit terminal diferansiyasyonunu inhibe eder ve psöriazis benzeri epidermal değişiklikleri indükler. Ayrıca IL-22, psöriazis sırasında

inflamatuar kaskadı sürdürmek için IL-17, IL-1 $\alpha$  ve TNF- $\alpha$  ile sinerji oluşturur. Th-17'nin aksine, CCL20, IL-2 ve ROR  $\gamma$ t ekspresyonu, Th-22 hücrelerinde görülmemiştir. Aril hidrokarbon reseptörü, Th-22 farklılaşması için anahtar transkripsiyon faktörüdür. Th-22 hücreleri deri homolog reseptörleri CCR4 ve CCR10'u eksprese eder ve deri homeostazı ve patolojilerinde önemlidir. Th-22 hücreler psöriazis patogeneğinde önemli rol almaktadır (55,57). CD4+T hücreleri haricinde, CD8+T hücreleri IL-22 üretebilir. CD8+ IFN- $\gamma$ - IL-17- IL-22+ T hücreleri Tc-22 olarak tanımlanmıştır. Normal deriye kıyasla, psöriazis hastalarının cildinde Tc-22 hücrelerinin anlamlı derecede daha yüksek bir oranı vardır (86).

Treg hücreler, aşırı veya otoreaktif immün yanıtın süpresyonundan sorumlu olan lenfositlerin alt popülasyonudur. Süpresör sitokinler (IL-10, IL-35, TGF-B, galektin-1) üreterek veya doğrudan sitotoksik etkiyle (granzim B ve perforin salınımı) immün hücrelerin (efektör T lenfositler, hafıza ve NK hücreleri, B lenfositler, antijen sunan hücreler) membran reseptörleri aracılığıyla doğrudan etkileşebilirler. Treg hücrelerinin önemli bir özelliği, IL-2'ye bağlandığı ve IL-2 seviyelerini azalttığı için, kendiliğinden antijene karşı toleransın korunmasından sorumlu olan IL-2 reseptör zincirinin (CD25) yüksek bir ifadesidir böylece T hücrelerini inhibe edebilir. Treg hücreleri, FOXP3 (forkhead box P3), CTLA-4, CD103 ( $\alpha\beta$ 7integrin) eksprese eder. FOXP3, Treg hücrelerinin CD4 ve CD25'ten daha spesifik bir göstergesidir ve Treg hücrelerinin gelişimi ve aktivitesi için çok önemlidir. Psöriaziste; Treg hücrelerinin sayılarında ve süpresör sitokin salgılama fonksiyonlarında azalma veya T hücrelerinde Treg'lere karşı direnç gelişimi olabileceği iddia edilmiştir (87).

### 2.1.5.2. Dentritik Hücreler

Dentritik hücreler (DH), T hücrelerini aktive etmek ve diğer immün hücre tiplerini uyarmak için antijenleri sunarak immün yanıtı düzenleyen heterojen, doğuştan gelen immün hücre gruplarıdır. Tüm dentritik hücreler HLA-DR eksprese eder (88).

Langerhans hücreleri epidermiste bulunan bir DH alt grubudur. Keratinositler ile yakın temas halinde epidermin suprabazal tabakalarında bulunurlar. Langerhans hücreleri erken embriyonik dönemde epidermise ulaşan yaşam boyunca var olan

epidermis yerleşik prekürsör popülasyondan yenilenebilir. CD207/Langerin+ ve CD1a+ hücre grubudur. CD207/Langerin çeşitli patojenlerin yüzeyinde bulunan mannosile edilmiş ligandları tanıyan membranöz bir C tipi lektindir. Tenis raketi görünümünde elektron dens Birbeck granülleri reseptör aracılı endositoz ve hücrel materyallerin ekstrasellüler alana transportundan sorumludur (88). Psöriazis patogeneğinde ilk değişiklikler; antijen yakalayan ve internalize eden immatür langerhans hücrelerini içerir, bu antijenler işlenir ve hücre yüzeyinde sunulur, daha sonra klas 1 ve 2 MHC moleküllerine sunulur (72).

Dermal myeloid dentritik hücreler (MDH), kan monositleri ve diğer myeloid prekürsörlerden köken alır, psöriazis hastalarının dermal infiltratında CD11c+ mDH lerde belirgin artış vardır. Kemotaktik sinyallere yanıt olarak TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-23, gibi proinflamatuvar sitokinleri yüksek düzeyde sentez ederler. Naive T hücrelerinin Th-1 ve Th-17 yönünde polarizasyonlarını sağlarlar (89).

Psöriaziste görülen inflamasyon dermal DH popülasyonlarında dramatik değişikliklere neden olur, en belirgin olarak CD11c+ hücrelerde 30 kat artış görülür. Bu DC'ler etkili tedavi ile normal veya lezyon olmayan seviyelere geri döner. İnflamatuvar dermal DC adı verilen bu grupta CD11c+ iken, CD1c- tir (88).

Plasmositoid dentritik hücre (pDH) adı verilen ayrı bir grup DH, adını plazma hücresine benzerliğinden almıştır, B hücresi transkripsiyon faktörüne bağımlılık ve immunglobulin gen yeniden düzenlemeleri de dahil olmak üzere B hücresine ait birçok özellik taşımaktadır. pDH'ler sağlıklı deride az sayıda görülürken, kronik büyük plak psöriazisli hastalarda belirgin bir artış mevcuttur. Büyük miktarda IFN- $\alpha$  salgılar ve lezyonel derideki T lenfositleri uyararak, inflamasyonu başlatmada önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. BDCA-2 yalnızca pDH'lere özgü bir belirteçken, BDCA-4 ve CD123 hem myeloid hem de pDH'lerde görülmektedir (88).

### 2.1.5.3. Makrofajlar

Makrofajlar patojenlerin fagositozu ve inflamatuvar mediatörlerin üretimi yoluyla immün yanıtta katkıda bulunan kemik iliği türevli hücrelerdir. Makrofajlar CD14, CD68, HLA-DR ve CD11c eksprese ederler ve T hücre proliferasyonunu uyarmak için APC (antijen sunan hücre) olarak hizmet ederler. Dermal makrofajlar, temizleyici reseptör CD163'ü ve koagülasyon kaskadının bir bileşeni olan faktör

XIIIa'yı eksprese eder. Psöriazisin patogenezinde önemli bir rol oynayan makrofajlar lezyonlu deride birikir ve IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP) -1 dahil olmak üzere bir dizi sitokin ve kemokin üretir. TNF- $\alpha$  üretimi ile psöriazis patogenezinin katkıda bulunurlar (90).

#### 2.1.5.4. Keratinositler

Keratinositler, MHC Klas II ekspresyonlarıyla profesyonel olmayan APC olarak hizmet edebilirler (91). Keratinositlerin dermiste T hücrelerini arttırdığı gözlenmiştir. Conrad (92) tarafından yapılan çalışmalar, E-Cadherinin keratinositler üzerindeki ekspresyonunun, bellek T hücreleri üzerinde eksprese edilen integrin  $\alpha\beta$  7 ile etkileşim yoluyla epidermiste T hücrelerinin birikmesini hızlandırdığını göstermiştir. Keratinositler birçok proinflamatuvar kemokin ve CXCL8, CXCL20, IL-1, IL-23, IL-17, IFN- $\gamma$  dahil olmak üzere sitokinler oluşturabilirler. Nötrofiller ve aktive T hücreleri dahil olmak üzere birçok immün hücreyi aktive ederler. Toll like reseptör 1-6 (TLR) ve TLR9 gibi bir dizi TLR ekspresyonu yoluyla immün sürveyansa katkıda bulunurlar. T hücreleri tarafından IFN- $\gamma$  üremi destekler (90). Psöriazisteki epidermal proliferasyonu uyaran en temel faktör Th-1 ve Th-17 hücrelerince üretilen IL-20 ve IL-22'dir. Bu sitokinlerden IL-22 keratinosit proliferasyonunun yanısıra önemli antimikrobiyal peptitlerden  $\beta$  defensinlerin yapımını da uyarır (51).

#### 2.1.5.5. Nötrofiller

Nötrofiller fagositozda işlev görürler, fakat aynı zamanda MHC Klas I ve II'nin ekspresyonları ile profesyonel olmayan APC olarak da görev yaparlar. Nötrofiller psöriatik lezyonlarda Munro'nun mikro apselerinde birikir ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  dahil olmak üzere çeşitli proinflamatuvar sitokinler üretirler. IL-17'nin nötrofil üretiminin psöriazis plaklarında toplam IL-17 miktarına önemli ölçüde katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Ek olarak nötrofiller reaktif oksijen türleri ve antimikrobiyal peptit  $\alpha$ -defensinleri üretirler (90). Nötrofillerin, lökosit elastaz enzimleri sayesinde keratinosit proliferasyonuna neden olduğu ve epidermal antijenlerin açığa çıkmasını kolaylaştırdığı saptanmıştır. Nötrofillerin hastalıktaki önemine ilişkin bir diğer bulgu, ilaca bağlı agranulositoz durumunda psöriazisin

remisyona girmesidir. Özellikle püstüler psöriazis ve guttat psöriazis gibi formlarında çok önemli rol oynamaktadır (51).

#### **2.1.5.6. Mast Hücreleri**

Mast hücreleri, özellikle de triptaz ve kimaz içeren bir alt grup, psöriazis lezyonlarının papiller dermisinde yoğun bir şekilde görülmüştür. Mast hücreleri özellikle erken eruptif ve rekürren psöriazis lezyonlarında degranüle olur ve hayalet hücreler olarak tanımlanır (93). Bir dizi patojen tanıma reseptörü eksprese eder ve IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  dahil olmak üzere birçok proinflamatuvar sitokin üretirler. Mast hücreleri tarafından yapılan IL-17 üretiminin, psöriatik lezyonlarda toplam IL-17 havuzuna önemli ölçüde katkıda bulunduğu gösterilmiştir. IL-1'in, IL-23 ile birlikte mast hücrelerinin degranülasyonunu ve IL-17 üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Substance P, mast hücreleri tarafından sinir sistemi ve immün hücreler arasındaki iletişimi gösteren vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'ün üretimini indükleyebilir. VEGF ekspresyonu, anjiyogenezin katkıda bulunduğu düşünülen psöriaziste artmaktadır (90).

#### **2.1.5.7. Natural Killer (NK) T Hücreleri**

Natural Killer T hücreleri, TCR ve birtakım NK hücre belirtecini birlikte eksprese eden lenfositlerdir. Natural Killer T hücreleri, çok sayıda sitokin üretimi ve sitolitik aktiviteleriyle enfeksiyonu kontrol eder. Bu hücreler, MHC sınıf I benzeri antijen sunan molekül CD1d ile kompleks halinde glikolipid antijenlerin tanınmasıyla aktive edilirler. NKT hücrelerinin sıklığının normal deriye kıyasla psöriatik deride artması nedeniyle psöriaziste NKT hücreleri için bir rol önerilmiştir. Aksine, dolaşımdaki NKT hücrelerinin sayısı, psöriazis hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında azalmıştır (90). Bir NKT hücre dizisinin ekspresyonunun IFN- $\gamma$  tarafından daha da arttırıldığı, CD1d'ye tepki olarak IFN- $\gamma$  ürettiği ve proliferere olduğu gösterilmiştir (94). IFN- $\gamma$ , DC'nin maturasyonunu arttırılabilir olduğundan, NKT hücreleri DC maturasyonu ve IFN- $\gamma$  üretimi ile daha fazla inflamasyonu teşvik edebilir. NKT hücreleri, DC olgunlaşmasını ve doku hasarını teşvik eden IL-17, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin üretimi yoluyla psöriazis patojenezine katkıda bulunur (90).



### 2.1.5.8. Sitokin ve Kemokinler

Doğal ve kazanılmış immün sistemin fonksiyonlarını ve intersellür iletişimi sağlayan moleküllerdir. Psöriazis lezyonlarında, aktive T lenfositler tarafından salınan ve Tip 1 sitokinler olarak tanımlanan IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ve ayrıca IL-17, IL-18, IL-20, IL-22, IL-23'ün düzeyleri yüksektir (80).

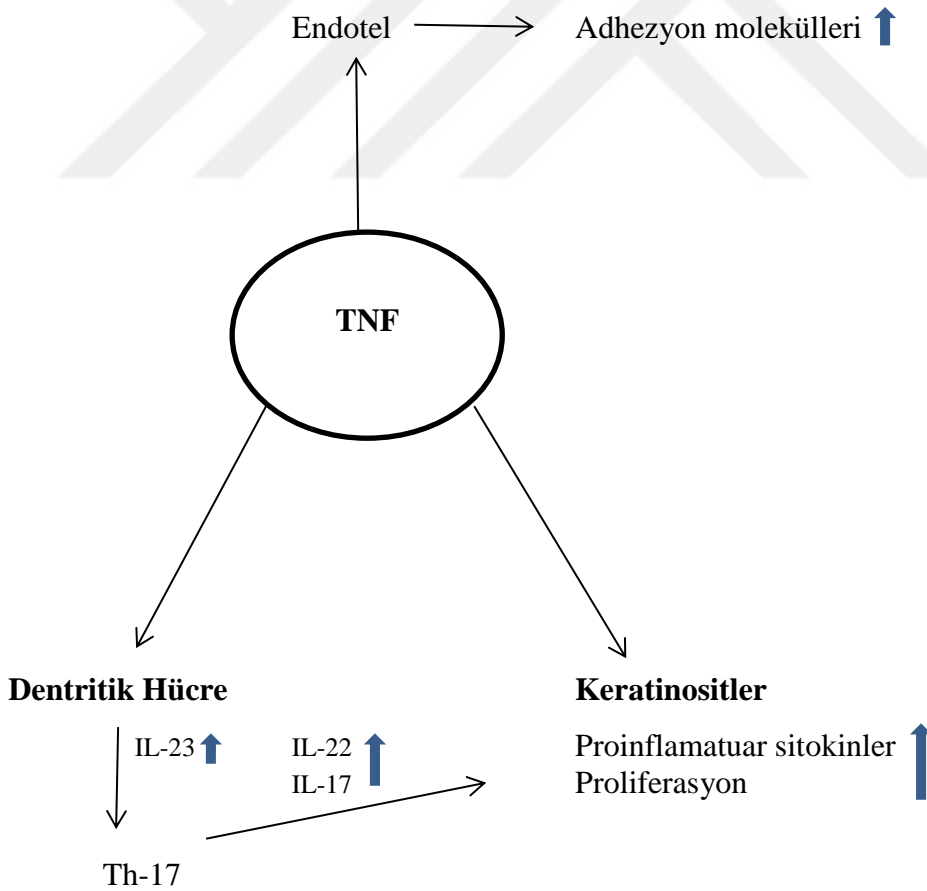
Proinflamatuvar sitokin IL-1 $\beta$ , Th-17 hücrelerinin differansiyonunu destekler ve psöriaziste rol oynar. Keratinositler, APC, endotel hücreleri ve fibroblastlar, IL-1 $\beta$  üretebilir. IL-1 $\beta$ ; CD4 + T, CD8 + T hücreleri ve  $\gamma\delta$  T hücrelerinden IL-17 üretimini uyarmak için IL-23 ile sinerji oluşturabilir. Yapılan bir çalışmada, keratinosit IL-1 $\beta$ 'nin üretimini, T hücreleri tarafından IFN- $\gamma$  üretimini artırdığı bildirilmiştir (95). Birlikte, bu bulgular IL-1 $\beta$ 'nin psöriaziste Th-17 ve Th-1 hücrelerinin gelişimini destekleyebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, IL-1 antagonistlerinin hastalık tedavisindeki başarısız kullanımı, ancak diğer sitokinlerin veya faktörlerin, psöriaziste inflamasyonu desteklemek için IL-1'i kompanse edebileceğini düşündürmektedir (90).

IL-6, diğer sitokinlerin ekspresyonunun, hücre proliferasyonunun ve diferansiyasyonunun ve tümör büyümesinin inhibisyonunun yanı sıra, inflamatuvar reaksiyonda akut faz proteinlerinin uyarılmasının düzenlenmesinde yer alan pleiotropik bir sitokindir. IL-6, psöriatik epidermiste otokrin mitojen görevi görür. Epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptörü üzerindeki etkisi ile hücre hiperproliferasyonuna katkıda bulunan IL-1 ve TNF- $\alpha$  ile sinerji içinde hareket eder ve keratinositlerin proliferasyonunu uyarır (82). Goodman ve ark. psöriatik lezyonlarda, sağlıklı gönüllülerin cildine kıyasla artmış IL-6 düzeylerini gözlemlemiştir. Konfokal immüno Floresan mikroskopu üzerinde, dermal papillaların üzerinde ve yüzeysel vasküler pleksusta sitokinin artmış ekspresyonunu gözlemlemiştir. Ayrıca IL-6'nın, CD45+ ve IL-17 ile birlikte lokalize olduğunu gözlemlemiştir (96). Th17 hücrelerinin diferansiyasyonunu destekler (82).

Psöriaziste aktive lenfositler tarafından salgılanan IL-8, nörofil kemotaksisini, özellikle de püstüler lezyonlar olduğunda Kogoj spongiform püstülünü oluşturan, epidermiste birikebilen hücreleri uyarır (82). IL-8 ayrıca T lenfositleri, NK hücreleri ve bazofili harekete geçirir ve aktive eder. Migratuvar immün hücrelerde kemotaktik yeteneklerine ek olarak, IL-8 ayrıca epidermal hücrelerde mitojenik aktivite gösterir,

anjyojenezi indükler ve proliferasyon dahil olmak üzere keratinositlerin çeşitli fonksiyonları üzerinde etkisini gösterir. Psöriazisli hastalarda yükselmiş IL-8 düzeyleri bildirilmiştir (97).

TNF- $\alpha$ ; makrofajlar, keratinositler, Th-1 hücreleri, Th-17 hücreleri, Th-22 hücreleri ve BDCA-1– inflamatuvar DH'ler dahil olmak üzere kutanöz inflamasyonda rol alan birçok farklı hücre tipi tarafından üretilir. TNF- $\alpha$ , DH'ler gibi antijen sunan hücrelerin T hücrelerini aktive etme yeteneğini düzenler. CRP ekspresyonunu, IL-6 ve IL-8 gibi birçok sitokin ve CCL20 (miyeloid DH'ler ve T17 hücreleri) gibi kemokinleri indükler. ICAM-1 upregülasyonu yoluyla, TNF- $\alpha$ , T hücreleri ve monositler gibi inflamatuvar hücrelerin deriye infiltrasyonunu sağlar. Ayrıca, DH'ler tarafından IL-23 üretimini kolaylaştırır ve IL-17 gibi psöriazis patogenezi ile ilgili diğer sitokinlerin etkilerini artırır. Bu nedenle, TNF- $\alpha$  antagonistleri, etkilerinin bir kısmını IL-23 / Th-17 aksının süpresyonu yoluyla etkilemektedir. (83).



**Şekil 2:** TNF- $\alpha$ 'nın biyolojik etkileri

IL-12, hücre içi bakteriyel ve parazitik enfeksiyonlara karşı savunmadan sorumlu hücre aracılı immün yanıtta önemli bir rol oynar. IL-12, kovalent olarak bağlı ağır zincir (IL-12p40) ve hafif zincirden (IL-12p35) oluşan bir heterodimerik sitokindir. Reseptör iki transmembran alt birimini içerir, IL-12R $\beta$ 1 ve IL-12R $\beta$ 2. IL-12, dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından üretilir. CD4 naive T hücrelerinin Th-1 hücrelerine diferansiyasyonunu indükler ve NK hücrelerini aktive eder. Bu Th-1 hücreleri ve aktive edilmiş NK hücreler IFN- $\gamma$  ve IL-2 ve TNF- $\beta$  gibi diğer tip-1 sitokinleri üretir. IFN- $\gamma$ , epidermise T hücre infiltrasyonunu kolaylaştırarak ve keratinosit proliferasyonunu indükleyerek psöriazis patogenezinde kritik bir rol oynar (99).

IL-23, yapı olarak IL-12 ile yakından ilişkili olan daha yakın zamanda tarif edilen bir sitokindir. Her iki sitokin, ortak alt birimi IL-12p40'ı (IL-12p40 + IL-23p19 = IL-23; IL-12p40 + IL-12p35 = IL-12) paylaşan heterodimerlerdir. Ayrıca, IL-23 reseptörü, ortak IL-12p40 alt biriminin bağlandığı ortak alt birimi, IL-12R $\beta$ 1'i paylaşır. IL-23'in başlangıçta IL-12'ye benzer şekilde işlev gördüğü düşünülmüştür. Bununla birlikte, son çalışmalar, IL-23'ün baskın rolünün, IL-17'yi üretmek üzere bir Th-17 uyarılması olduğunu ortaya koymuştur (99). IL-23, dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından üretilir. Th-17 hücrelerini aktive etme, hayatta kalmalarını ve proliferasyonunu uyarabilme potansiyeline sahiptir ve psöriaziste önemli bir ana sitokin regülatuarı olarak hizmet eder. IL-23 makrofajlardan TNF- $\alpha$  ekspresyonunu uyarabilir. Psöriazis lezyonlarında, IL-23 ve reseptörünün belirgin ekspresyonu mevcuttur. Psöriatik lezyonlu deride ve kan dolaşımında IL-23'ün yüksek ekspresyonu, UVB (ultraviyole B), etanercept, alefasept ve PUVA tedavisinden sonra baskılanır. IL-23; TNF- $\alpha$  ve IL-22'yi uyardığı için, yüksek ekspresyonunun, psöriazis başlangıcında nedensel bir faktör olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca, IL-23 tarafından etkilenen IL-22 de, lezyonlu psöriatik deride görülen patolojik değişiklikleri ortaya koyabilmektedir, bu da IL-23'ün psöriazis tedavisinde uygun bir hedef olabileceğini düşündürmektedir. Gerçekten de, IL-23/Th-17 ekseninin, psöriazis patogenezinde çok önemli olduğuna inanılmaktadır ve inhibisyonu, terapötik başarıyı elde etmek için merkezi gibi görünmektedir (97). Bu, psöriazis için risk ile IL-23R gen varyantları arasındaki ilişki (100) ve IL-23 ve IL-12'nin p40 alt

birimine bağlanan monoklonal antikorun terapötik başarısı tarafından desteklenmektedir (101).

IL-17 adaptif immün sistemde rolü bulunan çok eski bir sitokindir. Psöriazisteki temel mekanizması; immün hücreler, keratinositler ve fibroblastlar üzerindeki pleotropik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca sitokinler (IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , granülosit/makrofaj koloni uyarıcı (GM-CSF), kemokinler (CXCL1, CXCL2, CCL20 ve CXCL8), matriks metalloproteinazlar (MMPs), antimikrobial peptidler (AMPs, LL37, S100s,  $\beta$ -defensin) ve kompleman da dahil olmak üzere birçok inflamatuvar mediatörü indükler. Bundan dolayı nötrofil, lenfosit ve myeloid serideki aktivasyon ve lokal kutanöz inflamasyona sebep olur (102). IL-17 ailesi Th-17 hücre dizisinden adını alır, altı sitokinden meydana gelir. (IL-17A-F). IL-17A, IL-17B, IL-17C ve IL-17F, proinflamatuvar özelliklere sahiptir. Th-17 hücreleri ana IL-17A kaynağı olmasına rağmen, CD8+T hücreleri,  $\gamma\delta$ -TCR+ hücreleri, nötrofiller, B hücreleri ve NKT hücreleri de dahil olmak birçok hücre tipleri tarafından üretilebilir. IL-17A'nın fonksiyonel analizi, Candida, Mycobacterium ve Klebsiella gibi spesifik patojenlere karşı konak savunmasında, otoimmünite, inflamasyon, tümörlerin gelişiminde önemli ve benzersiz bir rol oynadığını ileri sürmüştür. IL-17F, IL-17A ile % 50 sekans homolojisini paylaşır ve esas olarak mukozal konak savunma mekanizmasında rol oynar. IL-17E, Th-17 hücreleri tarafından üretilmez, Th-2 hücreleri, mast hücreleri ve eozinofiller tarafından üretilir. IL-17E, nematodlara ve alerjik hastalıklara karşı konak savunmasına katkıda bulunan, IL-4, IL-5, IL-13, IgE üretimi ve eozinofili indükleyerek Th-2 hücresi immün yanıtını artırır (84,103). 1998'de Teunissen ve ark. lezyonel psöriyatik deride IL-17 messenger ribonükleik asit (mRNA)'yı saptanabilir seviyelerde göstermiş, fakat lezyon olmayan deride saptanmamıştır (104). Non-lezyonel ve normal deri ile karşılaştırıldığında lezyonlu psöriyatik deride IL-17A, IL-17C, IL-17F alt birimlerinin artmış ekspresyonu ortaya koyulmuştur. Ayrıca, insan genetik çalışmaları, psöriazis için risk alelleri olarak IL-23A, IL-23R, IL-12B, TNFAIP3 ve tirozin kinaz 2 (TYK) dahil olmak üzere multipl IL-17 ile ilişkili genleri göstermiştir. IL-23A ve IL-23R, IL-23 sinyaline özgüdür ve TYK 2, IL-12 ve IL-23'ün downstream sinyal kinazıdır. TNFAIP3, IL-17 reseptör sinyalinin downstream hedefi olan NF- $\kappa$ B yolağının bir anahtar regülatuarı olarak işlev görür. IL-12 $\beta$  geni, IL-23 ile paylaşılan IL-12/23p40 alt birimini

sentezlemektedir. Toplu olarak, bu veriler, psöriazis patogeneğinde IL23 / Th-17'nin merkezi rolünü göstermektedir. Son zamanlarda IL-17 üreten CD8+T (Tc-17) hücreleri de saptanmıştır (84).

IL-22, ilk olarak IL-10 ile ilişkili T hücresi kaynaklı indüklenebilir faktör olarak kabul edilen bir IL-10 aile sitokindir. IL-22 reseptörü sınıf II sitokin reseptör ailesine aittir ve iki alt birim, IL-22R1 ve IL-10R2'yi (aynı zamanda IL10RB olarak da bilinir) içerir. IL-22R1 ekspresyonu, deri, akciğer, böbrek gibi non-immün dokularda dokularda bulunurken; IL-10R2, T hücreleri, B hücreleri, NK hücreleri, gibi immün hücreler üzerinde geniş ölçüde eksprese edilir. Çok çeşitli lenfositler, farklı transkripsiyon faktörleri aracılığı ile IL-22'yi aracılık yoluyla salgırlar. Başlangıçta bir Th-1 sitokin olarak kabul edilen IL-22'yi Th-17'nin keşfiyle, bu yeni Th hücrelerinin en çok eksprese ettiği bulunmuştur. Th-22 hücresi, farklı gen ekspresyonu ve fonksiyonu ile Th-17 hücresinden ve diğer bilinen T hücresi alt kümelerinden açıkça ayrılan yeni bir T hücresi alt kümesidir. Spesifik olarak IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'ya yanıt olarak IL-22'yi eksprese eder.  $\gamma\delta$ TCR'yi eksprese eden T hücrelerinin bir alt grubu olan  $\gamma\delta$ T hücreleri, IL-23'e yanıt olarak IL-22 salgırlar. NK hücreleri, IL-12 ve IL-18 veya IL-23'e yanıt olarak IL-22 üretir. IL-22'nin IL-22 reseptör kompleksine bağlanması, reseptörle ilişkili Janus kinaz 1 (JAK1) ve TYK2 'nin aktivasyonuna yol açar, ardından STAT 3 ve sıklıkla STAT 1 ve/veya STAT 5 aktive olur (105). IL-22; immün sistem ile epitelial hücreler arasındaki iletişimi düzenler, epidermal hiperplazi ve hipogranülozise neden olur, birçok hücre tipinden sitokin, kemokin ve akut faz proteinlerinin salınımına neden olarak proinflamatuvar yanıt oluşturur, keratinositlerden antimikrobial proteinlerin salınımını sağlar ve bunların diferansiyasyon ve migrasyonunu indükler (97).

Th-1 hücrelerindeki artış kısmen IL-12 için spesifik reseptör zincirinin ekspresyonunu arttıran IFN- $\gamma$  tarafından desteklenir. Bu sitokin, Th-1 hücre aracılı immün yanıt gelişiminde önemli bir rol oynar ve in situ, yeni psöriatik deri lezyonlarının indüksiyonunda da rol oynayabilir. IFN- $\gamma$ , psöriazisin özellikle erken evrelerinde önemlidir. Çünkü immün hücrelerin cilde transmigrasyonunu artırır ve monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve endotelial hücreleri aktive eder. Ayrıca, keratinositlerin apoptozunu inhibe eder, psöriatik lezyonlarda gözlenen keratinositlerin hiperproliferasyonuna katkıda bulunur ve epidermal hücre

proliferasyonunu uyarır. IFN- $\gamma$ ; Th-1 hücreleri, dendritik hücreler ve NK hücreler tarafından salgılanır. Langerhans hücrelerinden salınan IL-12 ve T hücrelerinden salınan IL-2, IFN- $\gamma$ 'nin yanı sıra TNF- $\alpha$ 'nın transkripsiyonunu düzenler. Hücrel adhezyon için önemli olan IL-18, IFN- $\gamma$  salınımının uyarılmasını sinerjize eder (97). Her üç IFN ( $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$ ) farklı özelliklere sahiptir ve sinerjistik veya antagonist olarak etki edebilir. Hepsi NK hücrelerin aktivitesini artırır ve sitokinlerin terapötik kullanımının neden olduğu psöriazis kliniğinin kötüleşmesini açıklayabilen araşidonik asit ürünlerinin sentezini uyarır. Bu nedenle, hepatit C'nin tedavisinde IFN- $\alpha$ 'nın kullanımı psöriazisin başlangıcında rol oynamaktadır (82). Psöriazisli hastaların sağlıklı derisine IFN- $\gamma$ 'nin intradermal enjeksiyonu, eritematöz, skuamlı plakların ortaya çıkmasına neden olmuştur (106). Bir diğer örnek, topikal IFN- $\alpha$  üretimini uyararak imikimod kullanımına bağlı olarak psöriazisin alevlenmesidir (107).

#### **2.1.5.9. Antimikrobiyal Peptitler**

Antimikrobiyal peptit, (AMP)'ler ilk savunmayı sağlayan ve aynı zamanda adaptif immün yanıtın uyarılmasına katkıda bulunan mekanizmalardan birini temsil eder. AMP'ler; kutanöz antimikrobiyal ve immünomodülatör özellikleri ile bilinir ve bakteriyel, protozoal, fungal, viral enfeksiyonları da inhibe etme yeteneğine sahiptir. AMP ailesi  $\alpha$  ve  $\beta$  defensinler, katelisidinler, S100 proteinleri ve ribonükleazlardan oluşmaktadır. Bu küçük, çoğunlukla katyonik endojen proteinler keratinositlerde, ektrin bez hücrelerinde, mast hücrelerinde, fagositlerde ve sebositlerde bulunur. Antimikrobiyal peptitler amfipatiktir, bu lipid membranlar ile etkileşime girip bozulmasına, hücre lizisine ve ölümüne neden olmalarını sağlar. Katyonik özelliklerinden dolayı, nötr olarak yüklenmiş memeli hücre zarlarından ziyade tercihen negatif yüklü bakteriyel membranlarla etkileşirler (108). IL-17, IL-22 ve deri hasarı, keratinositler tarafından LL-37 (antimikrobiyal peptitlerin cathelicidin ailesinin tek insan üyesidir) üretimini indüklemektedir. LL-37, apoptotik keratinositlerden salınan self-DNA ile bir kompleks oluşturabilir ve bu da TLR-9 ile pDH'nin aktivasyonuna yol açar. pDH'nin aktivasyonu, psöriazisin patogenezi katkıda bulunan IFN- $\alpha$ 'nın üretimiyle sonuçlanır. LL-37 ayrıca miyeloid DH'de TLR-8 aktivasyonunu indüklemek için self RNA ile ilişkilidir ve böylece TNF- $\alpha$  ve IL-6 üretimine neden olur. TNF- $\alpha$ , daha fazla keratinosit proliferasyonunu indükler ve

diğer APC'nin daha fazla sitokin üretimi ile sonuçlanan maturasyonunu indükler. TNF- $\alpha$ 'ya yanıt olarak üretilen IL-1, IL-6 ve IL-8, Th-17 hücrelerinin differansiyasyonuna katkıda bulunur ve sırasıyla IL-17 eksprese eden nötrofilleri toplar (90).

İnflamatuvar DH tarafından salınan iNOS gibi diğer inflamatuvar mediatörler, ısı şok proteini (HSP)'ler dahil olmak üzere ek tehlike sinyallerinin salınımını indükleyebilir. Bu tehlike sinyalleri, keratinositler ve sitokin sekresyonu ve lenfosit alınımına yol açan diğer immün hücreler üzerinde birkaç TLR ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, ilk tetikleyiciden bağımsız olarak, deri inflamasyonunun gelişmesi, psöriaziste patojenik inflamasyonu sürdürmek ve amplifiye etmek için hareket eden kendi kendini besleyen bir inflamasyon döngüsünün oluşmasına yol açar (90)

### **2.1.6. Klinik**

Psöriazis deri, saçlı deri ve tırnakların kronik, inflamatuvar ve proliferatif bir hastalığıdır (30). Saçlı deri, diz, dirsekler, el ve ayaklar predileksiyon bölgeleridir. Psöriazis keskin sınırlı, eritemli, sedef renginde beyaz lameller skuamlı plaklarla karakterizedir. Psöriatik lezyonlar genellikle kaşıntılı olup lezyon etrafında küçük papüllerin olması hastalığın yayılma evresinde olduğunu gösterir. Psöriazis tanısı genellikle klinik olarak konulmaktadır. Yaşam boyu bir kişide hastalığın değişik şekilleri bir arada olabilir. En sık görülen form kronik plak tip psöriazis olup bunu guttat ve eritrodermik tip psöriazis takip eder (109).

#### **2.1.6.1. Psöriaziste Fenomenler**

Travma ile lezyonsuz deride psöriazis lezyonlarının gelişmesine “Koebner fenomeni” adı verilir. Hastalığın aktif dönemlerinde daha sık görülür. Koebner reaksiyonu genellikle deri hasarından 10-20 gün sonra gelişmektedir. Ancak travmayı takiben 3 gün ile 2 yıl arasında yeni lezyon çıkışı olabilir. Koebner reaksiyonu psöriazis klasik tutulum alanları veya yüz gibi herhangi bölgede gerçekleşebilir. Psöriazisli hastalarda, % 38-76 arasında pozitiflik göstermektedir (59). Paradoksal olarak bazı psöriazis lezyonlarının travma sonucu iyileşmesine “Renbök fenomeni” veya “Ters Koebner fenomeni” denir (110). Eğer psöriatik plağın yüzeyi künt bir bisturi ile kazınırsa, skuamlar balmumu gibi, beyaz lameller

tabakalar halinde dökülür. Bu deskuamasyona “mum lekesi fenomeni” denir. Bu, parakeratotik hiperkeratozun bir belirtisidir. Eğer psöriatik plak daha fazla kazınırsa, lezyona yapışan nemli bir tabaka ortaya çıkabilir. Bu, epidermisin dermal papillalarının son tabakasıdır ve bu “son membran fenomeni” olarak bilinen psöriasisin patognomonik belirtisidir. Psöriasis plağı kazındığında skuamaların altından önce eritemli bir zemin ortaya çıkar ve daha sonra küçük kırmızı noktacıklar şeklinde kanama odakları görülür ve bu “Auspitz fenomeni” olarak bilinir. Auspitz fenomeni, dermal papillaların uçlarındaki papillomatoza işaret eder. İyileşen psöriatik plaklar etrafında, “Woronoff halkası” denen hipopigmente makuler halka görülebilir. Bu halkanın patogenezi tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır; Ancak iyileşen lezyonlarında azalan prostaglandin düzeyleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (111).

### 2.1.6.2. Psöriasis Klinik Tipleri

**Tablo 2.** Psöriasisin klinik sınıflandırması (30).

Sınıflandırma kriterleri	Klinik fenotipler
1. Başlangıç yaşı	Tip I psöriasis - başlangıç yaşı 40 yaşından önce Tip II psöriasis - başlangıç yaşı 40 yaşından sonra
2. Tutulan vücut yüzey alanı (BSA) veya yer sayısına göre şiddet derecesi	Hafif psöriasis < % 5 BSA Orta şiddetli psöriasis % 5 - % 10 BSA Şiddetli psöriasis > % 10 BSA Lokale psöriasis / yaygın psöriasis
3. Dağılım modeli	İnvers, fleksör, seboreik
4. Morfoloji	Plak, guttat, eritrodermik, püstül (jeneralize / lokalize), rupoid, elefantin
5. Anatomik yerleşim	Skalp psöriasis, palmoplantar psöriasis, genital psöriasis, anal psöriasis, tırnak psöriasisi
6. Gelişim evresi	Stabil plak psöriasis, Unstabil eruptif psöriasis



### **Psöriazis Vulgaris**

Psöriazisin en sık görülen klinik formu olan psöriazis vulgaris, vakaların yaklaşık % 90'ını oluşturur. Eritemli, keskin sınırlı, üzeri beyaz sedefi skuamla kaplı plaklar ile karakterizedir. Lezyonlar simetrik dağılım gösterir ve en sık diz, dirsek, kafa derisi ve sakral bölgede lokalize olurlar. Bu lezyonlar için predileksiyon, travmatik olayın bir sonucu olabilir (111). Fleksör yüzeylede, perineal, inframammaryal, aksiller, inguinal ve intergluteal alanlar gibi deri kıvrımlarında da psöriazis görülebilir. İnverse psöriazis adı verilen bu formda, skuamöz lezyonlar deri kıvrımlarındaki sürtünme ve nem nedeniyle oluşmaz. Lezyonlar, belirgin konturlu parlak kırmızı, simetrik, infiltratif, fissürlü plaklar olarak kendini gösterir. Keskin konturlu fissürlü plaklar invers psöriazis formu için tanısaldır. Bu form genellikle klasik tedavilere daha dirençlidir (30,111). Psöriazis vulgariste erken lezyonlar sıklıkla küçük iğne ucu papüller olarak başlarlar. Başlangıçtaki papüller daha büyük lezyonlara dönüşür ve birleşmeye eğilimlidir. Lezyonlar iyileşirken sıklıkla merkezden iyileşmeye başladıklarından polisiklik görünüm alırlar. Bu formda prognozun daha iyi olduğu gözlenmiştir. İyileşme sonrası sıklıkla psöriatik lökoderma olarak adlandırılan hipopigmentasyon görülür (112).

### **Guttat Psöriazis**

Guttat psöriazis çoğunlukla çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Lezyonlar aniden, küçük damlacık gibi bir görünümle başlar, lezyonlar monomorfiktir, gelişiminin aynı evresindedirler. Genellikle streptokok enfeksiyonlarından sonra ortaya çıkar. Bu psöriazis formu en sık HLA-Cw6 geni ile ilişkilidir. Sıklıkla antistreptolizin titreleri yükselir. Enfeksiyonun gerilemesi ile lezyonlar genellikle spontan olarak kaybolur. Lezyonlar genellikle gövdede, ekstremitelerin proksimal kısmında, yüz ve kafa derisinde görülür. Genellikle 3-4 ay içinde gerilemektedirler. Bazen lezyonlar büyür ve psöriatik plak halini alırlar (111). Daha önce psöriazisi olmayan hastalarda ilk atak olarak başlayabileceği gibi kronik plak psöriazisi olan hastalarda da görülebilir (112).

### **Eritrodermik Psöriazis**

Kortikosteroidler gibi sistemik ilaçların aniden kesilmesi, lityum gibi bir ilaç reaksiyonuna bir cevap olarak ya da altta yatan sistemik bir enfeksiyondan dolayı oluşabilir (30). Eritrodermik psöriaziste, psöriazis lezyonları vücut yüzeyinin yaklaşık % 80'ini etkiler. Ağırlıklı olarak eritematöz lezyonlar görülür, deskuamasyon çok farklı değilken tipik papül ve plaklar karakteristik özelliklerini kaybeder. Eritrodermik psöriazisli hastalarda yaygın vazodilatasyona bağlı hipotermi görülebilir. Deskuamasyon ayrıca protein kaybına ve alt ekstremitelerin ödemi gibi kardiyak, hepatik ve böbrek yetmezliği gibi sistemik problemlere neden olabilir. Ek olarak, cildin koruyucu bariyeri bozulmakta ve sistemik reaksiyonların gelişmesine yol açmaktadır. En sık olarak, psöriazis vulgarisin bir komplikasyonu olarak gelişir veya bağımsız olarak eritrodermik psöriazis olarak başlayabilir. Tırnak bozuklukları çok dramatik olabilir. Dermatopatik lenfadenopati ve ciddi pruritus görülebilir. Eritrodermi durumunda, psöriazis eritroderması veya PRP (pitriasis rubra pilaris) eritroderması için sağlam derideki küçük alanların varlığı değerlendirilmelidir. Spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur (111). İntestinal malabsorbsiyona bağlı protein, demir, folikasit, B12 vitamin kaybı hipoalbuminemi, anemi ve ödem gelişimine katkıda bulunur. Katabolik durum nedeniyle eritrosit sedimentasyon hızında artış, lökositoz, lenfositoz, eozinofili, anemi, hiperürisemi, hipoproteinemi ve serum elektrolit dengesizliği görülebilir (113,114). Önemli kardiyovasküler şok veya septik şok riski vardır; bu nedenle, bu bulgular yakından takip edilmelidir. Ağır, potansiyel olarak ölümcül ve tedaviye dirençli bir klinik tablodur (111).

### **Püstüler Psöriazis**

Tüm psöriazis olgularının %2-5'ini oluşturur. Püstüler psöriazis, eritemli zeminde çok sayıda hassas steril püstül ile karakterizedir. Histolojik olarak lezyonlar yaygın dermal nötrofilik infiltrasyon ve intraepidermal mikropüstüller içerir. Püstüler psöriasisin çeşitli formları tarif edilmiştir. Generalize püstüler psöriazis (von Zumbusch) ve lokalize püstüler psöriazis olmak üzere iki ayrı klinik tipi mevcuttur (30).

### a) Generalize Püstüler Psöriazis

Bu püstüllerle ilerleyen nadir görülen bir psöriazis tipidir. Genellikle genç bireylerde görülür. Sistemik steroid tedavisinin aniden kesilmesine, araya giren tetikleyici faktörlere, hipokalsemiye veya iritan tedaviye sekonder olarak psöriazis vulgarisin bir komplikasyonu olarak veya bağımsız olarak gelişebilir. Yüksek ateş, halsizlik ve poliartralji gibi genel semptomlarla birlikte aniden eritemli bir arka zemin üzerinde başlar. Sedimantasyonda artış, lökositoz, lenfopeni ve negatif nitrojen dengesi görülebilir. Püstüller birkaç gün içinde kurur, ardından yeni püstüllerin patlamasıyla devam eder. Peripüstüler eritem yayılma eğilimi gösterir ve bu nedenle eritrodermiye neden olabilir. Derhal tedavi edilmelidir. Yaygın form tedavi edilmezse, akut faz ölümcül seyredebilir (45,111).

Gebeliğin generalize püstüler psöriazisi olarak da bilinen impetigo herpetiformis nadir görülen bir tip psöriazistir. Püstüllerle kaplı eritematöz lezyonlarla karakterizedir, fleksural bölgelerden başlar ve yayılır. Cilt kıvrımlarında vejetatif karakter kazanabilir. Seyri sırasında, mukozal tutulum ve subungual püstüllere sekonder onikoliz görülebilir. Lezyonlar kaşıntı veya yanma hissine neden olur ve kötü bir kokuya sahiptir. Genel durumun bozulmasına ek olarak, halsizlik, ateş, titreme, mide bulantısı ve kusma belirtileri de görülebilir. Genellikle hipokalsemi ile birlikte görülür. Hamileliğin son trimesterında veya puerperal dönemde görülebilir. Sıklıkla sonraki gebeliklerde tekrarlar (111,113).

### b) Lokalize Püstüler Psöriasis

Palmoplantar püstüloz ve akrodermatitis continua olmak üzere iki şekilde görülür (115).

Dermatit repens olarak da bilinen Acrodermatitis continua of Hallopeau (ACH), ilk kez 1890 yılında Francois Henri Hallopeau (1842-1919) tarafından ağırlı bir akral püstüler hastalık olarak tanımlanmıştır. Distal el ve ayak parmaklarında eritemli zeminde 1-3 mm steril püstüller ile karakterize olan nadir bir psöriazis formudur. En sık orta yaşlı kadınlarda görülür ve sıklıkla tek bir basamakta lokalize bir travma veya enfeksiyondan sonra başlar. Püstüller, bir veya iki parmağın distal kısmını içeren hiperemi ile gelişir ve proksimale doğru ilerler. Püstülasyon ayrıca tırnak yatağını ve tırnak matrisini de içerebilir, tırnak distrofisine ve tırnak plağının

parsiyel veya komplet dökülmesine neden olabilir. Etkilenen falankslarda kemik yapıların tahribi gözlenebilir. ACH, aralıklı akut püstülasyon ataklarıyla kronik olarak relapslı bir seyre sahiptir (115).

Palmoplantar püstüloz, el ve/veya ayakların ventral yüzleri üzerinde hiperkeratoz ve püstül kümeleri ile karakterizedir. Psöriazis spektrumunda palmoplantar pustulozisin sınıflandırılması tartışmalıdır. Hastalık kadınlarda baskındır (hastaların % 70'inden fazlası kadındır) ve sigara ile ilişkisi psöriazis vulgaristen çok daha güçlüdür. Generalize psütüler psöriazise progresyon görülmez. Palmoplantar püstülozun PSORS1 lokusu ile birlikteliği görülmemiştir. Bazen “Barber'ın palmoplantar psoriazisi” olarak adlandırılan kronik bir formun yanı sıra, Andrews tarafından püstüler bakterid olarak akut bir tip tarif edilmiştir. Andrewsın püstüler bakteridi, palmoplantar püstülozun ekzantematik akut varyantı veya lökositoklastik vaskülit gibi tamamen ilişkisiz olabilen heterojen bir antidedir. Palmoplantar pustulosis, sinovit, akne, püstulozis, hiperostoz ve osteitis ile birlikte SAPHO sendromunun bir özelliğidir (112).

### **2.1.6.3. Psöriazis Tutulumunun Lokasyona Göre Fenotipleri**

#### **Saçlı Deri Psöriazisi**

Psöriazis hastalarının %50-80'inde saçlı deri tutulumu vardır. Psöriazis saçlı deri tutulumunda klinik prezentasyonu çok çeşitlidir ve hastalık şiddeti hafif ile çok şiddetli arasında değişir (116). Saç çizgisi etrafında görülen saçlı deri psöriazisi, görünürlüğü nedeniyle yaşam kalitesinde önemli bozulmalara neden olabilir (30). Asimetrik tutulum karakteristiktir. Lezyonlar ön saç çizgisi, alın ve posturikuler alana yayılım gösterebilir. Hastaların %70'inde kaşıntı mevcuttur (117).

#### **Mukoza**

Mukoza tutulumları nadir olmakla birlikte, püstüler, plak tipi ve eritrodermik deri tutulumu ile ilişkilidir. Beyaz, sarımsı, gri veya translüsen plaklar, eritemli annuler, difüz alanlar ve coğrafik dil alanları da dahil olmak üzere çeşitli lezyonlar tarif edilmiştir (118). Oral mukoza zarlarında psöriatik lezyonların ortaya çıkışı hakkında tartışmalar olmasına rağmen, yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre,

psöriazis hastalarında fissürlü dilin prevalansının % 9,8 – 47,5 arasında, coğrafik dilin % 5,6 - 18,1 arasında bulunduğu görülmüştür (119).

### **Tırnak Psöriazisi**

Büyük bir klinik özellik olarak tırnak anormallikleri, psöriazisli hastaların yaklaşık % 20'si tarafından rapor edilmektedir. Bununla birlikte, çoğu hastada küçük değişiklikler görülebilir. Bunlar artrit ve saçlı deri tutulumu ile ilişkilidir (113). Tırnak psöriazisi için mevcut tedavi seçenekleri sınırlıdır ve çoğu zaman yetersizdir. Tırnak matriksindeki parakeratotik odaklar pitting olarak görülür. Pitting en karakteristik özellik iken, onikolizis veya tırnak yatağından tırnağın proksimalden ayrılması psoriasisde en sık görülen tırnak anomalileridir. Tırnak yatağının tutulması sıklıkla yağ damlası (Salmon lekesi) veya tırnak plağının altındaki turuncu sarı alanların görünümü ile temsil edilir. Ayrıca, tırnak plağı, kalınlaşmış, distrofik, renksiz veya sarı görülebilir ve keratinöz materyal, subungual hiperkeratoz olarak bilinen tırnak plağının altında toplanabilir (30).

### **Psöriatik Artrit**

PsA (Psöriatik artrit)'nın genel prevalansı % 0,02-0,1 arasında değişirken, psöriazisli hastalarda prevalansı % 5,4-7 arasında değişmektedir. Şiddetli cilt tutulumu ve özellikle püstüler psöriazis vakalarında, PsA prevalansı % 30-40'a çıkmaktadır. Komplikasyonsuz psöriazis genellikle yaşamın ikinci veya üçüncü dekadında başlarken, PsA prevalansı üçüncü dekatta artar. PsA'da ortalama erkek: kadın oranı 1:1'dir. PsA'lı hastaların% 75'inde psöriasis, artrit semptomlarının ortaya çıkmasından önce ortaya çıkarken, olguların % 15'inde cilt lezyonları artrit ile eşzamanlı olarak görülür. Hastaların % 10'unda artrit, deri lezyonlarının ortaya çıkmasından önce kendini gösterir (120). Artropatik psöriazisli hastaların % 80'inde tırnak tutulumu görülür (121).

PsA, farklı klinik formlarda görülebilir. En çok kullanılanlar Moll ve Wright tarafından geliştirilen 5 alt grubu tanımlayan sınıflandırma kriterleridir (120) :

1) Klasik PsA: El ve ayakların distal interfalangeal eklemlerini etkiler ve yaklaşık % 10'luk bir insidansa sahiptir. Tırnak tutulumu genellikle görülür.

2) Asimetrik oligoartiküler artrit: Eklem tutulumunun en karakteristik şeklidir. Diz eklemleri gibi majör eklemlere ek olarak, distal ve proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal ve metatarsfalangeal eklemler asimetrik olarak etkilenir. Olguların % 11'inde görülür. Daktilite yol açabilir.

3) Simetrik poliartiküler form: RA (Romatoid artrit) andırır. RA ile karşılaştırıldığında distal interfalangeal eklemler daha sık görülür ve eklemlerde kemik ankilozuna yatkınlık gözlenir. Çeşitli çalışmalarda insidansın % 15-61 arasında olduğu gösterilmiştir.

4) Artritis mutilans: Falangeal ve metakarpal kemiklerin ilerleyici osteolizi ile karakterizedir. Sıklıkla sakroileit ile ilişkilidir. Bu tanım genellikle eller için kullanılır; bununla birlikte, ayaklar da benzer katılımı görebilir.

5) Spondilitik form: İzole spondilit nadir görülür (% 2-4). Genellikle periferik artrit ile ilişkilidir. Bu form ankilozan spondiliti andırır, simetrik veya asimetrik sakroiliak eklem tutulumu görülür. Daha az şiddetli eklem ankilozu nedeniyle, ankilozan spondilitden daha iyi prognoza sahiptir (111,120,121).

Psöriatik artrit için en son CASPAR çalışma grubu farklı bir klasifikasyon tanımlamıştır. İnflamatuar eklem değişikliği (eklem, omurga ya da entezal) + aşağıdakilerden  $\geq 3$ 'ünü sağlaması gerekmektedir. Tablo 3 de CASPAR kriterleri gösterilmektedir (122).

**Tablo 3.** Psöriatik artritte CASPAR kriterleri

	PUANLAR
1. Psöriazis kanıtı	
Mevcut psöriazis	2 veya
Psöriazis için kişisel öykü	1 veya
Psöriazis için aile öyküsü	1
2. Psöriatik tırnak distrofisi	1
3. Negatif romatoid faktör sonucu	1
4. Daktilit	
Tüm parmağın halen mevcut şişmesi	1
Daktilit öyküsü	
5. Juksta-artiküler yeni kemik oluşumunun radyolojik kanıtı	1

#### 2.1.6.4. Psöriazise Eşlik Eden Komorbiditeler

##### Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, metabolik kökenli lipit ve lipit olmayan kardiyovasküler risk faktörlerinin bir araya getirilmesidir. Birden çok grup, metabolik sendromun tanımlanması için farklı kriterler kullanmıştır. En yaygın olarak kabul edilen Adult Treatment Panel III kriterlerine göre, metabolik sendrom tanısı aşağıdaki 5 kriterden en az 3 tanesi varsa konulur;

- Abdominal obezite (bel çevresi erkek > 102 cm; kadın > 88 cm),
- Yüksek serum trigliseridleri ( $\geq 150$  mg/ dL veya tedavi altında),
- Düşük HDL kolesterol (erkek < 40 mg / dL, kadın < 50 mg / dL veya tedavi altında),
- Yüksek kan basıncı (> 130/85 milimetre civa (mmHg) veya tedavi altında) ve
- Yüksek açlık kan glikozu (> 110 mg / dL veya tedavi altında).

Psöriazisli hastalarda metabolik sendrom prevalansı genel dermatoloji hastalarından daha yüksek tespit edilmiştir. Psöriazisin ne kadar şiddetli olursa, bu ilişki daha kuvvetlidir. Psöriaziste Th-1 ve Th-17 sitokinlerinin üretimi ile kronik inflamatuvar yanıt sistemik inflamasyonu artırır. TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler, santral obezite, hipertansiyon ve insülin direnci ile ilişkili olarak kabul edilen hipotalamohipofizer aksı stimüle edebilir. Bu nedenle, psöriazis obezite, diabet, tromboz ve ateroskleroza şiddetlendirebilir. Benzer şekilde, IL-6, TNF- $\alpha$ , plazminojen aktivasyon inhibitörü (PAI-1) ve bazı adipokinler (leptin ve resistin) gibi inflamatuvar moleküllerin üretimi ile kronik bir proinflamatuvar durum psöriazisin başlangıcına ve/veya kötüleşmesine katkıda bulunur. Bu bulgular, obezitenin psöriaziste gözlenen TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın aracılık ettiği inflamatuvar yolları potansiyelize edebileceğini düşündürmektedir (123). Kilo kaybı ile nörohormonlarda ve sitokinlerde azalma psöriazis seyrini de olumlu etkilemektedir. Benzer şekilde insülin direncini azaltan pioglitazon gibi oral antidiyabetikler plak psöriazis kliniğinde iyileşme sağlamıştır. Yapılan birçok çalışma vücut kitle indeksi (VKİ)'nin psöriazis prevalansı ve şiddeti ile korele olduğunu göstermiştir. VKİ arttıkça psöriazis riski artmış, psöriazisi olanlarda ise VKİ>25 olması kötü prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmiştir. Ayrıca obez psöriazis hastalarının normal kilodaki hastalara biyolojik tedaviler gibi sistemik tedavilere daha az yanıt verdiği ve sistemik tedaviye bağlı hiperlipidemi, hepatotoksisite, nefrotoksisite gibi yan etkilerin bu hastalarda daha sık geliştiği ortaya konulmuştur (124).

### **Kardiyovasküler Riskler**

Psöriazis, artmış kardiyovasküler risk profili ile ilişkili kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Psöriaziste mevcut olan sistemik inflamasyon, psöriazise yönelik çeşitli sistemik tedaviler ve sağlıksız yaşam tarzı faktörlerinin yaygınlığının artması, bu olumsuz risk profiline katkıda bulunabilir. Genetik çalışmalar, psöriazis ve kardiyovasküler hastalığın, inflamatuvar sitokinlerin önemli bir rol oynadığı ortak patojenik özellikleri paylaştığını göstermektedir. Psöriaziste kronik inflamasyonun kardiyovasküler risk profili üzerinde olumsuz bir etkisi vardır. Kan basıncı, oksidatif stres, dislipidemi, endotel hücre disfonksiyonu, homosistein düzeyleri ve kan platelet



adezyonu gibi çoklu kardiyovasküler risk faktörleri etkilenmektedir. Ayrıca, psöriazisli hastalarda artmış prevalansı olan sigara ve obezite gibi klasik kardiyovasküler risk faktörleri, psöriazis aktivitesini uyararak kardiyovasküler risk profilini de daha da kötüleştirmektedir. Psöriaziste sistemik tedaviler, inflamasyonu azaltarak kardiyovasküler riski azaltır, ancak tedavilerin dislipidemi, hiperhomosisteinemi ve hipertansiyon gibi olumsuz kardiyovasküler etkileri olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır (125).

### **Maligniteler**

İmmünolojik bir hastalık olan psöriaziste lenfoma gelişimine yatkınlık olabileceği öne sürülmektedir. Gelfand ve ark. psöriazisli hastalarda lenfoma gelişme olasılığının üç kat daha fazla olduğunu göstermiştir (126). Alt tipleri göz önüne alındığında, T hücreli lenfomalar ve Hodgkin lenfoma insidansı yüksek bulunmuştur (123). Brauchli ve ark. psöriazis hastalarında hematopoietik sistem ve pankreas kanserine yakalanma riskinin genel popülasyondan daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ek olarak, uzun süredir psöriazisi olan hastalarda kolon, mesane ve böbrek kanseri gelişme riskinin arttığı tespit edilmiştir. Bu artmış risk, psöriazis patogeneğinde yer alan immünolojik mekanizmalara bağlı olabilir (127). Deri kanserinde (melanom ve nonmelanom) risk artışı gösterilememiştir. Bununla birlikte, 250'den fazla PUVA seansı alan beyaz bireyler on dört kat daha skuamöz hücreli karsinom gelişme riskine sahiptir. Yüksek dozlarda PUVA, metotreksat ve siklosporin gibi tedaviler de karsinogenez ile ilişkili olabilir (123).

### **Psikiyatrik Hastalıklar**

Psöriazis, yaşam kalitesini bozan kronik bir hastalıktır. Bu hastalarda anksiyete, depresyon, sigara içme ve alkol bağımlılığı görülme sıklığı psöriazisli olmayan popülasyona göre daha fazladır. Bu komorbiditeler aynı zamanda psöriazis üzerinde olumsuz etki gösterir. Bu nedenle bu hastalıkların tedavisi aynı zamanda psöriazis tedavisi için katkı sağlar (128).

## **İmmün Aracılı İnflamatuvar Hastalıklar**

Psöriazis immün aracılı mekanizmalarla geliştiği için derinin immün aracılı inflamatuvar hastalığı olarak da tanımlanabilir. Crohn hastalığı, ülseratif kolit, psöriatik artrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit de bu gruptaki diğer hastalıklardır. Psöriazis bu grup hastalıklar içinde en sık görülenidir. İmmün aracılı inflamatuvar hastalık grubu çeşitli komorbiditeler ortaya çıkmaktadır (33).

### **2.1.7. Tanı**

Psöriazis için tanı kriteri bulunmadığından, tanı deri lezyonunun dikkatli morfolojik değerlendirmesi ile klinik olarak konulur. Atipik lezyonlarda histopatolojik inceleme yardımcı olabilir (30).

#### **2.1.7.1. Öykü ve Fizik Muayene**

Kronik plak psoriasis şüphesi olan hastalara saçlı deri, tırnaklar ve anogenital deriyi kapsayan tam bir deri muayenesi yapılmalıdır. Tanıyı destekleyen muayene bulguları, özellikle saçlı deri, kulaklar, dirsekler, dizler, umblikus veya tırnakların tutulumunun olması, iyi sınırlı plaklar ve kaba skuamaların bulunmasıdır. Plak psöriazisi destekleyen diğer özellikler; pozitif bir aile öyküsü, eşlik eden invers psöriazis ve Koebner fenomeninin gösterilmesi sayılabilir. Auspitz bulgusu, kesin olarak tanıyı doğrulamaz veya dışlamaz. Psöriazise sebep olabilecek, tetikleyebilecek ilaçların değerlendirilmesi için hastanın ilaçları da gözden geçirilmelidir (129).

#### **2.1.7.2. Laboratuvar Bulguları**

Psöriazis tanısında kullanılan özel bir laboratuvar tetkiki yoktur. Dissemine lezyonu olan hastalarda artmış epitel proliferasyonu sonucu nükleik asit degradasyonu artışına bağlı olarak hiperürisemi ve minimal anemi saptanabilir. Dissemine psöriazis vulgaris ve püstüler psöriaziste negatif nitrojen dengesi gözlenebilir, ayrıca hastalığın aktivitesi ve yaygınlığına paralel olarak artmış sedimentasyon ve CRP düzeyleri tespit edilebilir (130).

### 2.1.7.3. Histopatoloji

Psöriazis klinik olarak çok değişken olduğu gibi, histolojik bulgularda da değişkenlikler mevcuttur. Milimetrik guttat psoriazis yamalarının, yıllardır gövde üzerinde kalın bir plak ile histopatolojik olarak ortak özellikleri azdır. Histolojik değişiklikler, değişken klinik tabloyu açıklamaya yardımcı olur. Erken maküler bir lezyonda lenfositik perivasküler infiltrat ve daha belirgin damarlanma mevcuttur. Eritrosit ekstrasvazasyonu meydana gelir ve az miktarda epidermal hiperplazi bulunur. Skuamlı papüller, parakeratoz odakları, kısmi epidermal hiperplazi, epidermisin alt seviyelerinde belirgin mitozlar ve nötrofillerin karakteristik infiltrasyonu vardır. Nötrofiller tipik olarak epidermisin stratum korneumunda bulunur. Parakeratoz ile ilişkili bu keratinize tabakanın içinde az miktarda nötrofil toplanması “Munro mikroabsesi” olarak bilinir. Nötrofil birikimi, hücre zarları bozulmamış, böylece bir sünger andıran nekrotik epidermal hücreleri bir yaka gibi çevrelediğinde, “Kogoj'un spongiform püstülü” olarak bilinen lezyon ortaya çıkar (131).

Tam gelişmiş skuamlı gümüş renkli plak, rete sırtlarının uzaması, incelmış suprapapiller tabaka, parakeratoz odakları ve daha fazla nötrofil birikimi dahil olmak üzere psoriasiform olarak adlandırılan klasik histolojik özelliklere sahiptir. Dilate ve tortioze papiller damarlardan eritrosit ve lenfositlerin ekzositozu mevcuttur. İyileşen lezyonlar fibrozis, daha az nötrofil, daha kompakt parakeratoz ve normal epidermal yapının kademeli olarak geri dönüşünü göstermeye başlar (131).

### 2.1.7.4. Ayırıcı Tanı

Psöriazis ile birçok hastalık ayırıcı tanıya girmektedir. Ayırıcı tanıda lezyonların lokalizasyonu önemlidir. Psöriazis vulgaris ayırıcı tanısında; numuler ekzema, kutanöz T hücreli lenfoma, tinea korporis, pitriasis rubra pilaris, seboreik dermatit, subakut kutanöz lupus eritematozus, hipertrofik liken planus, kontakt dermatit düşünölmelidir. İnvers psöriazis ayırıcı tanısında; seboreik dermatit, kandida infeksiyonu, intertrigo, Hailey-Hailey hastalığı akla gelmelidir. Guttat psöriazis ayırıcı tanısında; pitriasis rosea, pitriasis likenoides kronika, liken planus, küçük plak parapsöriazis, pitriasis likenoides varioliformis akuta (PLEVA), ilaç erupsiyonu, sifiliz 2. evre lezyonları düşünölmelidir. Eritrodermik psöriazis ayırıcı

tanısında; ilaç ilişkili eritrodermi, kutanöz T hücreli lenfoma, pitriasis rubra pilaris gibi eritrodermi sebepleri dışlanmalıdır. Püstüler psöriasis ayırıcı tanısında süperfisiyal kandidiyazis, reaktif artrit sendromu, süperfisiyal follikülit, pemfigus foliaceus, Immünglobulin A (IgA) pemfigusu, Sneddon- Wilkinson hastalığı dışlanmalıdır (113).

### 2.1.8. Klinik Skorlama

Psöriazis şiddetini değerlendirmede en çok kullanılan skorlama sistemlerinden biri hastalığın eritem, kepek ve endurasyon/infiltrasyon gibi klinik belirtilerini anatomik lokalizasyonlarına göre değerlendiren Psöriazis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ)'dir (132). PAŞİ plak psöriazisinde kullanılan güvenilir bir skorlama yöntemidir. Bu değerlendirmede lezyonun hem kapladığı alan (A) hem de şiddeti değerlendirilir. Lezyonlardaki eritem (E), infiltrasyon (İ), deskuamasyonu (D) da yansıtır. Şiddet değerlendirilmesinde dört nokta skalası kullanılır (0=semptom yok, 1=hafif semptom var, 2=belirgin semptomlar, 4=çok belirgin semptomlar). Alan değerlendirmesi yapılırken ise tutulan alan yüzdeleri dikkate alınır (0=%0, 1=%10'dan az, 2=%10-29, 3=%30-49, 4=%50-69, 5=%70-89, 6=%90-100)(g6). Formül olarak:

$$PAŞİ = 0.1 \times (Eb + İb + Db)Ab + 0.2 \times (Eüe + İüe + Düe)Aüe + 0.3 \times (Eg + İg + Dg)Ag + 0.4 \times (Eae + İae + Dae) Aae$$

(b: baş, üe: üst ekstremité, ae: alt ekstremité; g: gövde)

Tedavi etkinliği genellikle PAŞİ'deki ulaşılan %90, %75, %50 değişiklik olarak ifade edilir. Klinik çalışmalarda tedaviye yanıtta PAŞİ 75 primer belirleyicidir.

Psöriaziste yaşam kalitesine etkisi bakımından kullanılan ölçeklerden biri Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ)'dir. Hastalıkla ilgili on soru ve her soru ile ilgili muhtemel dört cevabı içermektedir. Her soru için elde edilen rakamların toplamına göre sonuçlar değerlendirilir (133).

### 2.1.9. Tedavi

Psöriazis uzun süreli tedavi planı gerektiren kronik bir hastalıktır. Tedavinin amaçları; uzun süreli hastalık kontrolünün sağlanması, hastanın yaşam kalitesini

iyileştirmek, advers ilaç etkilerini en aza indirmek, tedaviyi bireysel hasta faktörlerine göre uyarlamaktır. Tedavi ile ilişkili dikkate alınması gereken faktörler; hastanın hastalık şiddeti algısı, objektif şiddet ölçütleri (PAŞİ, vücut yüzey alanı), hastalığın tipi, lokasyonu ve yaygınlığı, hasta faktörleri (yaşam tarzı, topikal tedaviye uyma becerisi, hastanın tercihi), önceki tedaviler ve yanıtları, birlikte var olan tıbbi problemler ve ilaç tedavisidir (65).

Birçok kronik hastalıkta olduğu gibi psöriazis tedavisinde de iki faz mevcuttur (134). İlk fazında lezyonlarda tam veya tama yakın iyileşme/silinme, ikinci fazında ise sağlanan iyileşmenin/silinmenin devamlılığı, korunması hedeflenmektedir. İndüksiyon fazı, optimum klinik cevabın ortaya çıkması için gerekli ortalama süredir. Psöriazis tedavisinde kullanılan ajanların etki hızına bağlı olarak klinik etkinin ortaya çıkış süresi farklılıklar gösterir. İdame fazı, indüksiyon fazı sonunda elde edilen klinik etkinliğin devamlılığını sağlamak için geçen süredir. İdame fazının ne kadar sürdürülmesi gerektiği tam olarak belli değildir. Psöriazis tedavisi kesildiğinde hastaların birçoğunda nüks hatta bazen rebound görülebilmektedir. Bu fazın süresi hastalığın seyri, kişisel faktörler, komorbiditelerin varlığı, ilaç ve hasta güvenliği gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (135).

### **2.1.9.1. Topikal Tedavi**

Psöriazisten etkilenen hastaların yaklaşık % 80'inde hafif orta dereceli hastalık vardır. Bu hastaların çoğu, genellikle hem yüksek etkinlik hem de güvenlik sağlayan topikal ajanlar ile tedavi edilebilir. Topikal ajanlar, aynı zamanda, UV ışık veya sistemik ilaçlar ile tedavi edilen daha geniş Psöriazisli hastalarda dirençli lezyonlar için eş zamanlı kullanılmaktadır (136).

#### **Topikal kortikosteroidler**

Topikal kortikosteroidler, lokalize hafif şiddetli psöriaziste ilk seçenek tedavi yöntemlerinden biridir. Kullanım çok yönlülüğü sağlayan birçok potansi ve formülasyonu mevcuttur. Kortikosteroidlerin etki mekanizmaları arasında antiinflamatuvar, antiproliferatif, immünsüpresif ve vazokonstriktif etkiler bulunur. Bu etkileri intraselüler kortikosteroid reseptörlerine bağlanarak ve özellikle

proinflamatuar sitokinleri kodlayan çok sayıda genin transkripsiyonunu düzenleyerek sağlar. Topikal steroidlerin potent derecesi, Stoughton-Cornell sınıflandırma sistemine göre vazokonstriksiyon yeteneklerine dayanır.

Uygun potent kortikosteroid seçiminde, hastalığın şiddeti, lezyonun lokasyonu, hastanın yaşı dikkate alınmalıdır. Düşük potent kortikosteroidler genellikle yüz, intertriginöz alanlar ve bebeklerde sınırlı sürelerde kullanılmalıdır. Diğer alanlarda ve yetişkinlerde, başlangıç tedavisi olarak genellikle orta veya yüksek potent ajanlar önerilmektedir. Kalın, kronik plakları olan hastalar genellikle en yüksek potent kortikosteroidlerle tedavi gerektirir. Sınıf I kortikosteroidler için mevcut veriler 2-4 haftalık kullanımı önerir, uzun süre sürekli olarak kullanıldığında hem kutanöz yan etkiler hem de sistemik absorpsiyon riskine sahiptir. Telenjiektazi, eritem, hipopigmentasyon, stria ve hipertrikoz lokal yan etkiler arasında gelir. Sistemik yan etkiler de nadir görülmekle birlikte hipotalamohipofizer-adrenal aksta baskılanmaya neden olabilmektedir (136).

### **Vitamin D Analogları**

Topikal tedavide D vitamini analogları da (kalsitriol, kalsipotriol ve takalsitol) yer almaktadır. İn vitro çalışmalar, D vitamininin keratinosit proliferasyonunu engellediğini ve ayrıca D3 vitamininin, IL-2 ve IL-6 üretimini inhibe ettiğini, IFN- $\gamma$  ve GM-CSF mRNA'nın transkripsiyonunu bloke ettiğini ve sitotoksik T hücrelerini ve NK hücre aktivitesini inhibe ettiğini göstermiştir (71). Ortaya çıkabilen lokal yan etkiler, hastaların % 35'ini etkileyebilir ve yanma, kaşıntı, ödem, kuruluk ve eritemi içerebilir. Devam eden tedavi ile, bu yan etkiler genellikle hafifler. Topikal D vitamini analoglarına bağlı hiperkalsemi ve paratiroid hormonu süpresyonu gibi sistemik yan etkiler, hastalar haftada 100 gramdan daha fazla uygulama yapmadıkça veya altta yatan böbrek hastalığı veya bozulmuş kalsiyum metabolizmasına sahip olmadıkça nadirdir (136). D vitamini analoglarının topikal kortikosteroidlerle kombinasyonu, D vitamini monoterapisiyle karşılaştırıldığında tedavi başarısı olasılığı iki katına çıkar. Plak psöriazisin önerilen ilk basamak indüksiyon tedavisi bir D vitamini analogu ve topikal steroid kombinasyonudur (71).

## **Katran Preparatları**

Kömür katranı antik çağlardan beri çeşitli cilt hastalıklarının, 100 yıldan beri psöriazisin tedavisinde kullanılmaktadır. Kömür katranının etki mekanizması iyi anlaşılmamış olsa da, keratinositlerin mitotik indeksini azaltarak DNA sentezini baskıladığı bilinmektedir. Kömür katranı ürünleri, çamaşırlarda lekelenme ve katran kokusu gibi kozmetik sorunlar nedeniyle hastalar tarafından kötü tolere edilir. Diğer potansiyel yan etkiler arasında irritan kontakt dermatit, folikülit ve UVA'ya karşı fotosensitivite sayılabilir (136).

## **Antralin**

Yıllar boyunca, antralinin, stabil plak psöriaziste en etkili topikal tedavilerinden biri olduğu gösterilmiştir. Antralin keratinosit proliferasyonunu azaltır, T hücresi aktivasyonunu önler ve mitokondriyal disfonksiyon yoluyla hücre differansiyasyonunun onarır. Ayrıca, serbest radikallerin üretimi de etkisine katkıda bulunabilir. En sık yan etki iritasyon, komşu deri alanları ve giyecekler dahil tüm temas alanlarının boyanmasıdır. İritasyon riski nedeniyle yüz ve intertriginöz alanlara dikkatle uygulanmalıdır (136,137).

## **Tazaroten**

Vitamin A türevi olan Tazaroten, psöriazisin topikal tedavisi için endike olan ilk sentetik olarak geliştirilmiş retinoiddir. Jel veya krem olarak % 0,1 veya % 0,05 konsantrasyonda mevcuttur. Tazaroten selektif olarak keratinositlerin hücre zarı üzerindeki  $\beta$  ve  $\gamma$  retinoik aside bağlanır, nukleusa transport edilir, keratinositlerdeki transkripsiyon genlerini değiştirir (137). Epidermal hiperproliferasyonun azalmasına, keratinosit farklılaşmasının normale dönmesine ve inflamasyonun azalmasına neden olur (136). Tazaroten yüz, esnek bölgeler ve cinsel organlar gibi hassas bölgelerde kullanılmamalıdır. Tazarotenin en sık görülen yan etkisi lokalize iritasyondur. Düşük konsantrasyon, güneşirı uygulama ve kısa süreli temas (30-60 dakika) bu semptomları hafifletmeye yardımcı olabilir (137).

### **Topikal Kalsinörin İnhibitörleri**

Topikal kalsinörin inhibitörleri takrolimus ve pimekrolimus yetişkinlerde ve 2 yaşın üzerindeki çocuklarda atopik dermatit tedavisinde kullanılır. Kalsinörin inhibitörleri, psöriazisin patogenezinde önemli rol oynayan birçok inflamatuvar sitokin sentezini bloke ederek işlev görür. Her ikisi de oklüzyonla kullanıldığında plak psoriazisinin tedavisinde etkinlik göstermiştir ve bu durum kalın psöriatik plaktan penetrasyon eksikliğinin olduğunu göstermektedir. Atrofi oluşturma yan etkisi bulunmadığından yüz ve intertrijinoz bölgelerdeki lezyonlarda, uzun süreli tedavide ilk sırada seçilmesi gereken ilaçlardır (136). Takrolimus ve pimekrolimus kullanımı ile bildirilen en yaygın yan etki geçici olan bir batma hissidir. İritasyon, takrolimus ile pimekrolimusa göre daha belirgindir (137). Epiteyal tümör gelişim riskini arttırabileceğinden UVB ve PUVA ile kombinasyonundan kaçınılmalıdır (136).

### **Keratolitikler**

Salisilik asit, psöriazisin topikal tedavisinde yıllardan beri kullanılan topikal bir keratolitik ajandır. Salisilik asit keratinosit-keratinosit bağlantısını ve stratum korneumun pH'ını azaltarak hidrasyon ve yumuşamayı artırır. Salisilik asit genellikle kortikosteroidler ve topikal immünomodülatörler dahil olmak üzere diğer topikal tedavilerle kombine kullanılır Tek başına salisilik asitle karşılaştırıldığında kombinasyon tedavisinin etkinliğindeki gelişmeler, salisilik asidin keratolitik etkileri nedeniyle ortaya çıkan artmış deri penetrasyonuna bağlı olabilir (136). Salisilik asit, vücut yüzey alanının % 20'sinden fazlasına uygulanmamalıdır. UV ışınlarını bloke ettiğinden fototerapiden sonra uygulanmalıdır (137).

### **Nemlendiriciler**

Nemlendiriciler, psöriazis tedavisinin temelini oluştururlar, hiperproliferasyon, diferansiasyon ve apoptozun normalleşmesine yardımcı olurlar. Bariyer fonksiyonunun iyileştirilmesine ek olarak antiinflamatuvar etkileri vardır. Uygun cilt hidrasyonunu korumak tahrişi önlediği için kobnerizasyon da engellenmiş olur. Bu nedenle, nemlendiriciler kuru cildi nemlendirir, skuamaları azaltır, kaşıntıyı



hafifletir, çatlakları yumuşatır ve diğer topikal ajanların penetrasyonunu artırır (136,138).

### 2.1.9.2. Fototerapi

Doğal ışık; UVC (dalga boyu <280 nm, dünyanın yüzeyinden ozon tabakası tarafından engellenir ), UVB (dalga boyu 280–320 nm), UVA (dalga boyu 320–400 nm) olmak üzere olmak üzere 3 dalga boyuna ayrılır. Doğal güneş ışığı şeklinde UV ışığın psöriazis tedavisinde yararlı etkileri olduğu bilinmektedir. Fototerapi, yapay UV ışığına maruz kalmayı içerir (65). Genel olarak topikal tedaviler başarısız veya kontraendike olduğunda veya yaygın guttat psöriazis topikal tedavilerin pratik olmadığı durumlarda standart bir tedavi seçeneğidir. Fototerapi, psöriazisin 5-8 hafta içinde temizlenmesine yol açabilir ve diğer tedavi modaliteleri ile karşılaştırıldığında yüksek tedavi memnuniyetine sahiptir. Psöriazis için fototerapinin gelişimi, güneş ışığının hastalığın semptomlarını iyileştirdiği gözlemine dayanmaktadır. Bitkisel özler ile birlikte doğal ışık, Antik Mısır çağından itibaren cilt hastalıklarının tedavisi için kullanılmaktadır. Yapay ışık kaynakları, 1920'lerden beri psöriazis tedavisinde kullanılmıştır. Psöriazis için en sık uygulanan rejim, 1925 yılında Göckerman tarafından tanıtılan topikal kömür katranını takiben UVB ışık kombinasyonudur (139). Fototerapi özellikle epidermiste bulunan T hücrelerinde seçici olarak azalmaya sebep olmaktadır. İmmun yanıtı Th-1'den Th-2'ye çevirir (113). Fototerapinin, antipsöriatik etkilerine katkıda bulunan çeşitli biyolojik etkileri vardır. Bunlar, antiijen sunucu Langerhans hücrelerinin mobilitesinin azalması, T lenfosit aktivasyonunun inhibisyonu ve aktive edilmiş T lenfositlerinin apoptozunun indüklenmesi gibi antiinflamatuvar etkileri içerir. Ek olarak, keratinosit DNA'sı ile etkileşimlerle epidermal hiperproliferasyon inhibe edilir. PUVA ayrıca DNA sentezini de etkiler (140).

### UVB

Dar Bant Ultraviyole B (DB-UVB) (311 nm) 75 yıldan uzun süredir psöriazis tedavisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda, fototerapi, ya monoterapi ya topikal ya da sistemik ajanlarla kombinasyon halinde psöriazisin tedavisinde önemli rolünü korumuştur. 313 nm'nin, psöriazis için en etkili dalga boyu olduğu bilinmektedir.

UVB, proteinlerin ve nükleik asitlerin sentezini engeller, bu da epidermal keratinositlerin proliferasyonunda azalmaya yol açar. UV radyasyonuna maruz kaldıktan sonra erken değişiklikler arasında pirimidin dimerleri oluşumu, membran lipit peroksidasyonu ve transkripsiyonel faktörlerin indüklenmesi yer alır. Geç değişiklikler, antijen sunan hücrelerin ve hücrel sinyal mekanizmalarının değişikliğini içerir. UVB, Langerhans hücrelerinin sayısını azaltır, psöriazisin immünopatogenezinde merkezi bir rol oynadığı düşünülen Th-17 hücreleri UVB tarafından downregüle edilmiştir (141). DB-UVB (311 nm) yaygın plak psöriazis ve guttat sedef hastalığı için yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastalar genellikle 8-10 hafta boyunca haftada iki veya üç kez tedavi alırlar. Çocuklarda ve gebelerde kullanılabilir. Tedavi, eğitilmiş hemşirelerin yakın gözetiminde verilir. Dozlama programı hastanın deri tipine ve hafif fakat kesin eritemi ortaya çıkarmak için gereken radyasyon miktarı olan minimal eritem dozuna dayanır (65). DB-UVB tedavisi ile akut yan etkiler arasında eritem, kaşıntı, yanma ve batma bulunur. UVB'ye bağlı katarakt oluşum riskini azaltmak için gözlük kullanılması gerekmektedir. UVB tedavisinden sonra herpes simpleks virüsü infeksiyonunun reaktivasyonu olabilir. Fotoyaşlanma uzun süreli bir yan etkidir ve kırışıklar, lentijinler ve telanjiektazileri içeren dermatoheliosis özellikleri ortaya çıkabilir. Fotokarsinogenez UVB fototerapisinin potansiyel bir olumsuz etkisidir; bununla birlikte, çok sayıda çalışma, UVB tedavisi sonrası psöriazisli hastalarda böyle bir etki olmadığını göstermiştir. DB-UVB tedavisi esnasında yüz ve genital bölge kapatılmalıdır (141).

### **PUVA**

PAŞI'nin yüksek olduğu durumlarda, DB-UVB tedavisine cevabın az ya da olmadığı durumlarda, indüksiyon tedavisi olarak tercih edilebilir (142). PUVA, UVA ışığının (320-400 nm) etkilerine karşı hücreleri sensitif hale getirmek için ışığa duyarlı bileşik olan psoralen kullanılan tedavi rejimidir. Psoralen, bazı bitkilerde doğal olarak oluşan ve ayrıca sentetik olarak üretilen trisiklik furokumarindir. UVA ışınımı epidermal keratinositler ve Langerhans hücreleri üzerinde (UVB ışınımına benzer) etkilere sahiptir, ancak dermise kolayca nüfuz ettiğinden, dermal dendritik hücreler, fibroblastlar, endotelial hücreler ve mast hücreleri ve ayrıca granülositler

ve T lenfositler gibi deriye infiltre inflamatuvar hücreler üzerinde de etkilere sahiptir. Psoralen DNA baz çiftleri arasına girer ve UVA'ya maruz kaldığında DNA replikasyonunu engelleyen psoralen DNA çapraz bağları oluşturur. Ek olarak, PUVA, hücre zarına ve mitokondriyal membran hasarına ve antijen sunan hücrelerin ölümüne yol açan reaktif oksijen türleri oluşumunu indükler (141). PUVA için psoralenin birkaç formu olmasına rağmen en yaygın olarak 8-metoksipsoralen (8-MOP) kullanılır. 8-MOP kristal formunda UVA'dan 2 saat önce 0,6 mg/kg'lık dozda, kapsül formunda 0,4mg/kg'lık dozda UVA'dan 90 dakika önce kullanılır. 8-MOP'un yan etkileri, bulantı ve diğer gastrointestinal bozukluklardır. 8-MOP ile uyarılan mide bulantısını azaltmak için bir strateji, 8-MOP dozunu azaltmak ve aynı yüzdeyle UVA dozunu artırarak kompanse etmektir. Buna rağmen 8-MOP ile yan etkilerin varlığında, 5-MOP, 1,2-1,5 mg / kg dozda kullanılabilir (143). PUVA ile oluşabilen akut yan etkiler arasında; eritem, kaşıntı, kuruluk, subungal kanama mevcuttur. Psoralenin gastrointestinal yan etkileri dışında baş ağrısı, baş dönmesi, bronkokonstrüksiyon gibi yan etkileri de vardır. Katarakt riski nedeniyle psoralen alımından itibaren 24 saat göz koruması gereklidir. Uzun dönem yan etkileri arasında; hipertrikoz, PUVA lentijinleri, fotoyaşlanma ve fotokarsinogenez yer almaktadır. Oral PUVA'nın kanserojen etkileri tartışmalıdır. Kümülatif UVA dozuna bağlı olarak artan spinoselüler ve bazal hücre kanseri gelişme riski mevcuttur (140,141). PUVA için kesin kontrendikasyon oluşturan durumlar UVB'dekine ek olarak gebelik ve laktasyon, göreceli olarak kontrendikasyon oluşturan diğer durumlar ise ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliğidir (140).

Topikal PUVA, avuç içi ve ayak tabanı gibi sınırlı alanların tedavisinde faydalıdır. Banyo PUVA (UVA'ya maruz kalmadan önce psoralen çözeltisi banyosunda 20 dakika bekletilir) psoralen'e sistemik maruziyeti önler. PUVA bazen sistemik retinoidlerle birlikte kullanılır (65).

### **2.1.9.3. Sistemik Tedaviler**

Orta-şiddetli hastalığı olanlar (PAŞİ>10 ve/veya vücut yüzey alanı >%10) ve görünür alan tutulumu, saçlı deride şiddetli tutulumu, genital tutulumu, palmar-plantar bölge tutulumu, en az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi, kaşıntı, ağrı,

yanma gibi şikayetleri, inatçı plakları, artrit varlığı gibi özelliklerden en az birine sahip olan hastalar orta-şiddetli kabul edilip sistemik tedavi kullanılabilir (144).

### **Metotreksat**

Metotreksat, dihidrofolat reduktazı yarışmalı olarak inhibe eden bir folik asit antagonistidir. Metotreksat timidilat ve pürin sentezini inhibe etme yoluyla DNA ve RNA sentezini azaltarak; aktive T hücreleri ve keratinositlerde antiproliferatif ve immunmodulatör etki gösterir. Psöriatik artrit ve psöriatik tırnak hastalığının tedavisinde de etkilidir (145). Metotreksat oral, intramuskuler, intravenöz veya subkutan yolla kullanılır. Oral kullanımın biyoyararlılığı parenteral kullanımla eşdeğerdir. Oral uygulama tek doz ya da 12 saat aralıklarla bölünmüş 3 doz şeklinde verilebilir. Metotreksat tedavisine başlanacağı zaman genellikle yan etkileri aza indirmek için 7,5 mg'lık test dozu ile başlanması ve laboratuvar testlerinin 7 gün sonra yinelenmesi önerilmektedir. Psöriasisin eritrodermik, püstüler, artropatik ve jeneralize plakları içeren tüm klinik formlarında genellikle haftada 7,5-20 mg dozlarda etkili olduğu bildirilmiştir. Önerilen başlangıç dozu 15 mg olup, yetersiz yanıt varsa haftada 20 mg'a çıkarılabilir. Hastaların % 80'inde olumlu yanıt alınırken, % 60'ında tam remisyon izlenir. Düzelmeye genellikle tedavinin 2-3. haftasında başlar ve 8. haftada maksimuma ulaşır (146). Metotreksat kullanan hastalarda tedaviye folik asit eklenmesi etkinliği değiştirmeden toksisiteyi azaltmaktadır. Metotreksat uygulanmasından 24 saat sonra başlanıp 3 gün süreyle 5 mg şeklinde verilmesi önerilmektedir. Tedavi öncesi yapılması gerekenler; tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyonları, gebelik testi, karaciğer Ultrasonografi (USG), HIV, pürifiye protein derivative (PPD), akciğer grafisi, prokollajen III aminoterminal peptid, transient elastografidir. İzlemede tam kan sayımı ilk 2 hafta için haftada bir kez, sonraki 2-3 ay için 2 haftada bir kez, daha sonra 1-3 ayda bir kez, karaciğer enzimleri 4-12 haftada bir kez, böbrek fonksiyonları 2-3 ayda bir kez, karaciğer USG'si yılda bir kez, prokollajen III aminoterminal peptid her 3 ayda bir değerlendirilmelidir. Metotreksatın görülen sık yan etkileri; gastrointestinal sistem problemleri (bulantı, mide rahatsızlığı, yumuşak dışkı) stomatit veya ağızda yara, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, transaminazlarda yükselme ekstremitelerde maküler punktat döküntü, santral sinir sistemi semptomları (baş

ağrısı, halsizlik, konsantrasyon bozukluğu), alopesi, ateş, hematolojik değişiklikler (makrositoz, kemik iliği süpresyonu). Görülen ciddi yan etkiler ise hepatotoksiste (hepatik steatoz, fibrozis, siroz), pulmoner değişiklikler (interstisiyel pnömonit, alveolit), enfeksiyon, kemik iliği süpresyonu, lenfoproliferatif hastalıklar, nefrotoksistedir. Metotreksat gebelik kategorisi X'dir. Mutajenik özellik gösterdiğinden dolayı erkek hastalar da tedavi bitiminden 3 ay sonrasında çocuk planı yapmalıdır (135).

### **Siklosporin**

Siklosporin, T hücreleri üzerinde selektif olarak etki eden ilk immünosupresif ilaçtır. Th hücresi ana hedeftir, ancak T süpresör hücreler de etkilenebilir. Siklosporin, bir intrasellüler immünofilin olan siklofilin ile bir kompleks oluşturur ve kalsiyum/kalmodulin bağımlı serin-treonin fosfataz olan kalsinörin fosfatazın aktivitesini inhibe eder. Sonuç olarak, kalsinörin fosfataz bir transkripsiyon faktörü olan NFAT (aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü)'ı fosforile edemez. Bu şekilde T lenfosit aktivasyonunu ve proliferasyonunu inhibe eder. IL-2 transkripsiyonunun inhibisyonu yanında IL-3, IL-4, IL-5, interferon- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF gibi diğer sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe eder. Sonuç olarak, siklosporin epidermis ve dermis'deki lenfositleri ve makrofajları tüketir ve T hücrelerinin, NK hücrelerin ve antijen sunan hücrelerin aktivasyonunu inhibe eder. Siklosporin ayrıca keratinosit hiperproliferasyonunu inhibe eder, mast hücrelerinden histamin salınmasını inhibe eder ve dermal kapiller endotelindeki hücrel adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır. Siklosporin, hızlı etkisinden dolayı psöriazis için en etkili tedavilerden biridir. Şiddetli psöriazisli diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda, siklosporin hızlı bir remisyona oluşturabilir ve diğer tedavilere bir köprü olarak kullanılabilir. Başlangıç dozu 2,5-3 mg/kg/gündür. Dört hafta aynı dozda kalındıktan sonra hastalık kontrol altına alınana kadar 0,5 mg/kg/g dozlarla maksimum 5 mg/kg/gün dozuna kadar artırılabilir. Etkisi hızlı başlamaktadır (147). Uzun süreli remisyona için 3 mg/kg/gün dozun daha etkili olduğu kabul edilmektedir. İntermittan kısa dönem kullanımda en fazla 12 hafta etkili dozda kullanılır daha sonra azaltılıp kesilir veya hafta sonu tedavisi şeklinde devam edilebilir. Toplam sürenin 2 yılı geçmemesi önerilmektedir. Gebelikte kullanım güvenilirlik düzeyi C

olup, şiddetli püstüleri psöriaziste kullanılabileceği bildirilmiştir (135). Siklosporin tedavisinin en önemli yan etkileri; serum kreatinininde artış, kreatinin klerensinde azalma, üre ve ürik asit artışı, hipertansiyon, gastrointestinal semptomlar, bilirubin ve transglutaminaz düzeylerinde artış, gingival hiperplazi, hipertrikoz, tremor, baş ağrısıdır (148).

### **Sistemik Retinoidler**

Oral retinoidler, 1980'lerin başından beri psöriazisi tedavi etmek için kullanılan vitamin A türevleridir. Retinoidler epidermal proliferasyon ve diferansiasyonu module eder, immünomodulator ve antiinflamatuvar aktiviteye sahiptir. Etreinat, şiddetli psöriazisin tedavisi için getirilen ilk retinoid olmuştur ve 1988'de etretinanın aktif metaboliti olan asitretin ile yer değiştirmiştir. Asitretinin etkinliği doza bağımlıdır. Asitretinin optimal başlangıç dozu 25 mg/g, idame dozu ise 20-50 mg arasındadır. Maksimum yanıt için 3-6 aylık bir süre gerekebilmektedir. Püstüleri psöriazisli ve eritrodermik psöriazisli hastalarda, asitretin ile hızlı ve etkileyici yanıtlar görülebilir. İmmünsüprese hastalarda ve HIV pozitif şiddetli psöriazis hastalarında, asitretin genel olarak etkili bir tedavi seçeneği kabul edilir. Hastalar, en iyi etkinliği elde etmek için daha yüksek dozda asitretini tolere edemeyebilir. Bu nedenlerden dolayı, retinoidler ve UV ışık tedavisinin kombinasyonu uygun olduğunda düşünülebilir (149). Asitretin tedavisi planlanan hastalarda tedavi öncesinde ve tedavi sırasında her 4 haftada bir tam kan sayımı, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), trigliserid, kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), gebelik testi bakılmalıdır. Serum kreatinin, kan üre azotu (BUN) ve açlık kan şekeri tedavi öncesi değerlendirilmelidir. Tüm retinoidler güçlü teratojeniktir, gebelik kategorisi X'tir. Postmenapozal kadın ve erkek hastalarda tercih edilmelidir. Erkek hastalarda semene geçen miktar klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır. En sık görülen etkiler deri ve mukozalardaki kuruluk sonucu olanlardır. Keilit, burunda kuruluk, burun kanaması, kseroz, derinin nemli yapışkan hal alması, avuç içi ve ayak tabanlarında soyulmalar, ağız kuruluğu, gözde kuruluk, konjunktivit, tırnaklarda incelme, tırnak etrafında pyojenik granülom, saçlarda seyrelme gibi istenmeyen durumlar dozla ilişkili olan önlenebilir ve kalıcı olmayan etkilerdir (135).

## **Diğer Sistemik Tedaviler**

Konvansiyonel sistemik tedavilerin dışında psöriaziste kullanılan ikincil sistemik ajanlar; fumarik asit esterleri, azatiopürin, 6-tioguanin, hidroksiüre, takrolimus, mikofenolat mofetil, sulfasalazin ve leflunomidir.

## **Biyolojik Ajanlar**

Biyolojik ajanlar; siklosporin, asitretin, metotreksat veya fototerapi / fotokemoterapi gibi sistemik tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği orta ve şiddetli plak psöriazis, stabil olmayan psöriazis ve psöriatik artritli yetişkin hastaların tedavisinde kullanılırlar (135,140). Tedaviye başlanmadan önce ayrıntılı anamnez, fizik muayene, daha önce kullanılan ilaçların değerlendirilmesi ve gerekli laboratuvar tetkiklerinin yapılması gerekmektedir. Anamnezde akut ve kronik infeksiyonlar, tüberküloz, kendisinde ve ailesinde, 1. derecede akrabalarında demiyelinizan hastalık ya da malignite olup olmadığı sorgulanmalıdır. Ayrıca kadın hastalar gebelik açısından sorgulanmalı, anamnez ve gebelik testleriyle gebelik dışlandıktan sonra biyolojik tedavi başlanmalıdır. Biyolojik tedavi kesin kontrendikasyonları; aktif infeksiyonlar, aktif tüberküloz, immünosüpressif tedavi, malignite varlığı (tedavi edilmiş melanom dışı deri kanserleri ve 5 yıl önce tedavi almış olan maligniteler hariç), demiyelinizan hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği [New York Kalp Birliği (NYKB) derece 3 ve 4], ilaca hipersensitivitedir. Biyolojik tedavi göreceli kontrendikasyonları; iki yüz seanstan fazla PUVA tedavisi, 350 seanstan fazla UVB, özellikle arkasından siklosporin kullanmış hastalar, HIV pozitif hastalar, hepatit B veya C pozitif hastalar, konjestif kalp yetmezliği (NYKB derece 1 ve 2), rekürren infeksiyonlar, canlı aşılardır.

Anti-TNF ajanlar ve ustekinumab için gebelik kategorisi B olmasına rağmen gebelik ve laktasyon döneminde biyolojik ajan kullanımı ile ilgili randomize klinik çalışmalar mevcut olmadığından biyolojik ajan kullanımı önerilmemektedir. Gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda biyolojik tedavi sırasında ve sonrasında 6 ay boyunca kontrasepsiyon uygulanmalıdır.

Biyolojik tedaviye başlandıktan sonra canlı aşılar uygulanmamalı, tedaviye başlanmadan önce hepatit B, hepatit C, HIV taraması yapılmalıdır.

Majör cerrahi müdahale durumunda biyolojik ajanlar, geçici olarak kesilir, hasta normale döndükten sonra tedaviye tekrar başlanabilir.

Biyolojik ajanlarla tedavi başlangıcında; tam kan sayımı, tam idrar testi, sedimentasyon, ALT, AST, üre, kreatinin, glikoz, PPD, akciğer grafisi, Quantiferon tbc testi, CRP, gebelik testi, Hepatit B ve C, anti-HIV testi çalışılmalıdır. Her 3 ayda bir tam kan sayımı, tam idrar testi, sedimentasyon, ALT, AST, üre, kreatinin, glikoz, her 12 ayda bir akciğer grafisi ile Hepatit B ve C testleri çalışılmalıdır (135).

### ***Etanersept***

Etanercept TNF- $\alpha$  reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı domainleri olan p75 subüni ile ona bağlı insan IgG1 Fc parçasını içeren çözünür füzyon proteindir. Aktive edilmiş T hücreleri, fibroblastlar, adipositler ve keratinositler dahil olmak üzere birçok farklı hücre tipi tarafından üretilen doğal olarak oluşan bir proinflamatuvar sitokin TNF- $\alpha$ 'nın bir kompetatif inhibitörü olarak davranır. Psöriaziste onaylanmış tedavi şeması ilk 12 hafta haftada iki kez 50 mg subkutan (100 mg/hafta) ve takiben 50 mg/haftadır (150). Etanersept'in en yaygın yan etkisi, genellikle 3 ila 5 gün süren ilk uygulama sırasında ortaya çıkan, hafif, geçici bir enjeksiyon bölgesi reaksiyonu gibi görünmektedir. Diğer en sık görülen yan etki, özellikle üst solunum yolu enfeksiyonları ve soğuk algınlığı gibi enfeksiyonlardır. Ülkemizde pediatrik psöriaziste onaylı anti-TNF ajan etanersepttir. Metotreksat ile kombinasyonu etkinliği arttırabilir. Asitretin ile kombinasyonu asitretinin tek başına kullanımından daha etkili bulunmuştur (135).

### ***İnfliksımab***

Infliksımab, bir fare değişken bölgesi ve insan IgG1 sabit bölgesini içeren murin ve insan DNA sekanslarından yapılan bir kimerik antikordur. Infliximab, hem çözünür hem de transmembran TNF- $\alpha$  moleküllerine bağlanır, böylece TNF- $\alpha$ 'nın etkilerini nötralize eder. Infliximab, psöriazis ve psöriatik artrit, yetişkin romatoid artrit, ankilozan spondilit, yetişkin ve çocuk crohn hastalığında ve ülseratif kolit tedavisinde onaylanmıştır. İnfliksımab kilogram başına 5 mg olarak hesaplanarak iki saatin üzerinde kısa süreli infüzyonla verilir. 0., 2., ve 6. haftalarda yapılan indüksiyon periyodundan sonra her 8 haftada bir tekrarlanan idame tedavisine geçilir



(151). İnfüzyon reaksiyonları, en sık bildirilen advers olaylar olup, üşüme, ateş, baş ağrısı, kızarma ve ürtiker, miyalji, artralji, bulantı, dispne ve hipotansiyonu içerebilir. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonların çoğu hafiftir ve genellikle tedaviyi bırakmaktan ziyade infüzyon hızını azaltarak iyileşebilir (152).

### ***Adalimumab***

Adalimumab, ilk tam insan anti TNF- $\alpha$  monoklonal antikordur. Özellikle çözüdür ve membrana bağı TNF- $\alpha$ 'ya bağlanır ve TNF- $\alpha$  reseptörleri ile TNF- $\alpha$  etkileşimlerini bloke eder. Adalimumab psöriazis, juvenil romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriatik artrit, yetişkin romatoid artrit ve crohn hastalığı için onaylanmıştır. Psöriazis için Adalimumab, ilk hafta 80 mg, bir sonraki hafta 40 mg ve daha sonra 2 haftada bir 40 mg subkutan olarak uygulanmaktadır. En sık görülen yan etki ağırlı enjeksiyon alanı reaksiyonlarıdır fakat bu reaksiyonlar tedavinin ilk 2 ayında kendiliğinden gerilemektedir. Diğer sık görülen yan etkiler ise rinit, bronşit, baş ağrısı, nazofarenjit, bulantı, dispepsi, trigliserit artışı ve yorgunluktur, çok nadiren ilaçla indüklenen lupus görülebilir (153).

### ***Ustekinumab***

Ustekinumab; tamamen insan IgG1 rekombinant monoklonal antikoru olarak IL-12 ve IL-23 sitokinlerin ortak p40 alt birimlerini yüksek spesifisite ve benzerlikle bağlayarak psöriazis tedavisinde etkilidir. IL-12 ve IL-23, T hücre immün cevabının regulasyonunda merkezi rol oynayan sitokinlerdendir. Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ün p40 alt ünitesine bağlanır, IL-12R $\beta$ 1 reseptörünün doğal öldürücü hücreler ve T lenfositleri ile etkileşimi önlenir ve böylece Th-1 ve Th-17 hücrelerin IL-12 ve IL-23 kaynaklı sinyallere bağı olgunlaşma ve dağılması gerçekleşmez. Dolaylı olarak Th-1 ve Th-17 hücrelerinden TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6, IL-17, IL-21, IL-22 salınımı da baskılanmış olur (106,111). 100 kg'ın üzeri hastalarda 90 mg uygulanırken 100 kg altındaki hastalarda 45 mg uygulanır. Tedavi şeması 0.hafta, 4.hafta ve sonrasında her 12 haftada bir subkutan olarak uygulanır. Ustekinumab kullanımı sırasında üst solunum yolu infeksiyonları, nazofarenjit, baş ağrısı, artralji sık olarak görülmektedir (140).

### ***Sekukinumab***

Th-17 hücreleri, psöriazis lezyonlarında yükselen IL-17A'nın ana üreticileridir, ancak diğer IL-17A üreten hücreler,  $\gamma\delta$ T hücreleri, lenfoid doku indükleyici hücreler, NK ve NKT hücreleri, makrofajlar ve Paneth hücreleridir. IL-17A, anjiyogenezin arttırılması, diğer inflamatuvar sitokinlerinin (TNF-a, IL-1 ve IL-6) salınımının arttırılması, kemokin üretimine yol açarak doğrudan keratinositlerin aktivasyonu gibi psöriazise ilişkin birçok fonksiyona sahiptir. Sekukinumab IL-17A'nın etkilerini hedeflemek ve bloke etmek için geliştirilmiş bir insan monoklonal IgG1 antikordur. Subkutan olarak uygulanmaktadır. Uygulama şeması 0.hafta, 1.hafta, 2.hafta, 3.hafta, 4.haftada ve sonrasında ayda bir 300 mg şeklindedir. Bazı hastalarda 150 mg dozda da uygulanabilmektedir (154). En sık bildirilen advers reaksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonu (nazofarenjit, rinit) olmuştur. Yaygın olarak görülen diğer yan etkiler herpes labialis, rinore ve diyaredir. Yaygın olmayan yan etkiler ise oral kandidiyazis, tinea pedis, otitis eksterna, nötropeni, konjonktivit ve ürtikerdir (135).

### **2.2. Meyan Kökü (*Glycyrrhiza Glabra*)**

Licorice olarak da adlandırılan meyan kökü, şekerli bir tadı olan *Glycyrrhiza glabra* (*G. glabra*)'nın kök veya gövdesidir. Çin'de, meyan kökü “gancao” olarak adlandırılmaktadır. Eski Yunan doktoru Pedanius Dioscorides, meyan köküne “tatlı kök” anlamına gelen glukurhiza adını vermiştir; kelimenin ilk kısmı glukus “tatlı” anlamına gelir ve son kısmı rhiza “kök” anlamına gelir. Üç bitki türü licorice olarak tanımlanmıştır, *G. Glabra*, *Glycyrrhiza uralensis Fisch* (*G. uralensis*) ve *Glycyrrhiza inflata Bat.* (*G. Inflata*) Fabaceae familyasından olan *Glycyrrhiza* türleri Akdeniz ülkeleri, Rusya, Yakındoğu ve Anadolu'da yaygın olarak yetişmektedir.



**Resim 1 :** *Glycyrrhiza glabra* bitkisinin yaprak, çiçek ve kökleri

Bu bitki 1-2 m ye kadar erişebilen, dik gövdeli, otsu ve çok yıllık bir bitkidir (155). Yaprakları kanat şeklinde olan bu bitkinin yaprakçıkları eliptik şekilde, bütün kenarlı, üstü koyu, altı grimsi yeşil ve tüylüdür. Çiçekleri pembe, leylak ve mor renkli olup kelebek şeklinde ve altılı başak görünümündedir. Meyveleri, esmerimsi kırmızı renkte, şekli fasulye kapsülü, içinde 3-6 adet esmer tohum bulunur. Kökleri kazık kök yapısında olup, ana gövde ve sürgünlerden meydana gelmiştir. Metreleri bulan yan kökleri grimsi esmer veya esmerimsi kırmızı arası renktedir ve bitkinin çevresine yayılmasını sağlar (156).

*G. glabranın* ana bileşenleri; saponinler, flavonoidler, izoflavonlar, kumarinlerdir.

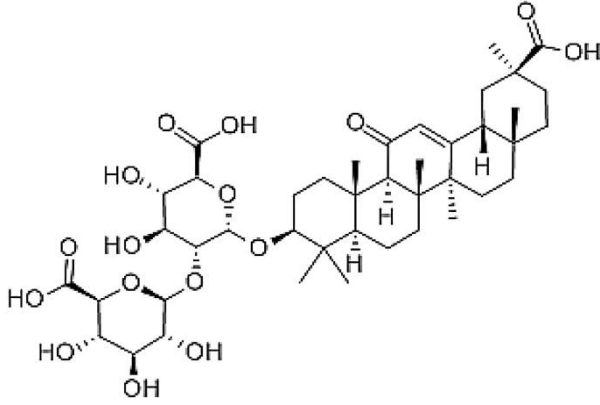
### 2.2.1. Saponinler

Triterpen saponinler, triterpen veya steroid aglikonuna bağlı bir şeker parçasından oluşan yüksek moleküler ağırlıklı glikozitlerdir. Saponin prekürsörleri tipik olarak şeker moleküllerinin ilavesinden önce çeşitli modifikasyonlara uğrar. Triterpen saponinlerini içeren şeker moleküllerinin türleri ve kapsamaları, saponin içeren bitkiler arasında büyük ölçüde farklıdır. Meyan kökü, çeşitli gıda, sanayi, kozmetik ve farmasötik uygulamalara sahip olduğu bilinen büyük miktarda glisirizin ve oleanan tipi triterpen saponinleri içerir. Saponinler, gıda ve endüstriyel ortamlarda köpürme, deterjan, emülsifiye edici ve tatlandırıcı maddeler olarak ticari olarak

kullanılmaktadır. Ayrıca kozmetik, temizlik ve kişisel bakım sektörlerinde, duş jeli, şampuan, saç kremi, losyon, sıvı sabun, bebek bakım ürünleri, ağız gargaraları ve diş macunları olarak da kullanılmaktadır. Glisirizin farmakolojik özellikleri ve triterpenler ile saponinlerin yapısal olarak aydınlatılması, bu bileşiklerin bitki savunma yanıtlarına katılımlarından başka önemli farmasötik etkinliklere sahip olduklarını ortaya koymaktadır. Bitkilerde triterpen saponinlerinin biyosentezi için bir dizi sıralı enzimatik reaksiyon gereklidir. Skualen tüm triterpenoidlerin biyolojik öncüsüdür. Skualen sentaz, farnesil difosfattan skualen oluşumunu katalize eder. Triterpene biyosentez yolunda, triterpenoidler, saponinler ve fitosterollerin ortak bir ara maddesi, oksidoskualen siklaz ile çevrelenmiş 2,3-oksidoskualen'dir. *G. glabra*'da üç oksidoskualen siklaz vardır:  $\beta$ -amyirin sentaz, lupeol sentaz ve sikloartenol sentaz. Bu üç enzim, oleanan tipi triterpen saponinleri (glisirizin ve soyasaponinler), lupan-tipi triterpen (betulinik asit) ve fitosterollerin üretilmesi için 2,3-oksidoskualenin siklizasyonuna katılmaktadır (157).

### **Glisirizik Asit**

Meyan kökünden elde edilen GL, büyük bir hidrofobik aglikon grubu ve iki glukuronik asit ve bir karboksil grubundan oluşan hidrofilik kısmıyla amfifiliktir. Meyan bitkisindeki glisirizin miktarı, bölgeden bölgeye değişir. Glisirizin şekerden daha tatlı bir bileşiktir. Çok tatlı ve genzi yakan hafif bir acısı vardır. Tadı, tatlı ama şeker olmayan bir madde olan glisirizin, standart sofr şekerinden 30–50 kat daha tatlıdır (158,159). GL, glukuronidaz ile hidrolize edilerek, meyan kökü diğer doğal triterpenoidi olan glisiretinik asite dönüşür; glisiretinik asitin; 18- $\alpha$  glisiretinik asit ve bir stereoizomerik formu 18- $\beta$  glisiretinik asit (GA) olmak üzere iki formu mevcuttur (160).



**Şekil 3:** GL kimyasal yapısı

### **Antiviral Etki**

Son yıllarda, birçok çalışma glisirizinin antiviral etkinliğini doğrulamıştır. GL, enfeksiyöz Hepatit C Virus (HCV) partikülleri hücreleri enfekte ederken salınım aşamasını etkiler. HCV tam uzunlukta viral partikülleri ve HCV kor gen ekspresyonunu inhibe eder. Bu bulgular, GL'nin kronik hepatit C hastalarını tedavi etmek için olası yeni rollerini ortaya koymuştur (161).

Hücre içi adhezyon molekülleri bazı viral enfeksiyonlarda önemli rol oynamaktadır. Herpes Simpleks Virus (HSV) enfeksiyonunda serebral kapiller endotel hücreleri ve polimorf nükleer lökositleri arasındaki artan adezyon kuvveti ve stresini, GL perfüzyonu önemli ölçüde azaltmıştır (162).

Zhang ve ark. (163) GL'nin kilo kaybı profilini iyileştirerek, kardiyak enzimlerin serolojik seviyelerini azaltarak ve sağkalım oranını artırarak coxsackievirus B3 ile indüklenen miyokarditte iyileşme gösterdiğini bildirmiştir.

100 ug / mL'lik bir konsantrasyonda (terapötik olarak elde edilebilir bir konsantrasyon) GL, H5N1'in indüklediği kemokin (CXC motifi) ligand 10 (CXCL10), IL-6 ve kemokin (CC motifi) ligandı 5 (CCL5) üretimini zayıflatmıştır ve H5N1 kaynaklı apoptosisi süprese etmiştir. High Mobility Grup Box (HMGB1) DNA bağlama bölgesi influenza virüs replikasyonu için indikatör bölgedir. GL, DNA'ya bağlanan HMGB1 seviyesini azaltır (164).

GL'nin enterovirüs 71 ve coxsackievirus A16 infeksiyonuna karşı bir antiviral bileşen olduğu ortaya konulmuştur. Anti-enterovirus71 etkisi virüsün hücre girişi sırasında iken, anti-coxsackievirus A16 etkisi doğrudan inaktivasyona bağlıdır (165).

GL, HSV1 replikasyonunu inhibe eden, güçlü bir Beclin 1 indükleyicisidir (166).

### **Antimikrobiyal Etki**

GL metaboliti olan 18- $\beta$  glisiretinik asit (GA) formu, metisilin rezistan *S. Aureus* (MRSA) anahtar virülans genleri olan *SaeR* ve *Hla*'nın ekspresyonunu azaltarak MRSA için bakterisidal aktivite gösterir. Çalışmalar ayrıca GA'nın Th-2 yanıtından daha iyi bir Th-1 bağışıklık yanıtı ürettiğini de göstermiştir (167).

### **Antitümör Etki**

GL'nin, glioma, hepatokarsinom ve prostat kanseri gibi birçok kanser türünde hem antiinflamatuvar hem de antitümöral etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (168).

### **Hepatoprotektif Etki**

GL, hepatosit apoptozunu inhibe ederek bir anti-apoptotik etki gösterir. Sıçanlarda karaciğer fibrozunun ilerlemesini geciktirmek için p53'e bağımlı bir mitokondriyal yolla karbon tetraklorür ile indüklenen hepatosit apoptosisi inhibe edebilir (169).

### **Kardiyoprotektif Etki**

Xu ve ark. (170) yaptığı çalışmada sıçanlarda isoproterenol ile indüklenen miyokardiyal iskemide GL'nin kardiyoprotektif etkisi mevcuttur. Oksidatif stres miyokardiyal iskemik hasar sürecinde rol oynayan temel mekanizmalardan biridir, GL, süperoksit dismutaz aktivitesini önemli ölçüde yeniler ve GL'nin kardiyoprotektif etkisinin antioksidatif özellikleri ile ilişkili olduğu öne sürülebilir. TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 inflamatuvar yanıtı düzenleyen önemli inflamatuvar mediatörlerdir. Bu çalışmada, isoproterenol tarafından indüklenen inflamatuvar stresler, serum IL-6, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  yükselmeleri ile yansıtılmıştır. GL uygulanması

proinflamatuar sitokin düzeylerini düşürmekte; bu da GL'nın kardiyoprotektif etkilerinin ayrıca antiinflamatuar özellikler ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

### **Antiülserojenik etki**

Onaltı mg/ml olacak şekilde meyan kökünün alkolik sıvı ekstresi ratlara oral olarak 2.5-10 ml/kg dozunda verildiğinde, indometazin indüklediği ülserlerde doza bağımlı korunma sağlamıştır (171).

### **Antianjiyojenik etki**

GL, endotelial hücrelerin göçünü, invazyonunu ve tüp formasyonunu önemli ölçüde azaltarak antianjiyojenik etki gösterir (172).

### **Nöroprotektif Etki**

Zhang ve ark. (172), GL'nin, postiskemik beyinde güçlü bir nöroprotektif etkiye sahip olduğunu göstermiştir. GL tedavisinin, orta serebral arter tıkanıklığı reperfüzyonundan 3 gün sonra infarkt oluşumunu ve nörolojik defisitleri azalttığı bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada ratlarda indüklenen serebral iskemi modelinde, GL'nin iskemik beyin üzerindeki koruyucu etkisi histopatolojik olarak gösterilmiştir. Ek olarak, GL uygulamasından sonra malondialdehit düzeylerinde azalma ve süperoksit dismutaz ile nukleer respiratuvar faktör-1 aktivitesinde artış olduğu ve oksidatif strese bir azalma olduğu gösterilmiştir (173).

### **Antiinflamatuar Etki**

GL'nin LPS ile uyarılan RAW 264.7 hücrelerinde HMGB1 üretimini, fare meme epitel hücrelerinde LPS kaynaklı inflammatuar sitokin üretimini, farelerde LPS kaynaklı mastiti, yine farelerde LPS ile indüklenen akut akciğer hasarını inhibe ettiği ve LPS ile indüklenen nöroinflamasyon ve hafıza bozukluğunu azalttığı bildirilmiştir (174). Çalışmalar GL'nin antiinflamatuar etkisinin membrana bağlı reseptör sinyali ile girişimden kaynaklandığını göstermiştir. GL, RAW 264.7 hücrelerinde TLR-9 agonisti CpG-DNA tarafından indüklenen proinflamatuar mediatörlerin indüksiyonunda geniş bir bloğa neden olmuştur. Ayrıca, GL, TLR-3 ve TLR-4 ligandlarının neden olduğu inflammatuar yanıtları kuvvetli olarak zayıflatmıştır.

İnhibisyona, sadece NF- $\kappa$ B yolağının aktivasyonunu azaltarak değil, aynı zamanda TLR-9 ve TLR-4 agonistleri ile uyarılan MAPK sinyal kaskadının aktivasyonunun azaltarak sebep olmuştur (29). Wang ve ark.'nın yaptığı çalışma; GL tedavisinin LPS ile indüklenen TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , NO, prostoglandin E2 üretimini, iNOS ve siklooksijenaz 2 ekspresyonunu, NF- $\kappa$ B aktivasyonunu doza bağımlı bir şekilde inhibe ettiğini göstermiştir (174).

Xiong ve ark. (26)'nın yaptığı çalışma; GL'nin keratinositler üzerindeki anti-inflamatuvar etkilerini in vitro olarak ortaya koymuştur. GL, imikimod ile uyarılmış psöriazis benzeri inflamasyonun başlangıcını etkili bir şekilde geciktirmiş ve oluşan psöriazis benzeri inflamasyonu düzeltmiştir; bu nedenle psöriazis tedavisinde kullanılabilir.

18- $\beta$  glisiretinik asit (GA), GL'nin glukuronidaz ile hidroliziyle ortaya çıkan en önemli metabolitidir (160). 18- $\beta$  GA'nın antiinflamatuvar etkinliği ile ilgili iki mekanizma öne sürülmektedir. Bunlardan birincisi glukokortikoid metabolizmasını inhibe etmesi ve steroidlerin etkisini arttırmasıdır. İnsanlarda kortizolün inaktif steroid kortizona dönüşümünü katalize eden 11  $\beta$ -hidroksisteroid dehidrojenaz (11 $\beta$ -OHSD) enziminin (ve kemirgenlerde 11-dehidrokortikosteroza kortikosteron) meyan kökü ana aktif bileşeni olan 18- $\beta$  GA tarafından inhibe edildiği gösterilmiş, deri vasokonstriktör testiyle, 18- $\beta$  GA'nın hidrokortizonun etkisini arttırdığı gösterilmiştir (175). 18- $\beta$  GA'nın antiinflamatuvar etkisini gösteren diğer bir mekanizma kompleman kaskadını inhibe etmesidir. Alternatif yolla ilgili değişiklik gözlenmemişken klasik kompleman yolağı doza bağımlı bir şekilde inhibe edilmektedir (176). Ayrıca, GL ve 18- $\beta$  GA'nın fosfolipaz A2'yi inhibe ettikleri de bilinmektedir (177).

### 2.3. Stronsiyum Klorid

Sr, kurşun madenlerinde keşfedilen atom numarası 38 olan bir kimyasal elementtir. Sr, 1790'da İskoçya'da Strontian kasabası yakınlarındaki bir köyde keşfedilmiş ve 1808'de izole edilmiştir. Toprak alkali metallere biri olan Sr doğada asla serbest kalmaz (178). Sr metali su ve oksijen ile hızla reaksiyona girer ve doğada sadece +2 oksidasyon durumunda bulunur. Doğal Sr radyoaktif değildir ve dört kararlı izotopik formda bulunur: 88Sr (% 82,6), 86Sr (% 9,9), 87Sr (% 7,0) ve



84Sr (% 0,6). Sr, esas olarak Sr sülfat veya Sr karbonat olarak bulunur ve yer kabuğunun % 0,02-0,03'ünü oluşturur. 2001 yılında ABD'de tüketilen Sr'nin % 85'inden fazlası, başta televizyon kaplamasındaki cam olmak üzere seramik ve cam ürünleri üretiminde kullanılmıştır. Sr bileşikleri ayrıca seramik ferrit mıknatıslar (Sr ferrit) ve diğer seramik ve cam uygulamaları, boya pigmentleri (Sr kromat), floresan lambalar (Sr fosfat), çinko üretiminde (Sr karbonat), alüminyum döküm için alaşımlarda (Sr metal) ve tıpta (Sr klorür, Sr peroksit) kullanılır (10).

İnsanlar için Sr alımının ana kaynağı gıdalardır, tahıllar ve deniz ürünleri gibi bazı gıdalar 25 mg / kg'a kadar Sr içerebilir. Ayrıca az miktarda Sr insan vücuduna deri ve solunum yoluyla girer. Günlük Sr dengesi şu şekilde belirlenmiştir: gıda / sıvı alımı + 1,9 mg, idrar ile sekresyon – 0,34 mg, dışkıyla atılım – 1,5 mg, ter bezleri yoluyla sekresyon – 0,02 mg ve saç ile kayıp –  $0,2 \times 10^{-3}$  (180). Erişkin bir insan vücudunda yaklaşık 0,3-0,4 g Sr klorid hegzahidrat barındırır. Bunun %99'unu kemikler ihtiva eder. Yutma veya inhalasyondan sonra, absorbe olmayan Sr'nin ekskresyonunu yansıtan, erken bir hızlı atılım fazı vardır. Bunu, yavaşça, iskeletten daha yavaş bir şekilde muhtemelen birkaç haftadan 28 yıla kadar olan biyolojik yarı ömür tahminleri olan eliminasyon takip eder. Maternal Sr, gebelik sırasında ve anne sütüyle fetüse transfer edilebilir. İnsanlarda, kemikte Sr'nin kalsiyum (Ca)'ya oranı doğumda  $3 \times 10^{-4}$  iken, yetişkinlerde yaklaşık  $5 \times 10^{-4}$ 'e çıkar. Vücutta Sr muhtemelen hidroksiapatit, karbonat, fosfat, sitrat ve laktat ile kompleksler oluşturur ve çeşitli kalsiyum bağlayıcı ve kalsiyum transport proteinleri ile etkileşime girebilir (10).

Sr'nin Ca ve magnezyum (Mg) ile birlikte ait olduğu periyodik sistemin 2. grubunun elemanları, biyolojik sıvılar içinde iki değerli katyonlar oluşturur ve serum veya plazma gibi biyolojik sıvılar içinde değişen derecelerde protein bağlanmasına sahiptir. Sr'nin serum veya plazmadaki proteinlere bağlanması, Ca'nınki ile aynı büyüklükte bir öneme sahiptir (179). Mg, Ca ve Sr arasındaki bazı önemli farklılıklar Tablo 4'de listelenmiştir. Sr'nin insan vücudunda bir eser metal olduğu görülebilir (178).

**Tablo 4.** Periyodik sistemin 2. grubunun biyolojik olarak önemli unsurlarının fiziksel özellikleri: Mg, Ca ve Sr ve bunların 70 kg'lık standart bir erkeğin vücudundaki dağılımı (178).

Element	Atomik numara	Atomik ağırlık	miktarı (g)	Vücut kütleinin% 'si
<b>Mg</b>	12	24.32	19	0.027
<b>Ca</b>	20	40.08	1000	1.4
<b>Sr</b>	38	87.63	0.32	0.00044

Sr, Ca ile benzer özellikler taşımaktadır. Emilen stronsiyumun dağılımı kalsiyuma benzer; kemikte kalsiyum ile yer değiştirebilir. Sr'nin gastrointestinal sistemden emilimi ve kemikte depolanması kalsiyum, fosfor ve sülfat tedavisi alanlarda azalmaktadır. Sr vücutta hidroksiapatit, karbonat, fosfat, sitrat ve laktat ile kompleksler oluşturur ve de birçok kalsiyum bağlayıcı ve taşıyıcı protein ile etkileşir (10).

### 2.3.1. Stronsiyum Klorid Etkileri

Sr kloridin yoğun olduğu toprakta beslenen çocuklarda rikets oranı Sr kloridin yoğun olmadığı topraktan beslenen çocuklara göre yüksek bulunmuştur. Sr'nin toprakta bol olduğu ve sebze beslenmesinin yaygın olduğu yerlerde, Sr alımının artmasına ve Sr / Ca oranının artmasına neden olur. Bu paratiroid aktivitesinin inhibisyonuna, böbrekler tarafından aktif D vitamini metabolit üretiminin azaltılmasına ve riketse yol açabilir (180).

Sr, yaştan bağımsız olarak osteoporozlu postmenopozal kadınlarda vertebral ve nonvertebral kırık riskini azaltır. Sr ile tedavi edilen postmenopozal kadınlarda artmış kemik mineral yoğunluğu ile azalan kırık riski arasında güçlü bir bağlantı da gösterilmiştir. Sr'nin in vitro osteoblastik hücre diferansiyasyonunu desteklediği ve in vivo kemik yapısını ve doku kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir. Ek olarak, osteoklastik diferansiyasyonu ve aktiviteyi doğrudan inhibe eder (181).

Sr deride bulunan sinir uçlarında (tip C nociceptor nöronlar: duyuşal sinirler) nörotransmitter salınımını tetikleyen kalsiyum kanallarında kalsiyuma benzer etki yapmakta, ancak kalsiyuma bağımlı depolarizasyonda kalsiyuma göre daha az güçlü olmaktadır. Ayrıca miyelinsiz duyuşal nöronlarda, irritasyona neden olan kalsiyum iyon kanallarında elektrostatik alanı değiştirebilir ve kanaldan iyon geçişini azaltabilir. Bu özelliğinden dolayı Sr, nörojenik inflamasyon üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. Ayrıca Sr keratinosit ve immünoregülatuar inflamatuvar hücreleri de direkt olarak etkileyebilir. İn vitro kültürlerinde TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6'da azalma sağladığı gösterilmiştir. Sr'un sinir uçlarındaki etkileri ile beraber, inflamatuvar hücrelerin mediatörleri üzerindeki etkilerinin bir sonucu olarak inflamasyonda bir azalma görölmektedir (15).

Sr klorid cilt ve mukozalardaki antiirritan ve antiallerjik etkisinden dolayı kozmetik ve dermatoloji alanında kullanılabilir (14).

Akyol ve ark. (14)' nın fare konnektif doku fibroblast hücre kültürü üzerine Sr kloridin sitotoksik ve/veya proliferatif etkilerini belirlemek üzere yaptığı çalışmada Sr kloridin hiçbir konsantrasyonda hücre canlılığı üzerine olumsuz etkisi görölmemiştir.

Yapılan bir çalışmada karaciğer kanseri yüksek olan popölasyonla düşük olan popölasyonun saçlarındaki Sr klorid heksahidrat konsantrasyonları karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark bulunamamıştır (182).

Texas'ta 24 toplum üzerinde yapılan bir çalışmada 45 yaş altı, 6 tip kardiyovasküler hastalık riski ile içme suyu Sr miktarı arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir (183).

Yapılan bir çalışmada topraktaki ve içme suyundaki yüksek Sr konsantrasyonu ile düşük çürük prevalansı arasında bir pozitif korelasyon mevcutken (184), başka bir çalışmada içme suyundaki Sr klorid heksahidrat konsantrasyon artışı diş lekelenmeleri ile korele bulunmuştur (185).

Diyetle alınan Sr klorid, 1.25-dihidroksi vitamin D oluşumunu inhibe eder. Dolayısıyla diyetle yetersiz D vitamini alımı ya da yetersiz güneş maruziyeti kemiklerin Sr klorid heksahidrat duyarlılığını artırır. (186).

Sürekli ayaktan periton diyalizi alan kronik böbrek hastaları ile sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı bir çalışmada; sağlıklılarda serum Sr / Ca oranı, Sr'nin

Ca'ya böbrek tarafından tercihli atılımıyla tanımlanmıştır. Bu tercihli atılım böbrek yetmezliği hastalarında kaybolmuştur. Kronik böbrek hastalığı olanlarda plazma Sr klorid konsantrasyonları sağlıklı grupla karşılaştırıldığında %60 daha yüksek bulunmuştur (187).

#### **2.4. Psöriazis Hayvan Modeli Oluşturulması**

Psöriazis çalışmaları, günümüze kadar insandaki hastalığın temel özelliklerini yansıtması kolay olan bir hayvan modelinin yokluğu ile engellenmiştir (188). Transgenik modellerin birçoğu, derinin morfolojisini özetlerken, psöriaziste meydana geldiği bilinen hücresel infiltratı veya tedaviye yanıtları taklit edememektedir (189). Daha aydınlatıcı modellerden biri, bir psöriazis hastasından gelen sağlıklı cildin immunyetersiz farelere nakledildiği ve psöriazisin in situ olarak geliştiği ksenotransplant model olmuştur (190). Ancak, bu model psöriazis başlangıç ve progresyonunun önemli mekanizmalarının belirlenmesinde faydalı olmasına rağmen, yeterli klinik malzeme ve gerekli teknik uzmanlık elde edilmesindeki zorluk, bu modelin kullanımını sınırlamıştır. Bununla birlikte, son birkaç yılda, psöriazisin imikimod ile indüklenen modeli, derinin inflamatuvar yanıtlarını daha iyi anlamak için artan sıklıkta kullanılmıştır. Modelin en büyük avantajı, hızlı ve ucuz olması ve çok sayıda fare suşunda çalışılabilmesidir. İmikimod ile uyarılan fare psöriazis modelinde deri fenotipi, insan psöriazis ve sitokin yolları ile benzerlik gösterir (191).

İmikimod % 5 krem başlangıçta antiviral aktivite sağlamak için IFN'lerin güçlü indüklenmesini sağlayabilen düşük moleküler ağırlıklı bir nükleosid analogu olarak geliştirilmiştir (192). İlk olarak 1997 yılında klinik kullanımda yaygın olarak Herpes Simpleks Virus veya Human Papilloma Virusun neden olduğu genital ve perianal siğilleri tedavi etmek için etkinlik ve güvenilirlik sağlamıştır (193).

İmikimod % 5 krem uygulanmasını takiben fare derisinin inflamatuvar yanıtı, psöriazis ile benzerlikler göstermiştir. Psöriazis için bir model olarak tekrarlanan imiquimod uygulaması ilk defa Van der Fits ve ark. tarafından 2009'da önerilmiş olup, daha sonra bu model deride homeostaz kaybında rol alan sitokinleri, yolakları ve hücre tiplerini daha iyi anlamak için çok sayıda çalışmada kullanılmıştır (191,194).

İmikimod bir dizi farklı yolakla immün sistemi aktive edebilir. İmikimod primer olarak TLR-7'e bağlanarak etki gösterir, farelerde TLR-7'ye, insanlarda TLR-7-8 e bağlanır. TLR-7'nin imikimod ile bağlanması, MyD88 bağımlı yolakla NF-κB sinyalini aktive eder. TLR-7'nin yüksek seviyelerini eksprese eden fare hücre popülasyonları, makrofajlar ve DC'ler, TLR-7 yolu aracılığıyla c-Jun ve IRAK yolaklarını aktive ederek multipl proinflamatuvar sitokin salınmasına yol açarlar. STAT1 ve STAT3 yolakları da NF-κB sinyalinin aşağı akışında imikimod tarafından aktive edilir ve DH'ler tarafından optimal sitokin üretimi için gereklidir (191). İmikimodun topikal uygulanması, Langerhans hücrelerinin deriden lenf nodlarına göçünü indükler. Ayrıca, imikimod pDH'nin maturasyonunu uyararak Th-1 yanıtlarını indükleyebilir. Keratinositlerin imikimod ile uyarılması sitokin üretiminin artmasına neden olur (194).

TLR-7 ve MyD88 yolağında bağımsız olarak, imikimod NALP3 yolağı ile inflamasyonu aktive ederek kaspaz 1'in aktivasyonuna ve IL-1β ve IL-18'in üretimine yol açabilir. Bununla tutarlı olarak, TLR-7 negatif keratinositler gibi hücre alt tipleri, imikimod'a cevap verebilir ve NF-κB sinyalini ve IL - 1β üretimini aktive edebilir (191).

İmikimodun TLR-7 bağımsız bir şekilde, adenosin reseptörleri için antagonist olarak etki edebilen bir ligand olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, daha yüksek imikimod konsantrasyonları Bcl-2 aile üyelerinin ekspresyonunda değişikliklere yol açar, kaspaz aktivitesine ve keratinositlerdeki mitokondriyal sitokrom c salınmasına neden olur, bunların hepsi de apoptoz ve inflamasyon oranlarının artmasına katkıda bulunabilir (191).

Tek bir imikimod uygulamasını takiben deride IFN-α, IL-1α, IL-6, G-CSF ve kalsiyum bağlayıcı proteinler S100A8 ve S100A9 dahil olmak üzere bir ilk doğal immün sistem mediatör dalgası oluşur ve buna keratinosit hücre ölümü eşlik eder (195,196,197). IL-23 ayrıca 24 saat içinde indüklenir ve imikimod günlük uygulanmaya devam edildiğinde 48-72 saatte zirveye ulaşır ve artmaya devam eder; IL-17 aile üyeleri ve IL-22'nin ifadesi 24 saat sonra ortaya çıkar ve IL-23 dalgasına bağlıdır (194,196,198).

İmikimod uygulamasından sonraki ilk 24 saat içinde deride gözlenen aktivasyon, apse oluşumu, ilk nötrofil infiltrasyonu dalgası, keratinosit

proliferasyonu, keratin ekspresyonundaki değişiklikler ve epidermal hücre ölümüdür (195). Bu başlangıçtaki inflamatuvar evre için mast hücreleri gereklidir (199). Imikimodun, mast hücresi kaynaklı inflamasyon ile başlatılabilen bir süreç olan epidermisten Langerhans hücre göçünü indüklediği de gösterilmiştir.

İkinci ve dördüncü günlerde, ikinci bir nötrofil infiltrasyon dalgasına makrofaj infiltrasyonu eşlik eder ve 4. günden itibaren  $\gamma\delta$  T hücreleri birikir, 7. gün veya daha sonra zirve yapar. Yanıtın bu ikinci fazı, mast hücresinden bağımsızdır (199). MYD88 bağımlı CD11c<sup>+</sup> DC gereklidir (196,200).

Keratinositlerdeki değişikliklerin imikimodun deriye uygulanmasını takiben en erken saptanabilir olaylardan biri olduğu dikkat çekicidir. Keratin 4 ve 14'ün ekspresyonundaki önemli değişiklikler 12 saatte görülebilmektedir ve 24 saatte proliferasyon artmıştır. Bu değişiklikler TLR7'den bağımsız olarak meydana gelir ve imikimod keratinositler üzerinde doğrudan etki gösterebilir, bu keratinosit kültürlerinde in vitro inflamatuvar aktivasyon ve apoptozun görülmesi ile doğrulanmaktadır (199). Hem IL-17 hem de IL-22, in vitro ortamda keratinositlerin inflamazomlarını aktive edebilmekte, S100 proteinlerinin, LL37 gibi antimikrobiyal peptitlerin ve IL-1'yı içeren inflamatuvar medyatörlerin üretilmesine yol açmaktadır; Bu, imikimoda 3. günden itibaren yanıtın sürdürülmesinde önemli olabilir. İnflamasyonun önemi ile uyumlu olarak, kaspaz 1 negatif farelerin imikimod ile indüklenen inflamasyona karşı oldukça korunmuş olmaları anlamlıdır (201).

### 3-GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Fareler ve Araştırma Onayı

Çalışmamızda Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarında hayvan etik kuralı olarak benimsenen 3R (Reduction: azaltma, Replacement: yerine koyma, Refinement:özen gösterme) kurallarına uygun olarak yetiştirilmiş olan 54 adet dişi genç erişkin, 16-18 haftalık BALB/c fare, rastgele olarak 9 gruba (her bir grupta 6 fare olacak şekilde) ayrılarak kullanıldı. Bu çalışmada kullanılan deney hayvanlarına yapılacak işlemler için T.C. Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 26.02.2018 / 111 tarih ve sayılı onayı alındı. Çalışmalarımız Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı ve Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Deney süresince denekler Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda, her biri ayrı kafeslerde olmak üzere, ortam şartları deney süresince aynı olmak kaydıyla, serbest beslenme rejimi ile tutuldu. Fareler; 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsü olan, iyi havalandırılmış, % 40-% 60 rölatif nem oranına ve 20-24 °C ortam sıcaklığına sahip odalarda barındırıldı.

#### 3.2. Psöriazis Model Oluşumu Ve Deney Grupları

Öncelikle farelerin 5x4 cm'lik sırt derisi traşlandı, takibinde tüy dökücü krem ile kıllar tamamen depile edildi. Psöriazis benzeri model, 20mg/cm<sup>2</sup> olacak şekilde % 5'lik imikimod içerikli krem farelerin traşlanmış sırt derilerine birbirini takip eden 7 gün boyunca, günde bir kez uygulanarak oluşturuldu. Yedinci günün sonunda psöriazis modeli oluşumunun teyiti için imikimod %5 krem uygulanan bir grubun tamamı ile uygulanmayan bir grubun tamamı klinik ve histopatolojik olarak karşılaştırıldı.

Grup 1: Herhangi bir uygulama yapılmayan sağlıklı kontrol grubu

Grup 2: Psöriazis modeli oluşturulduğunu teyit etmek için 7. günde değerlendirilen grup

Grup 3: Psöriazis modeli oluşturup herhangi bir tedavi uygulanmayan 15 gün boyunca takip edilen negatif kontrol grubu

Grup 4: Psöriazis modeli oluşturulup 15 gün boyunca lokal Sr klorid % 5'lik krem 1x1 tedavi uygulanan grup

Grup 5: Psöriazis modeli oluşturulup 15 gün boyunca lokal GL % 0,1'lik krem 1x1 tedavi uygulanan grup

Grup 6: Psöriazis modeli oluşturulup 15 gün boyunca lokal GL % 0,4'lük krem 1x1 tedavi uygulanan grup

Grup 7: Psöriazis modeli oluşturulup 15 gün boyunca lokal Sr klorid % 5 + GL % 0,1'lik krem 1x1 tedavi uygulanan grup

Grup 8: Psöriazis modeli oluşturulup 15 gün boyunca lokal Sr klorid % 5 + GL % 0,4 krem 1x1 tedavi uygulanan grup

Grup 9: Psöriazis modeli oluşturulup 15 gün boyunca lokal hidrokortizon asetat krem 1x1 tedavi uygulanan pozitif kontrol grubu

### **3.3. İnflamasyonun Şiddet Skorlaması**

Psöriazis klinik şiddetini hesaplamak için, etkilenen deri alanının dikkate alınmaması dışında diğer faktörleri içeren Psöriazis Alan ve Şiddet İndeksi (PAŞİ) bazlı bir skorlama sistemi kullanılmıştır. Eritem, skuam ve kalınlık bağımsız olarak 0-4 arası bir ölçekte sınıflandırılmıştır 0 yok; 1 hafif; 2 orta; 3 belirgin; 4 şiddetli. Kumulatif skor (eritem + skuam + kalınlık), inflamasyon şiddetinin bir ölçüsü olarak işlev görmektedir (ölçek 0-12). Bu skorlama sistemi deney gruplarına 5. 10. ve 15. günlerde uygulanmıştır.

### **3.4. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal İncelemeler**

Deney sonunda tüm fareler 200 mg/kg pentotal sodyum ile sakrifiye edilerek psöriazis oluşturulan alanlardan alınan deri örnekleri, % 10'luk formaldehitte 24 saat bekletildikten sonra doku takip işlemine alındı. 15 saat süren tam otomatik doku takip işleminde alkol, ksilen ve parafin aşamalarından geçerek dehidratasyon, şeffaflandırma ve doku sertleştirme işlemi tamamlandı. Daha sonra doku gömme



işlemi ile dokular blok haline getirildi. Bloklar buzdolabında soğutulduktan sonra mikrotom cihazında 2,5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitlerin bir kısmı hematoksilen-eozin (H-E) boyama için standart lam, bir kısmı ise immünohistokimya boyama için pozitif yüklü lam üzerine alındı. Deparafinizasyon işlemi için etüvde 65 °C derecede 1,5 saat bekletildi. Standart lama alınan preparatlar H-E ile boyandı. Pozitif yüklü lamlara alınan preparatlara Ventana Benchmark XT cihazında DAB DETECTION KİTİ ile IL-1 ( Bioss, polyclonal, 1/400 dilüsyon, 8 dk inkübasyon süresi) , IL-17 (Bioss, polyclonal, 1/400 dilüsyon, 8 dk inkübasyon süresi), TNF- $\alpha$  (Biorbyt, polyclonal, 1/400 dilüsyon, 8 dk inkübasyon süresi) antikorları ile immünohistokimyasal boyalar yapıldı, bu preparatlar entellan damlatılarak kapatıldı ve mikroskopik değerlendirme aşamasına geçildi.

Mikroskopik inceleme aşamasında Nikon Optiphot modeli 5 başlıklı ışık mikroskobu kullanıldı. Bu mikroskopta önce rutin H-E boyalı kesitler incelendi. Sonra 10 büyütme objektifinde en az 10 alan olacak şekilde bütün örnekler değerlendirildi. Epidermis altında kas tabakasına kadar bütün dermis, bu büyütme ile taranarak IL-1, IL-17, TNF- $\alpha$  için pozitif boyanan hücreler (lenfositler) sayıldı.

### **3.5. İstatiksel Değerlendirme**

Çalışmamızda elde edilen veriler SPSS 22.0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinden (Kolmogrov-Smirnov), ölçümle elde edilmiş bir değişken yönünden bağımsız 2'den fazla gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırıldığından Kruskal Wallis testi, analiz sonucunda gruplar arası farklılık önemli bulunduğundan farklılık yapan grup ya da grupları bulmak için Man Whitney U testi, aynı hayvanlardan her bir grupta değişik zamanlarda elde edilen değerler karşılaştırılırken Friedman testi, analiz sonucunda farklılık bulunduğu zamanlarda farklılık yapan ölçüm zamanını bulmak için Wilcoxon testi kullanıldı. Verilerimiz tablolarda, aritmetik ortalama, ortanca, minimum, maksimum değer şeklinde belirtilip yanılma payı 0,05 olarak alındı.

#### 4- BULGULAR

Gruplara ilişkin IL-1, IL-17, TNF- $\alpha$  boyanan lenfosit sayılarının karşılaştırılması Tablo 5'te özetlenmektedir.

**Tablo 5.** Gruplara ilişkin IL-1, IL-17, TNF- $\alpha$  boyanan lenfosit sayılarının karşılaştırılması

Sitokin	Grup	n	Ortalama (Min-Max)	Ortanca	Sonuç
IL-1	Kontrol	6	23,83(16-30)	23,50	KW=39,41 p=0,001*
	Psöriazis modeli	6	78,33(70-80)	80,0	
	Psöriazis modeli 15 gün takip	6	18,33(10-30)	15,00	
	Sr% 5	6	75,00(50-90)	80,00	
	GL %0,1	6	70,83(50-90)	22,50	
	GL %0,4	6	90,00(70-100)	90,00	
	Sr%5 + GL%0,1	6	81,66(70-100)	80,00	
	Sr%5 + GL%0,4	6	93,33(80-100)	95,00	
	Hidrokortizon asetat	6	57,50(20-70)	65,00	
IL-17	Kontrol	6	17,00(10-22)	18,00	KW=44,22 p=0,001*
	Psöriazis modeli	6	32,50(30-40)	30,00	
	Psöriazis modeli 15 gün takip	6	18,33(10-40)	10,00	
	Sr % 5	6	51,66(40-60)	50,00	
	GL % 0,1	6	52,50(50-60)	50,00	
	GL % 0,4	6	86,66(65-100)	92,50	
	Sr%5 + GL%0,1	6	45,83(20-60)	47,50	
	Sr%5 + GL%0,4	6	56,66(50-70)	55,00	
	Hidrokortizon asetat	6	16,66(10-20)	20,00	
TNF- $\alpha$	Kontrol	6	13,33(10-20)	12,50	KW=44,22 p=0,001*
	Psöriazis modeli	6	54,16(30-80)	52,50	
	Psöriazis modeli 15 gün takip	6	28,33(10-70)	25,00	
	Sr % 5	6	60,00(50-80)	60,00	
	Gl % 0,1	6	58,33(30-120)	50,00	
	Gl % 0,4	6	70,83(50-100)	70,00	
	Sr%5 + GL%0,1	6	58,33(30-80)	55,00	
	Sr%5 + GL%0,4	6	78,33(60-100)	75,00	
	Hidrokortizon asetat	6	21,66(10-40)	20,00	

\*: p<0,05 değeri farklılık açısından önemli kabul edilmiştir.

Gruplara ilişkin IL-1, IL-17, TNF- $\alpha$  boyanan lenfosit sayıları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. ( $p < 0.05$ ). Bu farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını anlamak için her bir grup kontrol grubuyla IL-1, IL-17, TNF- $\alpha$  boyanan lenfositler açısından karşılaştırılmıştır, bu karşılaştırmalar Tablo 6, Tablo 7, Tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 6.** IL-1 boyanan lenfosit sayıları açısından her bir grubun kontrol grubuyla karşılaştırılması

Sitokin	Bağımlı Grup	Bağımsız Grup	Ort. Fark.	Yanılma payı
IL-1	Kontrol	Psöriazis Modeli	-54,50*	0,000
		Psöriazis Modeli 15 Gün Takip	5,50	0,997
		Sr %5	-51,16*	0,000
		GL %0,1	-47,00*	0,000
		GL %0,4	-66,166*	0,000
		Sr %5 + GL %0,1	-57,83*	0,000
		Sr %5 + GL %0,4	-69,50*	0,000
		Hidrokortizon Asetat	-33,66*	0,001

\*:  $p < 0,05$  değeri farklılık açısından önemli kabul edilmiştir.

**Tablo 7.** IL-17 boyanan lenfosit sayıları açısından her bir grubun kontrol grubuyla karşılaştırılması

Sitokin	Bağımlı Grup	Bağımsız Grup	Ort. Fark.	Yanılma payı
IL-17	Kontrol	Psöriazis Modeli	-15,50	0,173
		Psöriazis Modeli 15 Gün Takip	-1,33	1,000
		Sr %5	-34,66*	0,000
		GL %0,1	-35,50*	0,000
		GL %0,4	-69,66*	0,000
		Sr %5 + GL%0,1	-28,83*	0,000
		Sr %5 + GL%0,4	-39,66*	0,000
		Hidrokortizon Asetat	0,33	1,000

\*:  $p < 0,05$  değeri farklılık açısından önemli kabul edilmiştir.

IL-17 boyanan lenfosit sayıları açısından Sr % 5 grubu ile GL % 0,4 grubu ikişerli karşılaştırıldığında Sr % 5 grubu GL % 4 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak üstünlük sağlamıştır ( $p < 0,05$ ). IL-1 ve TNF- $\alpha$  boyanan lenfosit sayıları açısından Sr % 5 grubu ile GL % 0,4 grubu ikişerli karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 8.** TNF- $\alpha$  boyanan lenfosit sayıları açısından her bir grubun kontrol grubuyla karşılaştırılması

Sitokin	Bağımlı Grup	Bağımsız Grup	Ort. Fark.	Yanılma payı
TNF- $\alpha$	Kontrol	Psöriazis Modeli	-40,83*	0,020
		Psöriazis Modeli 15 Gün Takip	-15,00	0,919
		Sr %5	-46,66*	0,005
		GL %0,1	-45,00*	0,007
		GL %0,4	-57,50*	0,000
		Sr %5 + GL %0,1	-45,00*	0,007
		Sr %5 + GL %0,4	-65,00*	0,000
		Hidrokortizon Asetat	-8,33	0,998

\*:  $p < 0,05$  değeri farklılık açısından önemli kabul edilmiştir.

**Tablo 9.** Her bir gruba ait değişik zamanlardaki deri eritem ölçümlerinin karşılaştırılması

Grup	Zaman	n	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum	Sonuç
<b>Psöriazis modeli 15 gün takip</b>	5. Gün	6	2,00	2,00	2,00	2,00	X <sup>2</sup> =12,00 p=0,002*
	10.Gün	6	2,00	2,00	2,00	2,00	
	15.Gün	6	1,00	1,00	1,00	1,00	
<b>Sr %5</b>	5. Gün	6	2,33	2,00	2,00	3,00	X <sup>2</sup> =11,20 p=0,004*
	10.Gün	6	2,00	2,00	2,00	2,00	
	15.Gün	6	1,00	1,00	1,00	1,00	
<b>GL %0,1</b>	5. Gün	6	2,33	2,00	2,00	3,00	X <sup>2</sup> =11,20 p=0,004*
	10.Gün	6	2,00	2,00	2,00	2,00	
	15.Gün	6	1,00	1,00	1,00	1,00	
<b>GL %0,4</b>	5. Gün	6	2,33	2,00	2,00	3,00	X <sup>2</sup> =11,20 p=0,004*
	10.Gün	6	2,00	2,00	2,00	2,00	
	15.Gün	6	1,00	1,00	1,00	1,00	
<b>Sr %5 + GL% 0,1</b>	5. Gün	6	2,33	2,00	2,00	3,00	X <sup>2</sup> =11,20 p=0,004*
	10.Gün	6	1,33	1,00	1,00	2,00	
	15.Gün	6	1,00	1,00	1,00	1,00	
<b>Sr %5 + GL%0,4</b>	5. Gün	6	2,33	2,00	2,00	3,00	X <sup>2</sup> =11,20 p=0,004*
	10.Gün	6	1,33	1,00	1,00	2,00	
	15.Gün	6	1,00	1,00	1,00	1,00	
<b>Hidro-kortizon asetat</b>	5. Gün	6	2,33	2,00	2,00	3,00	X <sup>2</sup> =8,00 p=0,018*
	10.Gün	6	1,83	2,00	1,00	2,00	
	15.Gün	6	1,33	1,00	1,00	2,00	

\*: p<0,05 değeri farklılık açısından önemli kabul edilmiştir.

Her bir gruba ait 5. gün, 10. gün ve 15. günde değerlendirilen deri eritem ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (p<0,05).

**Tablo 10.** Gruplara ilişkin 5. Gün, 10. Gün ve 15. Gün eritem ölçümlerin karşılaştırılması

Zaman	Grup	n	Ortalama (min-max)	Ortanca	Sonuç
5.Gün	Psöriazis modeli 15 gün takip	6	2,00(2-2)	2,00	KW=7,23 P=0,841
	Sr % 5	6	2,33(2-3)	2,00	
	GL %0,1	6	2,33(2-3)	2,00	
	GL %0,4	6	2,33(2-3)	2,00	
	Sr %5 + GL%0,1	6	2,33(2-3)	2,00	
	Sr %5 + GL%0,4	6	2,33(2-3)	2,00	
	Hidrokortizon Asetat	6	2,33(2-3)	2,00	
10. Gün	Psöriazis modeli 15 gün takip	6	2,00(2-2)	2,00	KW=20,70 P=0,002*
	Sr %5	6	2,00(2-2)	2,00	
	GL %0,1	6	2,00(2-2)	2,00	
	GL %0,4	6	2,00(2-2)	2,00	
	Sr %5 + GL %0,1	6	1,33(1-2)	1,00	
	Sr %5 + GL %0,4	6	1,33(1-2)	1,00	
	Hidrokortizon Asetat	6	1,83(1-2)	2,00	
15.Gün	Psöriazis modeli 15 gün takip	6	1,00(1-1)	1,00	KW=12,30 P=0,056
	Sr %5	6	1,00(1-1)	1,00	
	GL %0,1	6	1,00(1-1)	1,00	
	GL %0,4	6	1,00(1-1)	1,00	
	Sr%5 + GL%0,1	6	1,00(1-1)	1,00	
	Sr %5 + GL%0,4	6	1,00(1-1)	1,00	
	Hidrokortizon Asetat	6	1,33(1-1)	1,00	

\*:  $p < 0,05$  değeri farklılık açısından önemli kabul edilmiştir.

Tüm gruplara ilişkin 5. gün 10. gün ve 15. günde değerlendirilen deri eritem ölçümleri karşılaştırıldığında 5. gün ve 15. günde farklılık anlamlı değilken ( $p > 0,05$ ), 10. günde farklılık anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). 10. günde her bir grup için deri eritem ölçümleri değerlendirilerek; Sr % 5 + GL % 0,1 uygulanan grup ve Sr % 5 + GL % 0,4 uygulanan grup, hidrokortizon asetat uygulanan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık mevcut değilken ( $p > 0,05$ ), diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık mevcuttur ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 11.** Her bir gruba ait deri eritem ölçümlerinin ikişerli zaman aralıklarında karşılaştırılması

Grup	5.Gün-10.Gün Ortalama-Ortanca Min-Max	5.Gün-15.Gün Ortalama-Ortanca Min-Max	10.Gün-15.Gün Ortalama-Ortanca Min-Max
<b>Psöriazis modeli 15 gün takip</b>	1,000 (2-2) (2-2) (2-2) (2-2)	0,014 (2-2) (1-1) (2-2) (1-1)	0,014 (2-2) (1-1) (2-2) (1-1)
<b>Sr %5</b>	0,157 (2,33-2) (2-2) (2-3) (2-2)	0,023 (2,33-2) (1-1) (2-3) (1-1)	0,014 (2-2) (1-1) (2-2) (1-1)
<b>GL %0,1</b>	0,157 (2,33-2) (2-2) (2-3) (2-2)	0,023 (2,33-2) (1-1) (2-3) (1-1)	0,014 (2-2) (1-1) (2-2) (1-1)
<b>GL %0,4</b>	0,157 (2,33-2) (2-2) (2-3) (2-2)	0,023 (2,33-2) (1-1) (2-3) (1-1)	0,014 (2-2) (1-1) (2-2) (1-1)
<b>Sr %5 + GL %0,1</b>	0,014 (2,33-2) (1,33-1) (2-3) (1-2)	0,023 (2,33-2) (1-1) (2-3) (1-1)	0,157 (1,33-1) (1-1) (1-2) (1-1)
<b>Sr %5 + GL%0,4</b>	0,014 (2,33-2) (1,33-1) (2-3) (1-2)	0,023 (2,33-2) (1-1) (2-3) (1-1)	0,157 (1,33-1) (1-1) (1-2) (1-1)
<b>Hidrokortizon Asetat</b>	0,083 (2,33-2) (1,83-2) (2-3) (1-2)	0,034 (2,33-2) (1,33-1) (2-3) (1-1)	0,083 (1,83-2) (1,33-1) (1-2) (1-1)

**\*:  $p < 0,05$  değeri farklılık açısından önemli kabul edilmiştir.**

Her bir gruba ait değişik zamanlarda ölçülen deri eritem ölçümleri ikişerli karşılaştırıldığında 5. gün-10. günde Sr % 5 + GL % 0,1 uygulanan grup ve Sr % 5 + GL % 0,4 uygulanan grupta anlamlı farklılık mevcut iken ( $p < 0,05$ ), diğer gruplarda anlamlı farklılık yoktur ( $p > 0,05$ ). 5. gün-15. günde tüm gruplarda anlamlı farklılık mevcuttur ( $p < 0,05$ ). 10. gün-15. günde Sr % 5 + GL % 0,1 uygulanan grup, Sr % 5 + GL % 0,4 uygulanan grup, hidrokortizon asetat uygulanan grupta anlamlı farklılık yokken ( $p < 0,05$ ), diğer gruplarda anlamlı farklılık mevcuttur ( $p < 0,05$ ).



**Tablo 12.** Her bir gruba ait değişik zamanlardaki deri skuam ölçümlerinin karşılaştırılması

Grup	Zaman	n	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum	Sonuç
<b>Psöriazis modeli 15 gün takip</b>	5. Gün	6	1,33	1,00	1,00	3,00	X <sup>2</sup> =11,47 p=0,003*
	10.Gün	6	1,16	1,00	1,00	2,00	
	15.Gün	6	0,16	0,00	0,00	1,00	
<b>Sr %5</b>	5. Gün	6	1,16	1,00	1,00	2,00	X <sup>2</sup> =12,00 p=0,002*
	10.Gün	6	1,16	1,00	1,00	2,00	
	15.Gün	6	,00	0,00	0,00	0,00	
<b>GL %0,1</b>	5. Gün	6	1,16	1,00	1,00	2,00	X <sup>2</sup> =11,47 p=0,003*
	10.Gün	6	1,00	1,00	1,00	1,00	
	15.Gün	6	0,00	0,00	0,00	0,00	
<b>GL %0,4</b>	5. Gün	6	1,16	1,00	1,00	2,00	X <sup>2</sup> =11,47 p=0,003*
	10.Gün	6	1,00	1,00	1,00	1,00	
	15.Gün	6	0,00	0,00	0,00	0,00	
<b>Sr %5 + GL%0,1</b>	5. Gün	6	1,16	1,00	1,00	2,00	X <sup>2</sup> =11,47 p=0,003*
	10.Gün	6	1,00	1,00	1,00	1,00	
	15.Gün	6	0,00	0,00	0,00	0,00	
<b>Sr %5 + GL%0,4</b>	5. Gün	6	1,33	1,00	1,00	2,00	X <sup>2</sup> =11,20 p=0,004*
	10.Gün	6	1,00	1,00	1,00	1,00	
	15.Gün	6	0,00	0,00	0,00	0,00	
<b>Hidro-kortizon asetat</b>	5. Gün	6	1,33	1,00	1,00	2,00	X <sup>2</sup> =7,42 p=0,024*
	10.Gün	6	1,00	1,00	1,00	1,00	
	15.Gün	6	0,33	0,00	0,00	1,00	

\*: p<0,05 değeri farklılık açısından önemli kabul edilmiştir.

Her bir gruba ait deri skuam ölçümleri karşılaştırıldığında 5. gün, 10. gün ve 15. günde istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (p<0,05).

**Tablo 13.** Gruplara ilişkin 5. Gün, 10. Gün ve 15. Gün skuam ölçümlerin karşılaştırılması

Zaman	Grup	n	Ortalama (min-max)	Ortanca	Sonuç
5.Gün	Psöriazis modeli 15 gün takip	6	1,33(1-3)	1,00	KW=1,23 P=0,975
	Sr %5	6	1,16(1-2)	1,00	
	Gl %0,1	6	1,16(1-2)	1,00	
	Gl %0,4	6	1,16(1-2)	1,00	
	Sr %5 + GL %0,1	6	1,16(1-2)	1,00	
	Sr %5 + GL %0,4	6	1,33(1-2)	1,00	
	Hidrokortizon Asetat	6	1,33(1-2)	1,00	
10. Gün	Psöriazis modeli 15 gün takip	6	1,16(1-2)	1,00	KW=5,12 P=0,528
	Sr % 5	6	1,16(1-2)	1,00	
	GL % 0,1	6	1,00(1-1)	1,00	
	GL % 0,4	6	1,00(1-1)	1,00	
	Sr %5 + GL%0,1	6	1,00(1-1)	1,00	
	Sr %5 + GL%0,4	6	1,00(1-1)	1,00	
	Hidrokortizon Asetat	6	1,00(1-1)	1,00	
15.Gün	Psöriazis modeli 15 gün takip	6	0,16(0-1)	0,00	KW=9,11 P=0,167
	Sr % 5	6	0,00(0-0)	0,00	
	GL %0,1	6	0,00(0-0)	0,00	
	GL %0,4	6	0,00(0-0)	0,00	
	Sr %5 + GL %0,1	6	0,00(0-0)	0,00	
	Sr %5 + GL %0,4	6	0,00(0-0)	0,00	
	Hidrokortizon Asetat	6	0,33(0-1)	0,00	

\*:  $p < 0,05$  değeri farklılık açısından önemli kabul edilmiştir.

Tüm gruplara ilişkin 5. Gün, 10. Gün ve 15. günde deri skuam ölçümleri karşılaştırıldığında tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildir ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 14.** Her bir gruba ait deri skuam ölçümlerinin ikişerli zaman aralıklarında karşılaştırılması

<b>Grup</b>	<b>5.Gün-10.Gün Ortalama-Ortanca Min-Max</b>	<b>5.Gün-15.Gün Ortalama-Ortanca Min-Max</b>	<b>10.Gün-15.Gün Ortalama-Ortanca Min-Max</b>
<b>Psöriazis modeli 15 gün takip</b>	0,317 (1,33-1) (1,16-1) (1-3) (1-2)	0,020 (1,33-1) (0,16-0) (1-3) (0-1)	0,014 (1,16-1) (0,16-0) (1-2) (0-1)
<b>Sr %5</b>	1,000 (1,16-1) (1,16-1) (1-2) (1-2)	0,020 (1,16-1) (0-0) (1-2) (0-0)	0,020 (1,16-1) (0-0) (1-2) (0-0)
<b>GL%0,1</b>	0,317 (1,16-1) (1-1) (1-2) (1-1)	0,020 (1,16-1) (0-0) (1-2) (0-0)	0,014 (1-1) (0-0) (1-1) (0-0)
<b>GL %0,4</b>	0,317 (1,16-1) (1-1) (1-2) (1-1)	0,020 (1,16-1) (0-0) (1-2) (0-0)	0,014 (1-1) (0-0) (1-1) (0-0)
<b>Sr %5 + GL%0,1</b>	0,317 (1,16-1) (1-1) (1-2) (1-1)	0,020 (1,16-1) (0-0) (1-2) (0-0)	0,014 (1-1) (0-0) (1-1) (0-0)
<b>Sr %5 + GL% 0,4</b>	0,157 (1,33-1) (1-1) (1-2) (1-1)	0,023 (1,33-1) (0-0) (1-2) (0-0)	0,014 (1-1) (0-0) (1-1) (0-0)
<b>Hidrokortizon Asetat</b>	0,157 (1,33-1) (1-1) (1-2) (1-1)	0,063 (1,33-1) (0,33-0) (1-2) (0-1)	0,046 (1-1) (0,33-0) (1-1) (0-1)

**\*: p<0,05 değeri farklılık açısından önemli kabul edilmiştir.**

Her bir gruba ait deri skuam ölçümleri değişik zamanlarda ikişerli gruplar halinde karşılaştırıldığında grupların hiçbirinde 5. Gün - 10. günde anlamlı farklılık yoktur ( $p>0,05$ ). Hidrokortizon asetatta 5.gün - 15. gün anlamlı farklılık yokken ( $p>0,05$ ), diğer gruplarda 5.gün - 15. gün anlamlı farklılık mevcuttur ( $p<0,05$ ). 10.gün-15. günde tüm gruplarda anlamlı farklılık mevcuttur ( $p<0,05$ ).

**Tablo 15.** Her bir gruba ait değişik zamanlardaki deri kalınlık ölçümlerinin karşılaştırılması

Grup	Zaman	n	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum	Sonuç
<b>Psöriazis modeli 15 gün takip</b>	5. Gün	6	2,33	2,00	2,00	3,00	X <sup>2</sup> =12,00 p=0,002*
	10.Gün	6	1,16	1,00	1,00	2,00	
	15.Gün	6	1,16	1,00	1,00	2,00	
<b>Sr %5</b>	5. Gün	6	2,16	2,00	2,00	3,00	X <sup>2</sup> =11,47 p=0,003*
	10.Gün	6	1,16	1,00	1,00	2,00	
	15.Gün	6	1,00	1,00	1,00	1,00	
<b>GL%0,1</b>	5. Gün	6	2,33	2,00	2,00	3,00	X <sup>2</sup> =11,47 p=0,003*
	10.Gün	6	1,16	1,00	1,00	2,00	
	15.Gün	6	1,00	1,00	1,00	1,00	
<b>GL%0,4</b>	5. Gün	6	2,33	2,00	2,00	3,00	X <sup>2</sup> =12,00 p=0,002*
	10.Gün	6	1,00	1,00	1,00	1,00	
	15.Gün	6	1,00	1,00	1,00	1,00	
<b>Sr %5 + GL%0,1</b>	5. Gün	6	2,16	2,00	2,00	3,00	X <sup>2</sup> =12,00 p=0,002*
	10.Gün	6	1,00	1,00	1,00	1,00	
	15.Gün	6	1,00	1,00	1,00	1,00	
<b>Sr %5 + GL%0,4</b>	5. Gün	6	2,50	2,50	2,00	3,00	X <sup>2</sup> =12,00 p=0,002*
	10.Gün	6	1,00	1,00	1,00	1,00	
	15.Gün	6	1,00	1,00	1,00	1,00	
<b>Hidro-kortizon asetat</b>	5. Gün	6	2,00	2,00	2,00	2,00	X <sup>2</sup> =10,33 p=0,006*
	10.Gün	6	1,16	1,00	1,00	2,00	
	15.Gün	6	1,00	1,00	1,00	1,00	

\*: p<0,05 değeri farklılık açısından önemli kabul edilmiştir.

Her bir gruba ait 5. gün, 10. gün ve 15. günde değerlendirilen deri kalınlık ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (p<0,05).

**Tablo 16.** Gruplara ilişkin 5. Gün, 10. Gün ve 15. Gün deri kalınlık ölçümlerin karşılaştırılması

Zaman	Grup	n	Ortalama (min-max)	Ortanca	Sonuç
<b>5.Gün</b>	Psöriazis modeli 15 gün takip	6	2,33(2-3)	2,00	KW=4,80 P=0,568
	Sr % 5	6	2,16(2-3)	2,00	
	GL % 0,1	6	2,33(2-3)	2,00	
	GL % 0,4	6	2,33(2-3)	2,00	
	Sr %5 + GL% 0,1	6	2,16(2-3)	2,00	
	Sr %5 + GL% 0,4	6	2,50(2-3)	2,00	
	Hidrokortizon Asetat	6	2,00(2-2)	2,00	
<b>10. Gün</b>	Psöriazis modeli 15 gün takip	6	1,16(1-2)	1,00	KW=3,23 P=0,770
	Sr % 5	6	1,16(1-2)	1,00	
	GL % 0,1	6	1,16(1-2)	1,00	
	GL % 0,4	6	1,00(1-1)	1,00	
	Sr %5 + GL% 0,1	6	1,00(1-1)	1,00	
	Sr %5 + GL% 0,4	6	1,00(1-1)	1,00	
	Hidrokortizon Asetat	6	1,16(1-2)	1,00	
<b>15.Gün</b>	Psöriazis modeli 15 gün takip	6	1,16(1-2)	1,00	KW=6,00 P=0,423
	Sr % 5	6	1,00(1-1)	1,00	
	Gl % 0,1	6	1,00(1-1)	1,00	
	Gl % 0,4	6	1,00(1-1)	1,00	
	Sr %5 + GL% 0,1	6	1,00(1-1)	1,00	
	Sr %5 + GL% 0,4	6	1,00(1-1)	1,00	
	Hidrokortizon Asetat	6	1,00(1-1)	1,00	

\*:  $p < 0,05$  değeri farklılık açısından önemli kabul edilmiştir.

Tüm gruplara ilişkin 5. Gün, 10. Gün ve 15. günde deri kalınlık ölçümleri karşılaştırıldığında, tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildir ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 17.** Her bir gruba ait deri kalınlık ölçümlerinin ikişerli zaman aralıklarında karşılaştırılması

<b>Grup</b>	<b>5.Gün-10.Gün Ortalama-Ortanca Min-Max</b>	<b>5.Gün-15.Gün Ortalama-Ortanca Min-Max</b>	<b>10.Gün-15.Gün Ortalama-Ortanca Min-Max</b>
<b>Psöriazis modeli 15 gün takip</b>	0,020 (2,33-2) (1,16-1) (2-3) (1-2)	0,020 (2,33-2) (1,16-1) (2-3) (1-2)	1,000 (1,16-1) (1,16-1) (1-2) (1-2)
<b>Sr %5</b>	0,014 (2,16-2) (1,16-1) (2-3) (1-2)	0,020 (2,16-2) (1-1) (2-3) (1-1)	0,317 (1,16-1) (1-1) (1-2) (1-1)
<b>GL %0,1</b>	0,020 (2,33-2) (1,16-1) (2-3) (1-2)	0,023 (2,33-2) (1-1) (2-3) (1-1)	0,317 (1,16-1) (1-1) (1-2) (1-1)
<b>GL%0,4</b>	0,023 (2,33-2) (1-1) (2-3) (1-1)	0,023 (2,33-2) (1-1) (2-3) (1-1)	1,000 (1-1) (1-1) (1-1) (1-1)
<b>Sr %5 + GL% 0,1</b>	0,020 (2,16-2) (1-1) (2-3) (1-1)	0,020 (2,16-2) (1-1) (2-3) (1-1)	1,000 (1-1) (1-1) (1-1) (1-1)
<b>Sr%5 + GL% 0,4</b>	0,024 (2,50-2) (1-1) (2-3) (1-1)	0,024 (2,50-2) (1-1) (2-3) (1-1)	1,000 (1-1) (1-1) (1-1) (1-1)
<b>Hidrokortizon Asetat</b>	0,025 (2-2) (1,16-1) (2-2) (1-2)	0,014 (2-2) (1-1) (2-2) (1-1)	0,317 (1,16-1) (1-1) (1-2) (1-1)

\*:  $p < 0,05$  değeri farklılık açısından önemli kabul edilmiştir.

Her bir gruba ait deri kalınlık ölçümleri değişik zamanlarda ikişerli gruplar halinde karşılaştırıldığında tüm gruplarda 10. gün - 15. günde anlamlı farklılık yokken ( $p > 0,05$ ), 5.gün - 10. günde ve 5. gün - 15. günde anlamlı farklılık mevcuttur ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 18.** Her bir gruba ait değişik zamanlardaki kumulatif ölçümlerin karşılaştırılması

Grup	Zaman	N	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum	Sonuç
<b>Psöriazis modeli 15 gün takip</b>	5. Gün	6	5,66	5,00	5,00	8,00	X <sup>2</sup> =12,00 p=0,002*
	10.Gün	6	4,33	4,00	4,00	6,00	
	15.Gün	6	2,33	2,00	2,00	4,00	
<b>Sr %5</b>	5. Gün	6	5,66	5,00	5,00	8,00	X <sup>2</sup> =12,00 p=0,002*
	10.Gün	6	4,33	4,00	4,00	6,00	
	15.Gün	6	2,00	2,00	2,00	2,00	
<b>GL%0,1</b>	5. Gün	6	5,83	5,00	5,00	8,00	X <sup>2</sup> =12,00 p=0,002*
	10.Gün	6	4,16	4,00	4,00	5,00	
	15.Gün	6	2,00	2,00	2,00	2,00	
<b>GL%0,4</b>	5. Gün	6	5,83	5,00	5,00	8,00	X <sup>2</sup> =12,00 p=0,002*
	10.Gün	6	4,00	4,00	4,00	4,00	
	15.Gün	6	2,00	2,00	2,00	2,00	
<b>Sr %5 + GL%0,1</b>	5. Gün	6	5,66	5,00	5,00	8,00	X <sup>2</sup> =12,00 p=0,002*
	10.Gün	6	3,33	3,00	3,00	4,00	
	15.Gün	6	2,00	2,00	2,00	2,00	
<b>Sr %5 + GL%0,4</b>	5. Gün	6	6,16	5,50	5,00	8,00	X <sup>2</sup> =12,00 p=0,002*
	10.Gün	6	3,33	3,00	3,00	4,00	
	15.Gün	6	2,00	2,00	2,00	2,00	
<b>Hidro-kortizon asetat</b>	5. Gün	6	5,66	5,00	5,00	7,00	X <sup>2</sup> =11,56 p=0,003*
	10.Gün	6	4,00	4,00	3,00	5,00	
	15.Gün	6	2,66	2,50	2,00	4,00	

\*: p<0,05 değeri farklılık açısından önemli kabul edilmiştir.

Her bir gruba ait 5. gün, 10. gün ve 15. günde değerlendirilen kumulatif ölçümler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (p<0,05).

**Tablo 19.** Gruplara ilişkin 5. Gün, 10. Gün ve 15. Gün kumulatif ölçümlerin karşılaştırılması

Zaman	Grup	N	Ortalama (min-max)	Ortanca	Sonuç
5.Gün	Psöriazis modeli 15 gün takip	6	5,66(5-8)	5,00	KW=0,78 P=0,992
	Sr % 5	6	5,66(5-8)	5,00	
	GL% 0,1	6	5,83(5-8)	5,00	
	GL% 0,4	6	5,83(5-8)	5,00	
	Sr %5 + GL% 0,1	6	5,66(5-8)	5,00	
	Sr %5 + GL% 0,4	6	6,16(5-8)	5,50	
	Hidrokortizon Asetat	6	5,66(5-7)	5,00	
10. Gün	Psöriazis modeli 15 gün takip	6	4,33(4-6)	4,00	KW=18,16 P=0,006*
	Sr % 5	6	4,33(4-6)	4,00	
	GL % 0,1	6	4,16(4-5)	4,00	
	GL % 0,4	6	4,00(4-4)	4,00	
	Sr %5 + GL% 0,1	6	3,33(3-4)	3,00	
	Sr %5 + GL% 0,4	6	3,33(3-4)	3,00	
	Hidrokortizon Asetat	6	4,00(3-5)	4,00	
15.Gün	Psöriazis modeli 15 gün takip	6	2,33(2-4)	2,00	KW=10,17 P=0,058
	Sr % 5	6	2,00(2-2)	2,00	
	GL % 0,1	6	2,00(2-2)	2,00	
	GL% 0,4	6	2,00(2-2)	2,00	
	Sr %5 + GL% 0,1	6	2,00(2-2)	2,00	
	Sr %5 + GL% 0,4	6	2,00(2-2)	2,00	
	Hidrokortizon Asetat	6	2,66(2-4)	2,50	

\*:  $p < 0,05$  değeri farklılık açısından önemli kabul edilmiştir.

Tüm gruplara ilişkin 5. gün ve 15. günde kumulatif ölçümler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değilken ( $p > 0,05$ ), 10. günde kumulatif ölçümler karşılaştırıldığında anlamlı farklılık mevcuttur ( $p < 0,05$ ).



**Tablo 20.** Her bir gruba ait kumulatif ölçümlerin ikişerli zaman aralıklarında karşılaştırılması

<b>Grup</b>	<b>5.Gün-10.Gün Ortalama-Ortanca Min-Max</b>	<b>5.Gün-15.Gün Ortalama-Ortanca Min-Max</b>	<b>10.Gün-15.Gün Ortalama-Ortanca Min-Max</b>
<b>Psöriazis modeli 15 gün takip</b>	0,023 (5,66-5) (4,33-4) (5-8) (4-6)	0,023 (5,66-5) (2,33-2) (5-8) (2-4)	0,014 (4,33-4) (2,33-2) (4-6) (2-4)
<b>Sr % 5</b>	0,023 (5,66-5) (4,33-4) (5-8) (4-6)	0,024 (5,66-5) (2-2) (5-8) (2-2)	0,020 (4,33-4) (2-2) (4-6) (2-2)
<b>GL % 0,1</b>	0,023 (5,83-5) (4,16-4) (5-8) (4-5)	0,024 (5,83-5) (2-2) (5-8) (2-2)	0,020 (4,16-4) (2-2) (4-5) (2-2)
<b>GL % 0,4</b>	0,024 (5,83-5) (4-4) (5-8) (4-4)	0,024 (5,83-5) (2-2) (5-8) (2-2)	0,014 (4-4) (2-2) (4-4) (2-2)
<b>Sr %5 + GL% 0,1</b>	0,020 (5,66-5) (3,33-3) (5-8) (3-4)	0,024 (5,66-5) (2-2) (5-8) (2-2)	0,023 (3,33-3) (2-2) (3-4) (2-2)
<b>Sr %5 + GL% 0,4</b>	0,026 (6,16-5,50)(3,33-3) (5-8) (3-4)	0,026 (6,16-5,50)(2-2) (5-8) (3-4)	0,023 (3,33-3) (2-2) (3-4) (3-4)
<b>Hidrokortizon Asetat</b>	0,026 (5,66-5) (4-4) (5-7) (3-5)	0,027 (5,66-5)(2,66-2,50) (5-7) (2-4)	0,039 (4-4) (2,66-2,50) (3-5) (2-4)

**\*: p<0,05 değeri farklılık açısından önemli kabul edilmiştir.**

Her bir gruba değişik zamanlarda ölçülen kumulatif ölçümler karşılaştırıldığında, tüm gruplarda 5. gün-10. gün, 10. gün - 15. gün ve 5. gün - 15. gün arasında farklılık anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

## 5-TARTIŞMA

Psöriazis; kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülen, dünya nüfusunun % 2-3'ünü etkileyen, multipl biyokimyasal, immünolojik ve vasküler anormalliklerle beraber epidermal büyüme ve diferansiasyonda kompleks değişikliklerle karakterize, yaygın kronik rekürren immun aracılı papuloskuamoz bir deri hastalığıdır (71,202).

Psöriazisin etiyolojisi belirsiz olmasına rağmen, mevcut kanıtlar T hücre aracılı olduğunu göstermektedir. Aktif hastalığı olan bireylerde hem kanda hem de lezyonlu deride yüksek düzeyde TNF- $\alpha$  vardır. Lezyonlu deride hem T hücreleri hem de antijen sunan hücreler tarafından salgılanan TNF- $\alpha$ , hastalık sürecinde anahtar mediatör olarak değerlendirilmektedir. Spesifik olarak TNF- $\alpha$ , inflamasyonu birkaç farklı yoldan güçlendiren bir proinflamatuvar sitokindir; vasküler endotelial hücreler üzerinde adhezyon moleküllerinin indüksiyonu yoluyla inflamatuvar hücrelerin lezyonlu deriye girişini kolaylaştırır, diğer proinflamatuvar mediatörlerin keratinosit üretimini uyarır ve son olarak dermal makrofajları ve dendritik hücreleri aktive eder (202).

Yapılan çalışmalar, psöriazis lezyonu olan deride, IL-1 $\alpha$  miktarlarının azaldığını ancak IL-1 $\beta$  konsantrasyonlarının lezyon olmayan deriye kıyasla arttığını göstermiştir. Bununla birlikte, son veriler, hem IL-1 $\alpha$  hem de IL-1 $\beta$  miktarlarının, lezyon olmayan deriye kıyasla psöriazis lezyonu olan deride hem sayıca arttığını hem de biyolojik olarak aktif olduğunu göstermektedir (203). Keratinositler, APC, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilen proinflamatuvar sitokin IL-1 $\beta$ , Th-17 hücrelerinin differansiyonunu destekler ve psöriaziste rol oynar. IL-1 $\beta$ ; CD4 + T, CD8 + T hücreleri ve  $\gamma\delta$  T hücrelerinden IL-17 üretimini uyarmak için IL-23 ile sinerji oluşturabilir (90,95).

Psöriazis patogeneğinde rol alan bir diğer önemli sitokin grubu olan IL-17 aile üyeleri, IL-17A, IL-17C ve IL-17F'nin ekspresyonu, psöriazis lezyonu olan deride, lezyon olmayan deri ile karşılaştırıldığında önemli oranda artmıştır (204).

Psöriazisin topikal tedavisinde kortikosteroidler, antralin, tazaroten ve vitamin D3 analogları en yaygın kullanılan ajanlardır (6). Sistemik olarak en sık kullanılan tedaviler metotreksat, retinoidler ve siklosporin tedavileridir (7). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, psöriazisli hastaların % 20'sinin tedavi sonuçlarından tatmin olmadığını ve % 40'ının oral tedavilere uyum sağlayamadığını

gösterilmesiyle birlikte yeni tedavi arayışlarına gidilmiştir. Bu arayışlar sonunda biyolojik ajanlar psoriasisde kullanıma girmiştir (8). Halen birçok psöriazis hastası yeni alternatif tedavilere ihtiyaç duymaktadır (9).

Meyan kökünden (*G. Glabra*) elde edilen glisirizik asidin; antiinflamatuvar, antiviral, antimikrobiyal, antitümoral, hepatoprotektif, antiülserojenik, kardiyoprotektif, nöroprotektif, antianjiogenik özellikleri birçok çalışmada elde edilmiştir (161-174).

Xiong ve ark. (26)'nın yaptığı çalışmada; GL'nin keratinositler üzerindeki antiinflamatuvar mekanizması, TNF- $\alpha$  ile indüklenen NF- $\kappa$ B aktivasyonunun inhibisyonu ve keratinositlerde protein kinaz kaskadını aktive etmek için ERK / p38 MAPK'nin fosforilasyonunu içerir. Bu yolla ICAM-1 ekspresyonu modüle edilerek, psöriazise ilişkin olarak GL'nin antiinflamatuvar özelliği gösterilmiştir.

Zhang ve ark. (163) GL' nin coxsackievirus B3 ile indüklenen miyokarditte iyileşme gösterdiğini bildirmiştir. Bu etkinin, NF- $\kappa$ B, IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu önemli ölçüde azaltarak ortaya çıktığı kanıtlanmıştır.

Li ve ark. (205) farelerde lityum-pilokarpin indüksiyonuyla oluşan hipokampus hasarını GL'nin HMGB1 ekspresyonunun inhibisyonu, HMGB1 lokasyonunun değiştirilmesi ile azalttığını göstermişlerdir. HMGB1, nükleozom yapısının bir dengeleyicisi ve genlerin transkripsiyonunun düzenleyicisi olarak işlev gören, yüksek ölçüde korunmuş bir non-histon kromozomal proteindir. Diğer proinflamatuvar sitokinlerin aksine, HMGB1 geç görünen bir inflamatuvar mediatör olarak kabul edilmiştir ve stimülasyondan yaklaşık 20 saat sonra pik yaparak salgılanır. HMGB1'in birçok hastalıkta antiinflamatuvar tedavi için bir hedef olabileceği düşünülmüştür. HMGB1, inflamatuvar cevabı arttırmak için gelişmiş glikozilasyon son ürünü, TLR-2 ve TLR-4 için reseptöre bağlanabilir. Xiang ve ark. (206) ratlarda travmatik pankreatit modelinde GL'nin erken dönemde salınan TNF- $\alpha$  ve IL-6 serum düzeylerine ek olarak, geç dönemde inflamasyonda rol alan HMGB1 serum düzeylerini de azalttığını göstermişlerdir.

Zhang ve ark. (172) 'nın yaptığı başka bir çalışmada; GL'nin, postiskemik beyinde güçlü bir nöroprotektif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. GL uygulanması, HMGB1 ile indüklenen IL-17 sekresyonunu önemli ölçüde inhibe etmiştir. GL

nöroprotektif etkisini, kısmen HMGB1 üzerindeki inhibitör etkilerine ve postiskemik beyindeki IL-17 ile indüklenen apoptozun inhibisyonuna bağlı olarak göstermektedir.

GL, RAW264.7 hücrelerinde lipopolisakkaritlerin lipit A parçası tarafından indüklenen IL-6 ve TNF- $\alpha$  üretimini baskılamıştır. Kemik iliği kökenli makrofajlarda JNK, p38 proteini ve ERK'i içeren MAPK aktivasyonunu da inhibe etmiştir. Ek olarak GL, bir nonbakteriyel TLR ligandı olan paklitakselin indüklediği NF- $\kappa$ B aktivasyonunu ve IL-6 üretimini inhibe etmiştir. LPS-TLR4 komplekslerinin oluşumunu zayıflatmış, bu da TLR-4'ün homodimerizasyonunun inhibe edilmesine yol açmıştır. Kısaca GL, TLR-4 düzenlemesini reseptör seviyesinde modüle ederek, LPS ile başlatılan sinyal kaskadlarının ve sitokin üretimini süpresyonuna yol açmıştır. Bu, GL'nin inflamatuvar yanıtları azaltabildiğini ve doğal immün yanıtları düzenleyebileceğini göstermektedir (207). Ayrıca GL, STAT-3 aktivasyonuna önleyebilir, ICAM-1 ve P-selektin ekspresyonunun upregülasyonunu azaltır (29). GL kompleman sisteminin litik yolunu inhibe eder ve membran atak kompleksinin neden olduğu doku hasarını önleyebilir. Bu nedenle GL, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda komplemana bağımlı doku hasarını baskılamak için güçlü bir ajan olabilir (208).

GL'nin glukuronidaz ile hidroliziyle ortaya çıkan en önemli metaboliti olan 18- $\beta$  GA'nın antiinflamatuvar etkinliği mekanizması glukokortikoid metabolizmasını inhibe etmesi ve steroidlerin etkisini arttırmasıdır. İnsanlarda kortizolün inaktif steroid kortizona dönüşümünü katalize eden 11 $\beta$ -OHSD enziminin (kemirgenlerde 11-dehidrokortikosteroza kortikosteron) meyan kökü ana aktif bileşeni olan 18- $\beta$  GA tarafından inhibe edildiği gösterilmiş, deri vasokonstriktör testiyle, 18- $\beta$  GA'nın hidrokortizonun etkisini arttırdığı gösterilmiştir (148). Ancak insanlarda kortizol ve kortizonun birbirine dönüşümü sağlayan 11 $\beta$ -OHSD enzimi reversibl olarak çalışır, kortizolden kortizole dönüşümü sağlayan 11 $\beta$ -OHSD2 enzimi 18- $\beta$  GA tarafından inhibe edildiğinde artan kortizol negatif feedback ile sirkulasyondaki normal kortizol konsantrasyonunu sağlamak amacıyla adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgısını azaltır ve adrenal bezlerde üretilen kortizol miktarını azaltır (209).

Ca, farklı hücrelerde ikinci haberci olarak işlev yapabilen önemli bir katyondur (210). Hücre içi Ca, TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokin ekspresyonuna aracılık eder. Sr, bir eser elementtir. Kalsiyum ve Sr, kompetatif

inhibitörler olarak etki eder. Sr, birçok hücre tipinde kalsiyum akışını engeller. Bu nedenle, dolaylı olarak proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu azaltabilir. (211).

Buache ve ark. (212)'nin yaptığı çalışmada, LPS ile uyarılan monositler, saf bifazik kalsiyum fosfata maruz bırakıldığında inflamatuvar sitokinlerin üretimini değiştirmezken; Sr eklenmesi, TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltmıştır.

Korgalı ve ark. (211), LPS'nin indüklediği deneysel sistit modelinde önleyici ve tedavi amaçlı uygulandığında, Sr kloridin TNF- $\alpha$  düzeylerini anlamlı derecede azalttığını göstermiştir.

Celerier ve ark. (213)'nin yaptığı çalışmada, selenyum ve Sr tuzlarının antiinflamatuvar özelliği in vitro kültürlerde incelenmiş ve her iki elementin de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , ve IL-6'yı in vitro kültürlerde süprese ettiği gösterilmiştir.

Lenfositler ve immün hücrelerdeki sitokin ekspresyonları, hücre zarları boyunca kalsiyum akımına bağlıdır. Kalsiyum-kalmodulin kompleksi ve kalsinörinin sağladığı intraselüler kalsiyum artışı, TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokin ekspresyonuna neden olur. Sr klorid, bu kalsiyum akışını kompetatif olarak engeller ve proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu dolaylı olarak inhibe edebilir (214,215,216).

Topal ve ark. (13)'nin yaptığı çalışmada; ratlarda deneysel ülseratif kolit modeli oluşturulduktan sonra gruplara 40 mg/kg Sr klorid, 160 mg/kg Sr klorid ve 1 mg/kg prednizolon uygulanmış ve tedavi yanıtları makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gözlenirken, kendi aralarında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Yine bu gruplarda serum TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ve neopterin değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık mevcutken, kendi aralarında bu sitokinler açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Çok sayıda büyüme faktörü, sitokin, mitojen ve kemotaktik faktörler yara iyileşmesinde rol oynar. İnflamasyon, proliferatif fazın stimülasyonu için önemli olsa da aşırı inflamasyon yara iyileşmesinde bozulmaya neden olur. Hayta ve ark.'nın (216) rat derisinde cerrahi yara iyileşme modelinde, lokal Sr klorid uygulamasının TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$  yoluyla yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla yaptıkları bir çalışmada, Sr klorid % 5 ve % 10 lokal tedavi ile ratlarda yara iyileşmesi histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Hem %

5 hem de % 10 Sr klorid uygulanan gruplarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük immünohistokimyasal TNF- $\alpha$  düzeyleri ve histopatolojik yara skorları (epitelizasyon, kollajen yoğunluğu, inflamasyon, nekroz, neovaskülarizasyon ve granülasyon) tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışmada akut yara modelinde Sr kloridin, TNF- $\alpha$  düzeylerini ve inflamasyonu baskılayarak yara iyileşmesinde bozulmaya neden olabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızda imikimod ile uyarılan fare psöriazis modelinde; Sr % 0.5, Gl % 0.1, Gl % 0.4, Sr % 0.5 + Gl % 0.1, Sr % 0.5 + Gl % 0.4 içeren lokal tedavi seçenekleri ile immünohistokimyasal olarak değerlendirilen IL-1 $\beta$ , IL-17, TNF- $\alpha$  parametrelerinde istatistiksel olarak tedavi edici etkinlik yönünden anlamlı yanıt tespit edilememiştir. Ancak deri eritem, skuam, kalınlık değerlendirmeleri ve bu ölçüklerin total değerlendirmesi olan kumulatif değerlendirmede klinik olarak verilen lokal tedavilere istatistiksel olarak anlamlı yanıtlar mevcuttur.

Her bir gruba ait 5. gün, 10. gün ve 15. günde değerlendirilen deri eritem ölçümleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Tüm gruplara ilişkin deri eritem ölçümleri 5. gün 10. gün ve 15. günde değerlendirildiğinde yalnızca 10. günde anlamlı farklılık mevcuttur ve bu 10. gündeki yanıt Sr % 5 + GL % 0,1 uygulanan grup ve Sr % 5 + GL % 0,4 uygulanan gruptan kaynaklanmaktadır.

Klinik olarak değerlendirilen kumulatif ölçümlerde her bir gruba ait 5. gün, 10. gün ve 15. günde kumulatif ölçümlerde anlamlı farklılık tespit edilmiştir, tüm gruplara ilişkin kumulatif ölçümler 5. gün 10. gün ve 15. günde değerlendirildiğinde yalnızca 10. günde anlamlı farklılık mevcuttur ve bu 10. gündeki eritem değerlendirilmesine benzer şekilde en çok Sr % 5 + GL % 0,1 uygulanan grup ve Sr % 5 + GL % 0,4 uygulanan gruptan kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda klinik değerlendirme belirli zaman aralıklarında yapılırken, immünohistokimyasal olarak değerlendirme yalnızca 15. günde yapılmıştır. Farklı zamanlarda ya da zaman periyotlarında yapılacak olan immünohistokimyasal değerlendirmeler imikimod ile uyarılmış fare psöriazis modeli patogenezinin ve psöriazis hastalığının patogenezinin aydınlatılmasına daha fazla katkıda bulunabilir.

## 6-SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda imikimod ile uyarılan fare psöriazis modelinde Sr'nin ve GL'nin farklı doz ve kombinasyonlarında tedavi edici etkinliğinin değerlendirilmesinde immünohistokimyasal parametrelerde anlamlı değişiklik tespit edilmemiş olup, klinik parametrelerde anlamlı değişiklikler mevcuttur. Sr ve glisirizik asidin psöriaziste etkinliğini değerlendirebilmek için farklı süre ile farklı dozlarda, farklı histopatolojik, immünohistokimyasal ve klinik parametrelerle ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7-KAYNAKLAR

- 1) Nedoszytko B, Sokołowska-Wojdyło M, Ruckemann-Dziurdzińska K, Roszkiewicz J, Nowicki RJ. Chemokines and cytokines network in the pathogenesis of the inflammatory skin diseases: atopic dermatitis, psoriasis and skin mastocytosis. *Postepy Dermatol Alergol* 2014; 31 (2): 84-91.
- 2) Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002; 146: 351-64.
- 3) Straube MD, Zesch A. Current guidelines applicable for the approval of topically applied dermatological drugs in the EU. *Fundamental Clin Pharmacol* 2004; 18: 503-11.
- 4) Sterry W, Barker J, Boehncke WH, Bos JD, Chimenti S, Christophers E et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004; 151: 3-17.
- 5) Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman S. Case studies in severe psoriasis: a clinical strategy. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 26-46.
- 6) Lebwohl M, Ali S. Treatment of Psoriasis. Part 1. Topical Therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487-98.
- 7) Kerkhof PC. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 356-61.
- 8) Özarmağan G, Babuna G. Psöriaziste biyolojik ajan kullanım kılavuzları: ortak noktalar ve farklılıklar. *Türkderm* 2008; 42 (2): 60-5.
- 9) Lee YB, Lee JY, Lee HJ, Yun ST, Lee JT, Kim HJ et al. Immunomodulatory Effects of Balneotherapy with Hae-Un-Dae Thermal Water on Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Murine Model. *Ann Dermatol* 2014; 26: 221-30.
- 10) Strontium and strontium compounds. Concise International Chemical Assessment Document 77; World Health Organization 2010.
- 11) Başçetin E, Atun G. Adsorption behavior of strontium on binary mineral mixtures of Montmorillonite and Kaolinite. *Applied Radiation and Isotopes* 2006; 64: 957-964.
- 12) Chegrouche S, Mellah A, Barkat M. Removal of strontium from aqueous solutions by adsorption onto activated carbon: kinetic and thermodynamic studies. *Desalination* 2009; 235: 306-318.



- 13) Topal F, Yonem O, Tuzcu N, Tuzcu M, Ataseven H, Akyol M. Strontium Chloride: Can It Be a New Treatment Option for Ulcerative Colitis? Hindawi Publishing Corporation Bio Med Research International 2014; 2014; 530687.
- 14) Akyol M, Polat Akin Z, Özçelik S, Kaya Ö. Fare konnektif doku fibroblast hücre canlılığı üzerine stronsiyum kloridin etkileri. Cumhuriyet Tıp Derg 2013; 35: 33-38.
- 15) Hahn G. Strontium is a potent and selective inhibitor of sensory irritation. Dermatol Surg 1999; 9: 689-694.
- 16) Zhang MZ, Xu J, Yao B, Yin H, Cai Q, Shrubsole MJ et al. Inhibition of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type II selectively blocks the tumor COX-2 pathway and suppresses colon carcinogenesis in mice and humans. J Clin Invest 2009; 119: 876–885
- 17) Pompei R, Flore O, Marccialis MA, Pani A, Loddo B. Glycyrrhizic acid inhibits virus growth and inactivates virus particles. Nature 1979; 281: 689–690
- 18) Curreli F, Friedman-Kien AE, Flore O. Glycyrrhizic acid alters Kaposi sarcoma-associated herpesvirus latency, triggering p53-mediated apoptosis in transformed B lymphocytes. J Clin Invest 2005; 115: 642–652
- 19) Shiota G, Harada K, Ishida M, Tomie Y, Okubo M, Katayama S et al. Inhibition of hepatocellular carcinoma by glycyrrhizin in diethylnitrosamine-treated mice. Carcinogenesis 1999; 20: 59–63
- 20) Yasukawa K, Takido M, Takeuchi M, Nakagawa S. Inhibitory effect of glycyrrhizin and caffeine on two-stage carcinogenesis in mice. Yakugaku Zasshi 1988; 108: 794–796.
- 21) Revers FE. Heeft succus liquiritiae een genezende werking op de maagzweer? Ned Tijdschr Geneesk 1946; 90: 135-137.
- 22) Haraguchi H, Yoshida N, Ishikawa H, Tamura Y, Mizutani K, Kinoshita T. Protection of mitochondrial functions against oxidative stresses by isoflavans from glycyrrhiza glabra. J Pharm Pharmacol 2000; 52: 219-223.
- 23) Di Mambro VM, Fonseca MJ. Assays of physical stability and antioxidant activity of a topical formulation added with different plant extracts. J Pharm Biomed Anal 2005; 37: 287-295.

- 24) Kobayashi S, Miyamoto T, Kimura I, Kimura M. Inhibitory effect of isoliquiritin, a compound in licorice root, on angiogenesis in vivo and tube formation in vitro. *Biol Pharm Bull* 1995; 18: 1382-1386.
- 25) Feng L, Zhu MM, Zhang MH, Wang RS, Tan XB, Song J et al. Protection of glycyrrhizic acid against ages-induced endothelial dysfunction through inhibiting RAGE/NF- $\kappa$ B pathway activation in human umbilical vein endothelial cells. *J Ethnopharmacol* 2013; 148: 27-36.
- 26) Xiong H, Xu Y, Tan G, Han Y, Tang Z, Xu W et al. Glycyrrhizin ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions in BALB/c mice and inhibits TNF- $\alpha$ -induced ICAM-1 expression via NF- $\kappa$ B/MAPK in HaCaT cells. *Cell Physiol Biochem* 2015; 35 (4): 1335-1346.
- 27) Kato T, Horie N, Hashimoto K, Satoh K, Shimoyama T, Kaneko T et al. Bimodal effect of glycyrrhizin on macrophage nitric oxide and prostaglandin E2 production. *In Vivo* 2008; 22: 583–586.
- 28) Yoshida T, Abe K, Ikeda T, Matsushita T, Wake K, Sato T et al. Inhibitory effect of glycyrrhizin on lipopolysaccharide and D-galactosamine-induced mouse liver injury. *Eur J Pharmacol* 2007; 576: 136–142.
- 29) Schrofelbauer B, Raffetseder J, Hauner M, Wolkerstorfer A, Ernst W, Szolar OHJ. Glycyrrhizin, the main active compound in liquorice, attenuates pro-inflammatory responses by interfering with membrane-dependent receptor signalling. *Biochem J* 2009; 421: 473-482.
- 30) Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 490-495.
- 31) Gürer MA, Adışen E. Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji. *Türkderm* 2008; 42 (2): 15-7.
- 32) Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *The Lancet* 2015; 386 (9997): 983-994.
- 33) Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, Puig L, Emery P, Barker JN et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol* 2010; 130 (7): 1785-1796.
- 34) Özdemir M. Tarihçe. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psöriazis güncel yaklaşımlar. 1.ed, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2012; 1-2.

- 35) Güneş AT, Altuner D. Psöriazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 1-4.
- 36) Weiss G, Shemer A, Trau. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 241-248.
- 37) Farber EM, Nall L. Epidemiology: Natural history and genetics. Ed: Roenigk HH, Maibach HI. *Psoriasis*. 3 ed, Dekker, New York, 1998; 107-157.
- 38) Christophers E. Psoriasis epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*. 2001; 26: 314-320.
- 39) Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clinics in Dermatology* 2007; 25 (6): 535-546.
- 40) Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Thomas J, Kist J et al. The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol*, 2005; 52: 23-26.
- 41) Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002; 41(4): 220-224.
- 42) Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. Ed: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff KK, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6. ed, New York, 2003; 407-427
- 43) Cristopers E, Sterry W. Psoriasis. Ed: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff KK, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5. ed, New York, 1999; 495-522.
- 44) Dogra S, Mahajan R. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, co-morbidities, and clinical scoring. *Indian Dermatol Online J* 2016; 7(6): 471-480.
- 45) Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2): 51-56.
- 46) Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (2):18-23.
- 47) Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013; 133 (2): 377-385.

- 48) Tüzün Y, Kutlubay Z, Zara T, Engin B. Çocukluk çağı psöriazisi. *Dermatoz* 2011; 2 (2): 299-306.
- 49) Al-Fouzan AS, Nanda A. A survey of childhood psoriasis in Kuwait. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 116-119
- 50) Al Robaee AA. M.D. Molecular genetics of Psoriasis (Principles, technology, gene location, genetic polymorphism and gene expression). *Int J Health Sci (Qassim)* 2010; 4 (2): 103–127.
- 51) Ergun T. Psöriazisin etyopatogenezi. *Türkderm* 2008; 42 (2): 18-22.
- 52) Mak RK, Hundhausen C, Nestle FO. Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100 (2): 2–13.
- 53) Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir EH, Hauksson VB, Upmanyu R et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw\*0602 allele have a 2,5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br J Dermatol* 2003; 148: 233–235.
- 54) Duffin KC, Woodcock J, Krueger GG. Genetic variations associated with psoriasis and psoriatic arthritis found by genome-wide association. *Dermatol Ther* 2010; 23 (2): 101-113.
- 55) Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clinics in Dermatology* 2007; 25 (6); 563-567.
- 56) Gerçeker Türk B. Etyoloji ve Patogenez. Ed. Özdemir M, Koç E. Psöriazisin Güncel Yaklaşımları. 1. ed, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; 13-28.
- 57) Kerkhof PCM, Schalkwijk J. Papüloskuamoz ve Ekzematöz Dermatolojiler. Ed: Callen JP, Horn TD, Mancini AJ, Salasche SJ, Schaffer JV, Schwarz T, Stingl G, Stone MS. *Dermatology*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; 115-136.
- 58) Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: Immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *Br J Dermatol* 2004; 151: 3-15.
- 59) Sagi L, Trau H. The Koebner phenomenon. *Clinics in Dermatology* 2011; 29 (2): 231-236.
- 60) Santiago SA, Carmona MJ, Fernández JA. The Koebner phenomenon: psoriasis in tattoos. *CMAJ* 2013; 185: 585.

- 61) Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clinics in Dermatology* 2007; 25 (6): 606-615.
- 62) Huerta C, Rivero E, Rodriguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1559-1565.
- 63) Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni FA, Peserico A, Virgili AR et al. Cigarette smoking, body mass index and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case control study. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 61-67.
- 64) Fortes C, Mastroeni S, Leffondre K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1580-1584.
- 65) Higgins E. Psoriasis. *Medicine* 2017; 46 (6) 368-378.
- 66) Hamminga EA, Van Der Lely AJ, Neumann HA, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses* 2006; 67 (4): 768-73.
- 67) Amanat M, Salehi M, Rezaei N. Neurological and psychiatric disorders in psoriasis. *Rev Neurosci*. 2018; 29 (7): 805-813.
- 68) Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014; 71 (6): 1053.
- 69) Ruiz V, Manubens E, Puig L. Psoriasis in Pregnancy. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 2014; 105 (8): 734-743.
- 70) Boyd A, Morris L, Phillips C, Menter A. Psoriasis and pregnancy: Hormone and immune system interaction. *Int J Dermatol* 1996; 35: 169-172.
- 71) Chong HT, Kopecki Z, Cowin AJ. Lifting the silver flakes: the pathogenesis and management of chronic plaque psoriasis. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 168321.
- 72) Galadari I, Sharif MO, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. *Clin Dermatol* 2005; 23: 491-502.
- 73) Nickoloff BJ. Characterization of lymphocyte-dependent angiogenesis using a SCID mouse: human skin model of psoriasis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2000; 5 (1); 67-73.

- 74) Gilhar A, David M, Ullmann Y, Berkutski T, Kalish RS. T-lymphocyte dependence of psoriatic pathology in human psoriatic skin grafted to SCID mice. *J Invest Dermatol* 1997; 109 (3): 283-288.
- 75) Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med* 1979; 301 (10): 555.
- 76) 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 (6): 938-944.
- 77) Bos JD, Hagensars C, Das PK, Krieg SR, Voorn WJ, Kapsenberg ML. Predominance of 'memory' T-cells (CD4+,CDw29+) over 'naive' T-cells (CD4+CD45R+), in both normal and diseased human skin. *Arch Dermatol Res* 1989; 281 (1): 24-30.
- 78) Guttman-Yassky E, Krueger JG. Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1103-1115.
- 79) Bos JD, de Rie MA, Teunissen MBM, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005; 152 (6): 1098-107.
- 80) Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clinics in Dermatol* 2007; 25: 568-73.
- 81) Christophers E. Explaining the phenotype heterogeneity in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 158: 437-441.
- 82) Brotas AM, Cunha JM, Lago EH, Machado CC, Carneiro SC. Tumor necrosis factor-alpha and the cytokine network in psoriasis. *An Bras Dermatol* 2012; 87 (5): 673-681.
- 83) Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol* 2016; 38 (1): 11-27.
- 84) Chiu HY, Cheng YP, Tsai TF. T helper type 17 in psoriasis: From basic immunology to clinical practice. *Dermatologica Sinica* 2012; 30 (4): 136-141.
- 85) Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauvelt A. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9 (6): 461-467.

- 86) Luan L, Ding Y, Han D, Zhang Z, Liu X. An increased proportion of circulating Th22 and Tc22 cells in psoriasis. 2014; 290 (2) 196-200.
- 87) Owczarczyk-Saczonek A, Czerwińska J, Placek W. The role of regulatory T cells and anti-inflammatory cytokines in psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2018; 27 (1): 17-23.
- 88) Saba LC, Krueger JG, Lowes MA. Resident and 'inflammatory' dendritic cells in human skin. *J Invest Dermatol* 2009; 129 (2): 302-308.
- 89) Lima Ede A, Lima Mde A. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. *An Bras Dermatol* 2011; 86: 1151-1158.
- 90) Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2011; 303: 691-705.
- 91) Black AP, Ardern Jones MR, Kasprowicz V, Bowness P, Jones L, Bailey AS et al. Human keratinocyte induction of rapid effector function in antigen-specific memory CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells. *Eur J Immunol* 2007; 37: 1485–1493.
- 92) Conrad C, Boyman O, Tonel G, Tun-Kyi A, Laggner U, de Fougères A et al. Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med* 2007; 13: 836–842.
- 93) Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol*. 2011; 187 (1): 490-500.
- 94) Bonish B, Jullien D, Dutronc Y, Huang BB, Modlin R, Spada FM et al. Overexpression of CD1d by keratinocytes in psoriasis and CD1d-dependent IFN-gamma production by NK-T cells. *J Immunol* 2000; 165: 4076–4085.
- 95) Renne J, Schafer V, Werfel T, Wittmann M. Interleukin-1 from epithelial cells fosters T cell-dependent skin inflammation. *Br J Dermatol* 2010; 162: 1198–1205
- 96) Goodman WA, Levine AD, Massari JV, Sugiyama H, McCormick TS, Cooper KD. IL-6 Signaling in Psoriasis Prevents Immune Suppression by Regulatory T Cells1. *J Immunol* 2009; 183: 3170-3176.
- 97) Coimbra S, Figueiredo A, Castro E, Rocha Pereira P, Santos-Silva A. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Dermatol* 2012; 51 (4): 389-395.

- 98) Tan JK, Aphale A, Malaviya R, Sun Y, Gottlieb AB. Mechanisms of action of etanercept in psoriasis. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2007; 12: 38–45.
- 99) Torti DC, Feldman SR. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: Current prospects. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007; 57 (6): 1059-1068.
- 100) Capon F, Di Meglio P, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL-23R) and its ligand (IL-12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet* 2007; 122: 201-206.
- 101) Luo J, Wu SJ, Lacy ER, Orlovsky Y, Baker A, Teplyakov A et al. Structural basis for the dual recognition of IL-12 and IL-23 by ustekinumab. *J Mol Biol* 2010; 402: 797–812.
- 102) Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol* 2013; 34 (4): 174-181.
- 103) Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity* 2011; 34 (2): 149-162.
- 104) Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R, Wierenga EA, Bos JD. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998; 111 (4): 645-649.
- 105) Hao JQ. Targeting interleukin-22 in psoriasis. *Inflammation* 2014; 37 (1): 94-99.
- 106) Fierlbeck G, Rassner G, Muller C. Psoriasis induced at the injection site of recombinant interferon gamma. Results of immunohistologic investigations. *Arch Dermatol* 1990; 126: 351-355.
- 107) Gaspari AA. Mechanism of action and other potential roles of an immune response modifier. *Cutis* 2007; 79(4): 36-45.
- 108) Morizane S, Gallo RL. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol* 2012; 39 (3): 225-230.
- 109) Peter CM van de Kerkhof, Joost Schalkwijk. Psoriasis. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. 1.ed, Mosby Elsevier, Spain 2008; 115-35.



- 110) Bilen N. Non-püstüler psöriazis. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 22-6.
- 111) Sarac G, Koca TT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. *North Clin Istanbul* 2016; 3 (1): 79-82.
- 112) Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clinics in Dermatology* 2007; 25 (6): 510-518.
- 113) Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine Volume. 7.ed*, New York, 2008; 169-193.
- 114) Canbolat F. Psöriazis Deri Lezyonları. Ed. Özdemir M, Koç E. *Psöriazis Güncel Yaklaşımlar. 1. ed.* İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; 29-47.
- 115) Engin B, Aşkın Ö, Tüzün Y. Palmoplantar psoriasis. *Clinics in Dermatology* 2017; 35 (1): 19-27.
- 116) Sola-Ortigosa J, Sánchez-Regaña M, Umbert-Millet P. An Update on Scalp Psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2009; 100 (7): 536-543.
- 117) Wozel G, Klein E, Mrowietz U, Reich K, Sebastian M, Streit V. Scalp psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9 (1): 70-74.
- 118) Talaee R, Hajheydari Z, Moghaddam AY, Moraveji SA, Ravandi BF. Prevalence of Oral Mucosal Lesions and Their Association with Severity of Psoriasis among Psoriatic Patients Referred To Dermatology Clinic: A Cross-Sectional Study in Kashan/Iran. *J Med Sci* 2017; 5 (7): 978-982.
- 119) Picciani BL, Domingos TA, Teixeira-Souza T, Santos Vde C, Gonzaga HF, Cardoso-Oliveira J. et al. Geographic tongue and psoriasis: clinical, histopathological, immunohistochemical and genetic correlation literature review. *Anais brasileiros de dermatologia* 2016; 91 (4): 410-21.
- 120) Erdem H. Psöriatik artritinin klinik özellikleri. *Romatizma* 2000; 15: 31-38.
- 121) Yazıcı CA. Treatment of Nail Psoriasis. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2008; 1: 31-37.
- 122) Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (8): 2665-2673.

- 123) Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol* 2015; 90 (1): 9-20.
- 124) Gürer MA, Gökalp H. Psöriazis ve Obezite. *Turkderm* 2012; 46 (1): 3-6.
- 125) Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007; 190 (1): 1-9.
- 126) Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2194-2201.
- 127) Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2604-2612.
- 128) Hayes J, Koo J. Psoriasis: depression, anxiety, smoking, and drinking habits. *Dermatol Ther* 2010; 23 (2): 174-80.
- 129) Bernhard JD. Auspitz sign is not sensitive or specific for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Jun;22(6 Pt 1):1079-81.
- 130) Sezer E. Psöriazis ve Psöriaziform Dermatitler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2012; 5 (1): 5-9.
- 131) Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Psoriasis. Ed: Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2. ed, Berlin, Springer-Verlag, 2000; 585-613.
- 132) Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 563-569.
- 133) Garduno J, Bhosle MJ, Balkrishnan R, Feldman SR. Measures used in specifying psoriasis lesion(s), global disease and quality of life: a systematic review. *J Dermatolog Treat* 2007; 18: 223-242.
- 134) Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011; 303: 1-10.
- 135) Akyol M, Alper S, Atakan N, Bülbül Başkan E, Gürer MA, Koç E et all. Türkiye Psöriazis Tedavi Kılavuzu-2016. *Türkderm* 2016; 50 (1): 1-1.

- 136) Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60 (4): 643-659.
- 137) Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J* 2017; 8 (4): 235–245.
- 138) Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clin Dermatol* 2008; 26 (4): 380-386.
- 139) Racz E, Prens EP. Phototherapy and Photochemotherapy for Psoriasis. *Dermatol Clin* 2015; 33: 79-89.
- 140) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K et al. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10 (2): 1-95.
- 141) Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 114-35.
- 142) Ibbotson SH, Bilslund D, Cox NH, Dawe RS, Diffey B, Edwards C et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004; 151: 283-297.
- 143) Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64 (5): 936-949.
- 144) Bülbül Başkan E. Psöriyazisde sistemik konvansiyonel tedaviler. *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 2012; 5 (3): 51-64.
- 145) 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. *Nat Med* 1995; 1: 442.
- 146) Kavala M, Türkoğlu Z, Özlü E. Metotreksat ve dermatolojide klinik kullanımları. *Göztepe Tıp Dergisi* 2014; 29 (2):104-110.

- 147) Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: Part I. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010; 63 (6): 925-946.
- 148) Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – Short version part 1 – Systemic treatment. *JDDG* 2018; 16 (5): 645-669.
- 149) Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 451-85.
- 150) Nguyen TU, Koo J. Etanercept in the treatment of plaque psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2009; 2: 77–84.
- 151) Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 826-850.
- 152) Gall JS, Kalb RE. Infliximab for the treatment of plaque psoriasis. *Biologics* 2008; 2 (1): 115–124.
- 153) Alwawi EA, Mehlis SL, Gordon KB. Treating psoriasis with adalimumab. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4 (2): 345–351.
- 154) Roman M, Madkan VK, Chiu MW. Profile of secukinumab in the treatment of psoriasis: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1767–1777.
- 155) Kao TC, Wu CH, Yen GC. Bioactivity and Potential Health Benefits of Licorice. *Journal of agricultural and food chemistry* 2014; 62 (3): 542-553.
- 156) Çınar İ. Sıcaklık ve Sürenin Meyan Kökü (*Glycyrrhiza glabra* L.) Ekstraksiyonuna Etkisi ve Ekstraksiyon Kinetiğinin Modellenmesi. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi* 2012; 7 (2): 21-30.
- 157) Nasrollahi V, Mirzaie-asl A, Piri K, Nazeri S, Mehrabi R. The effect of drought stress on the expression of key genes involved in the biosynthesis of triterpenoid saponins in liquorice (*Glycyrrhiza glabra*). *Phytochemistry* 2014; 103: 32-37.
- 158) Baytop T. Türkiye’de Bitkilerle Tedavi, Geçmişte ve Bugün, 2. ed, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 1999; 296-297.
- 159) Asımgil A. Şifalı Bitkiler. İstanbul, Timaş Yayınları. 1997; 207-209.

- 160) Wang ZY, Agarwal R, Zhou ZC, Bickers DR, Mukhtar H. Inhibition of mutagenicity in *Salmonella typhimurium* and skin tumor initiating and tumor promoting activities in SENCAR mice by glycyrrhetic acid: comparison of 18 alpha- and 18 beta-stereoisomers. *Carcinogenesis* 1991; 12 (2): 187-92.
- 161) Matsumoto Y, Matsuura T, Aoyagi H, Matsuda M, Hmwe SS, Date T et al. Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro. *PLoS One* 2013; 8 (7): e68992.
- 162) Huang W, Chen X, Li Q, Li P, Zhao G, Xu M et al. Inhibition of intercellular adhesion in herpes simplex virus infection by glycyrrhizin. *Cell Biochem Biophys* 2012; 62 (1): 137-140.
- 163) Zhang H, Song Y, Zhang Z. Glycyrrhizin administration ameliorates coxsackievirus B3 induced myocarditis in mice. *Am J Med Sci* 2012; 344 (3): 206-210.
- 164) Michaelis M, Geiler J, Naczek P, Sithisarn P, Ogbomo H, Altenbrand B et al. Glycyrrhizin inhibits highly pathogenic H5N1 influenza A virus-induced pro-inflammatory cytokine and chemokine expression in human macrophages. *Med Microbiol Immunol* 2010; 199 (4): 291-297.
- 165) Wang J, Chen X, Wang W, Zhang Y, Yang Z, Jin Y et al. Glycyrrhizic acid as the antiviral component of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. against coxsackievirus A16 and enterovirus 71 of hand foot and mouth disease. *J Ethnopharmacol* 2013; 147 (1): 114-121.
- 166) Laconi S, Madeddu MA, Pompei R. Autophagy activation and antiviral activity by a licorice triterpene. *Phytother Res* 2014; 28 (12): 1890-1892.
- 167) Wang L, Yang R, Yuan B, Liu Y, Liu C. The antiviral and antimicrobial activities of licorice, a widely-used Chinese herb. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2015; 5 (4): 310-315.
- 168) Huang RY, Chu YL, Jiang ZB, Chen XM, Zhang X, Zeng X. Glycyrrhizin suppresses lung adenocarcinoma cell growth through inhibition of thromboxane synthase. *Cell Physiol Biochem* 2014; 33 (2): 375-88.
- 169) Liang B, Guo XL, Jin J, Ma YC, Feng ZQ. Glycyrrhizic acid inhibits apoptosis and fibrosis in carbon-tetrachloride-induced rat liver injury. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (17): 5271-5280.

- 170) Xu C, Liang C, Sun W, Chen J, Chen X. Glycyrrhizic acid ameliorates myocardial ischemic injury by the regulation of inflammation and oxidative state. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 1311-1319.
- 171) Dehpour AR, Zolfaghari ME, Samadian T, Vahedi Y. The protective effect of liquorice components and their derivatives against gastric ulcer induced by aspirin in rats. *J Pharm Pharmacol*. 1994; 46: 148-149.
- 172) Zhang J, Wu Y, Weng Z, Zhou T, Feng T, Lin Y. Glycyrrhizin protects brain against ischemia–reperfusion injury in mice through HMGB1-TLR4-IL-17A signaling pathway. *Brain Research* 2014; 1582: 176-186.
- 173) Akman T, Guven M, Aras AB, Ozkan A, Sen HM, Okuyucu A et al. The Neuroprotective Effect of Glycyrrhizic Acid on an Experimental Model of Focal Cerebral Ischemia in Rats. *Inflammation* 2015; 38 (4): 1581–1588.
- 174) Wang XR, Hao HG, Chu L. Glycyrrhizin inhibits LPS-induced inflammatory mediator production in endometrial epithelial cells. *Microbial Pathogenesis* 2017; 109: 110-113.
- 175) Teelucksingh S, Mackie AD, Burt D, McIntyre MA, Brett L, Edwards CR. Potentiation of hydrocortisone activity in skin by glycyrrhetic acid. *Lancet* 1990; 335 (8697): 1060-1063.
- 176) Kroes BH, Beukelman CJ, Van Den Berg AJ, Wolbink GJ, van Dijk H, Labadie RP. Inhibition of human complement by beta-glycyrrhetic acid. *Immunology* 1997; 90: 115-120.
- 177) Kase Y, Saitoh K, Ishige A, Komatsu Y. Mechanisms by which Hange-Shashin to reduce prostaglandin E2 levels. *Biol Pharm Bull* 1998; 21: 1277-1281.
- 178) Nielsen SP. The biological role of strontium. *Bone* 2004; 35 (3): 583-588.
- 179) Walser M. Renal Excretion of Alkaline Earths *Calcium Physiology. An Advanced Treatise* 1969; 235-320.
- 180) Özgür S, Sümner H, Kocoglu G. Rickets and soil strontium. *Archives of Disease in Childhood* 1996; 75: 524-526.
- 181) Kaufman JM, Audran M, Bianchi G, Braga V, Diaz-Curiel M, Francis RM, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of male osteoporosis. *Ann Rheum Dis EULAR* 2011; 11-4358.

- 182) Wang Y, Qin J, Wu S, Yan L. Study on the relation of Se, Mn, Fe, Sr, Pb, Zn, Cu, and Catoliver cancer mortality from analysis of scalp hair. *Science of the Total Environment* 1990; 91: 191-198.
- 183) Dawson EB, Frey MJ, Moore TD, McGanity WJ. Relationship of metal metabolism to vascular disease mortality rates in Texas. *American Journal of Clinical Nutrition* 1978; 31: 1188-1197.
- 184) Vrbic V, Stupar J. Dental caries and the concentration of aluminium and strontium in enamel. *Caries Res.* 1980; 14 (3): 141-147.
- 185) Curzon MEJ. An epidemiologic study of strontium on human dental caries. *Biological Trace Element Research* 1981; 3: 309–316.
- 186) Armbrrecht HJ, Boltz MA, Christakos S, Bruns ME. Capacity of 1,25-dihydroxyvitamin D to stimulate expression of calbindin D changes with age in the rat. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1998; 352 (2): 159–164.
- 187) Apostolidis N, Paradellis T, Karydas A, Manouras A, Katirtzoglou N, Mayopoulou-Symvoulidou D. Calcium and strontium metabolic studies in patients on CAPD. *Peritoneal Dialysis International*, 1998; 18 (4): 410–414.
- 188) Nestle FO, Di Meglio P, Qin, JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9 (10): 679–691.
- 189) Gudjonsson JE, Johnston A, Dyson M, Valdimarsson H, Elder JT. Mouse models of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2007; 127 (6): 1292-1308.
- 190) Boyman O, Hefti HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Suter M, Nestle FO. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alpha. *J Exp Med* 2004; 199 (5): 731-736.
- 191) Flutter B, Nestle FO. TLRs to cytokines: mechanistic insights from the imiquimod mouse model of psoriasis. *Eur J Immunol* 2013; 43 (12): 3138-3146.
- 192) Chollet JL, Jozwiakowski MJ, Phares KR, Reiter MJ, Roddy PJ, Schultz HJ et al. Development of a topically active imiquimod formulation. *Pharm Dev Technol* 1999; 4 (1): 35-43.
- 193) Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL et al. Self-administered topical %5 imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human Papilloma Virus. Arch Dermatol* 1998; 134 (1): 25–30.

- 194) Van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, Kant M, Boon L, Laman JD et al., Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol* 2009; 182 (9): 5836–5845.
- 195) Walter A, Schäfer M, Cecconi V, Matter C, Urosevic-Maiwald M, Belloni B et al. Aldara activates TLR7-independent immune defence. *Nat Commun* 2013; 4: 1560.
- 196) Wohn C, Ober-Blöbaum JL, Haak S, Pantelyushin S, Cheong C, Zahner SP et al. Langerin<sup>neg</sup> conventional dendritic cells produce IL-23 to drive psoriatic plaque formation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110 (26) 10723–10728.
- 197) Suzuki H, Wang B, Shivji GM, Toto P, Amerio P, Tomai MA et al. Imiquimod, a topical immune response modifier, induces migration of Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 2000; 114 (1): 135-141.
- 198) Van Belle AB, de Heusch M, Lemaire MM, Hendrickx E, Warnier G, Dunussi-Joannopoulos K et al. IL-22 is required for imiquimod-induced psoriasiform skin inflammation in mice. *J Immunol* 2012; 188: 462-469.
- 199) Heib V, Becker M, Warger T, Rechtsteiner G, Tertilt C, Klein M et al. Mast cells are crucial for early inflammation, migration of Langerhans cells, and CTL responses following topical application of TLR7 ligand in mice. *Blood* 200; 110 (3): 946-953.
- 200) Tortola L, Rosenwald E, Abel B, Blumberg H, Schäfer M, Coyle AJ et al. Psoriasiform dermatitis is driven by IL-36-mediated DC-keratinocyte crosstalk. *J Clin Invest* 2012; 122 (11): 3965-3976.
- 201) Cho KA, Suh JW, Lee KH, Kang JL, Woo SY. IL-17 and IL-22 enhance skin inflammation by stimulating the secretion of IL-1 beta by keratinocytes via the ROS-NLRP3-caspase-1 pathway. *Int Immunol* 2012; 24 (3): 147-158.
- 202) Yost J, Gudjonsson JE. The role of TNF inhibitors in psoriasis therapy: new implications for associated comorbidities. *F1000 Med Rep* 2009; 1: 30.
- 203) Bonifati C, Carducci M, Mussi A, D'auria L, Ameglio F. IL-1 alpha, IL-1 beta and psoriasis: conflicting results in the literature. Opposite behaviour of the two cytokines in lesional or non-lesional extracts of whole skin. *J Biol Regul Homeost Agents* 1997; 11 (4): 133-136.



- 204) Hanley TL, Yiu ZZ. Role of IL-17 in plaque psoriasis: therapeutic potential of ixekizumab. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 315-323.
- 205) Li YJ, Wang L, Zhang B, Gao F, Yang CM. Glycyrrhizin, an HMGB1 inhibitor, exhibits neuroprotective effects in rats after lithium-pilocarpine-induced status epilepticus. *Journal of Pharmacy And Pharmacology* 2018;12.
- 206) Xiang K, Cheng L, Luo Z, Ren J, Tian F, Tang L. Glycyrrhizin Suppresses the Expressions of HMGB1 and Relieves the Severity of Traumatic Pancreatitis in Rats. *PLoS One*. 2014; 9 (12): e115982
- 207) Honda H, Nagai Y, Matsunaga T, Saitoh S, Akashi-Takamura S, Hayashi H et al. Glycyrrhizin and isoliquiritigenin suppress the LPS sensor Toll-like receptor 4/MD-2 complex signaling in a different manner. *Journal of Leukocyte Biology* 2012; 91 (6): 967-976.
- 208) Fujisawa Y, Sakamoto M, Matsushita M, Fujita T, Nishioka K. Glycyrrhizin inhibits the lytic pathway of complement--possible mechanism of its anti-inflammatory effect on liver cells in viral hepatitis. *Microbiol Immunol* 2000; 44 (9): 799-804.
- 209) Draper N, Stewart PM. 11 Beta-Hydroxysteroid dehydrogenase and the pre-receptor regulation of corticosteroid hormone action. *J Endocrinol* 2005; 186 (2): 251-71.
- 210) Izquierdo JH, Bonilla-Abadia F, Canas CA, Tobon GJ. Calcium, channels, intracellular signaling and autoimmunity. *Reumatol Clin* 2014; 10: 43-47.
- 211) Korgali E, Dundar G, Coskun KA, Akyol M, Tutar Y, Ayan S et al. Effect of strontium chloride on experimental bladder inflammation in rat. *International Scholarly Research Notices* 2014; 2014: 369292.
- 212) Buache E, Velard F, Bauden E, Guillaume C, Jallot E, Nedelec JM et al. Effect of strontiumsubstituted biphasic calcium phosphate on inflammatory mediators production by humanmonocytes. *Acta Biomaterialia* 2012; 8 (8): 3113-3119.
- 213) Celerier P, Richard A, Rougier A, Litoux P, Dreno B. Modulatory effects of selenium and strontium salts on keratinocyte-derived inflammatory cytokines. *Eur J Dermatol*. 2002; 12 (4): 6-8.
- 214) Canellada A, Cano E, Sanchez-Ruiloba L, Zafra F, Redondo JM. Calcium-dependent expression of TNF- $\alpha$  in neural cells is mediated by the

calcineurin/NFAT pathway. *Molecular and Cellular Neuroscience* 2006; 31 (4): 692-701.

215) Nachshen DA, Blaustein MP. Influx of calcium, strontium, and barium in presynaptic nerve endings. *Journal of General Physiology* 1982;79(6): 1065-1087.

216) Berksoy Hayta S, Durmuş K, Altuntaş EE, Yildiz E, Hisarciklio M, Akyol M. The reduction in inflammation and impairment in wound healing by using strontium chloride hexahydrate. *Cutan Ocul Toxicol.* 2018; 37 (1): 24-28.







