



**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**PSORİASİSLİ HASTALAR İLE SAĞLIKLI BİREYLERDE
MALASSEZIA TÜRLERİNİN DERİ KOLONİZASYON
SIKLIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI VE
HASTALIĞIN ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ebru ÇELİK
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Asena Çiğdem DOĞRAMACI**

HATAY - 2012

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**PSORİASİSLİ HASTALAR İLE SAĞLIKLI BİREYLERDE
MALASSEZIA TÜRLERİNİN DERİ KOLONİZASYON
SIKLIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI VE
HASTALIĞIN ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ebru ÇELİK
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Asena Çiğdem DOĞRAMACI**

**Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Uzmanlık Grubu tarafından 04M0103/2009 sayılı
proje numarası ile desteklenmiştir.**

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TEZ ADI: PSORİASİSLİ HASTALAR İLE SAĞLIKLI
BİREYLERDE MALASSEZIA TÜRLERİNİN DERİ
KOLONİZASYON SIKLIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI VE
HASTALIĞIN ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

TEZİ HAZIRLAYANIN ADI: Dr. Ebru ÇELİK

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr.....
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
.....Dr.....
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
.....Dr.....
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.(İsim ve imza).....
2.(İsim ve imza).....
3.(İsim ve imza).....
4.(İsim ve imza).....
5.(İsim ve imza).....

I. İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK SAYFASI	
ONAY SAYFASI	
I. İÇİNDEKİLER.....	İ
II.TABLO LİSTESİ.....	V
III.ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
IV.RESİM LİSTESİ.....	VII
V. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	VIII
VI.İTHAF.....	X
VII.TEŞEKKÜR.....	XI
VIII. ÖZET- ANAHTAR SÖZCÜKLER.....	XII
IX. ABSTRACT- KEYWORDS.....	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Psoriasis.....	2
2.1.1 Tarihçe.....	2
2.1.2.Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji	4
2.1.3.1. Genetik faktörler.....	4
2.1.3.2. Tetikleyici faktörler.....	9
2.1.3.2.1. Eksternal tetikleyici faktörler.....	9
2.1.3.2.1.1. Fiziksel ve kimyasal travma.....	9
2.1.3.2.2. Sistemik tetikleyici faktörler.....	10
2.1.3.2.2.1. İnfeksiyonlar (Malassezia,streptokokal enfeksiyon, HIV,HPV).10	

2.1.3.2.2.2. Stres.....	12
2.1.3.2.2.3. İlaçlar.....	12
2.1.3.2.2.4. Endokrin faktörler	12
2.1.3.2.2.5. Alkol.....	13
2.1.3.2.2.6. Sigara	13
2.1.3.2.2.7. Diyet.....	14
2.1.3.2.2.8. Obezite.....	15
2.1.4. Patogenez.....	16
2.1.4.1.Psoriasise Yol Açan Kutanöz Doğal İmmünite Elemanları.....	19
2.1.4.1.1. Doğal İmmünitenin Hücresel Elemanları.....	21
2.1.4.1.2. Doğal İmmünitenin Humoral Elemanları.....	26
2.1.5. Klinik bulgular.....	30
2.1.5.1. Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Tip Psoriasis).....	30
2.1.5.2. Guttat (Erüptif) Psoriasis.....	30
2.1.5.3. Küçük Plak Psoriasis.....	30
2.1.5.4. İnvers Psoriasis.....	31
2.1.5.5. Eritrodermik Psoriasis.....	31
2.1.5.6. Püstüler Psoriasis.....	31
2.1.5.7. Sebopsoriasis.....	33
2.1.5.8. Napkin Psoriasis.....	33
2.1.5.9. Lineer Psoriasis.....	34
2.1.5.10. Psoriatik Artrit.....	34
2.1.5.11. Psoriasisteki Tırnak Değişiklikleri.....	34
2.1.6. Histopatoloji.....	35
2.1.7. Tanı.....	37
2.1.8. Ayırıcı tanı.....	38

2.1.9. Tedavi	38
2.1.9.1. Topikal Tedavi.....	40
2.1.9.2. Fototerapi.....	42
2.1.9.3. Sistemik Tedavi.....	44
2.1.10. Psoriasise Eşlik Eden Komorbiditeler	48
2.1.11. Prognoz	48
2.2. Malassezia	50
2.2.1. Taksonomi ve Tarihçe.....	50
2.2.2. Mikoloji.....	52
2.2.3. İmmünoloji.....	53
2.2.4. Malassezia’ların Vücuttaki Dağılımı ve Yaş ile İlişkisi.....	56
2.2.5. Malassezia ile İlişkili Hastalıklar.....	58
2.2.5.1. Pityriasis Versikolor (Tinea Versikolor).....	58
2.2.5.2. Malassezia (Pityrosporum) Folliküliti.....	60
2.2.5.3. Seboreik Dermatit.....	60
2.2.5.4. Atopik Dermatit.....	61
2.2.5.5. Psoriasis ve Malassezia Arasındaki İlişki.....	62
3. GEREÇ VE YÖNTEM	65
3.1. Klinik değerlendirme	66
3.2. Mikolojik değerlendirme	66
3.2.1. Örnek alımı.....	66
3.2.2. Kültür.....	67
3.2.2.1. Kullanılan besiyeri.....	67
3.2.3. PCR.....	70
3.3. İstatistik	73
4. BULGULAR	74

5. TARTIŞMA.....	93
6. SONUÇLAR.....	101
7. KAYNAKLAR.....	104
8. EKLER.....	117
9. ÖZGEÇMİŞ.....	118

II. TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no</u>		<u>Sayfa no</u>
Tablo 1	Psoriasis ile ilişkili genetik.....	9
Tablo 2	Psoriasisın immunolojik mekanizmalar içerdiğini düşündüren gözlemler.....	17
Tablo 3	Deri immün sistemi, doğal immüntenin hücresel ve moleküler elemanları.....	20
Tablo 4	Psoriatik plakta bulunan sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri.....	28
Tablo 5	Malassezia türleri ve ilk kez tespit edildikleri yıl.....	52
Tablo 6	Hastaların ve kontrol grubunun demografik verileri....	76
Tablo 7	Psoriasisli hastalar ile kontrol grubunun PCR sonuç sıklığının, vücut lokalizasyonuna göre karşılaştırılması.	78
Tablo 8	Hastalardan alınan cilt örneklerinde saptanan Malassezia türlerinin PCR ve kültür sonuçlarının dağılımı.....	80
Tablo 9	Sağlıklı bireylerden alınan cilt örneklerinde saptanan Malassezia türlerinin PCR ve kültür sonuçlarının dağılımı.....	81
Tablo 10	Psoriasisli hastalarda PCR ile tespit edilen Malassezia türlerinin dağılımı	90
Tablo 11	Kontrol grubunda PCR ile tespit edilen Malassezia türlerinin dağılımı	91
Tablo 12	PCR ile tespit edilen Malassezia türlerinin örneklerin alındığı bölgelere göre dağılımı.....	92

III. ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil no</u>		<u>Sayfa no</u>
Şekil 1	HLA-Cw6'nın psoriasis patogenezindeki rolü.....	18
Şekil 2	Psoriasis'te CD4 T hücresi subtiplerinin rolü.....	23
Şekil 3	Psoriatik lezyonlardaki sitokin etkileşimi.....	29
Şekil 4	Psoriatik lezyonların gelişimi.....	37
Şekil 5	Hasta ve kontrol grubundan alınan örneklerin PCR ve kültür sonuçlarının karşılaştırılması.....	75
Şekil 6	Hasta ve kontrol grubunun PCR sonuçlarının örneklerin alındığı yerlere göre değerlendirilmesi.....	79
Şekil 7	PCR pozitif saptanan hasta ve kontrol grubunun örneklerin alındığı yerlere göre değerlendirilmesi.....	79
Şekil 8	Hastaların lezyonsuz saçlı derisi ile kontrol grubunun saçlı derisinin Malassezia türleri bakımından karşılaştırılması.....	83
Şekil 9	Hastaların lezyonsuz gövdesi ile kontrol grubunun gövdesinin Malassezia türleri bakımından karşılaştırılması...	84
Şekil 10	Hastaların lezyonsuz kolu ile kontrol grubunun kolunun Malassezia türleri bakımından karşılaştırılması.....	84
Şekil 11	Hastaların lezyonsuz bacak ile kontrol grubunun bacak derisinin Malassezia türleri bakımından karşılaştırılması	85
Şekil 12	Hastaların lezyonlu saçlı derisi ile kontrol grubunun saçlı derisinin Malassezia türleri bakımından karşılaştırılması.....	87
Şekil 13	Hastaların lezyonlu gövdesi ile kontrol grubunun gövdesinin Malassezia türleri bakımından karşılaştırılması	87
Şekil 14	Hastaların lezyonlu kolu ile kontrol grubunun kolunun Malassezia türleri bakımından karşılaştırılması	88
Şekil 15	Hastaların lezyonlu bacak ile kontrol grubunun bacak derisinin Malassezia türleri bakımından karşılaştırılması.....	88

IV. RESİM LİSTESİ:

<u>Resim no</u>		<u>Sayfa no</u>
Resim 1	Psoriasisli hastanın lezyonundan bistüri yardımıyla kazıntı örneği alım işlemi.....	67
Resim 2(A-E)	Modifiye Dixon agar besiyerinde üreyen Malassezia kolonilerinin görünümü.....	69

V. KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AMP	: Anti Mikrobiyal Peptit
APC	: Antigen-Presenting Cell
ASH	: Antijen Sunan Hücre
CCHCR	: Coiled-Coil alpha-Helical Rod protein
CCL	: Secondary lymphoid tissue chemokine
CCR	: Chemokine receptor
CDSN	: Korneodesmosin
CLA	: Cutaneous lymphocyte antigen
CTLA	: Cytotoxic T-lymphocyte associated protein
CXCR	: Chemokine-related receptor
DC	: Dendritic cell
DLQI	: Dermatology life quality index
G-CSF	: Granulocyte colony-stimulating factor
GM-CSF	: Granulocyte monocyte colony-stimulating factor
HBD	: Human β -defensin
HCR	: α -Helix coiled-coil-rod homolog
HIV	: Human immun deficiency virus
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HPV	: Human papilloma virüs
HSP	: Heat Shock Protein
IFN	: Interferon
IgA	: İmmün globulin A
IGF	: Insulin-like growth factor
IgG	: İmmün globulin G
IL	: Interleukin
IP	: Interferon-inducible protein
KC	: Keratinocyte
KGF	: Keratinocyte growth factor;
KIR	: Killer immunoglobulin-like receptors
KOH	: Potasyum hidroksit
LFA	: Lymphocyte function-associated antigen
LH	: Langerhans hücresi
LN ortamı	: Leeming-Notman ortamı
M. Furfur	: Malassezia Furfur
M. Globosa	: Malassezia Globosa
M. Obtusa	: Malassezia Obtusa
M. Restricta	: Malassezia Restricta
M. Slooffiae	: Malassezia Slooffiae

M. Sympodialis	: Malassezia Sympodialis
Malassezia spp.	: Malassezia Speciens
MDC	: Macrophage-derived chemokine
MHC	: Major histocompatibility complex
MIG	: Monokine induced by interferon g
MIP	: Macrophage inflammatory protein
mTOR	: Mammalian target of rapamycin
Mtx	: Methotreksat
NAPSI	: Nail Psoriasis Severity Index
NAT9	: N-asetiltransferaz 9
NF-κB	: Nuclear Factor kappa B
NGF	: Nerve growth factor
NK	: Natural killer
NKT	: Natural killer T
NOD2	: Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2
P. orbiculare	: Pityrosporum orbiculare
P. ovale	: Pityrosporum ovale
PBS	: Phosphate buffer saline
PCR	: Polymerase chain reaction
PCR-RFLP	: Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism
PLEVA	: Pityriasis likenoides et varioliformis acuta
PSORAS	: Psoriasis arthritis susceptibility locus
PSORS	: Psoriasis susceptibility locus
PUVA	: Psoralen ve UVA
PV	: Psoriasis Vulgaris
RANTES	: Regulated on activation, T-cell expressed and secreted
RAPTOR	: Regulatory associated protein of mTOR
rn RNA	: Messenger RNA
RUNX1	: Runt-related transcription factor.
SCID	: Severe combined immunodeficient.
SLC9A3R1	: Solute-carrier family 9, isoform 3, regulator 1
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TAE	: Tris, Asetat, EDTA
TARC	: Thymus and activation-regulated chemokine
Tc1	: T cytotoxic 1
TCR	: T-cell receptor
TGF-α	: Transforming growth factor-α.
Th	: T-helper
TLR	: Toll-like receptor
TNF	: Tumor necrosis factor
Treg	: Regülatuvar T hücre
VEGF	: Vascular endothelial growth factor.
VYA	: Vücut yüzey alanı

VI. İTHAF

CANIM ÇOCUKLARIM VE SEVGİLİ AİLEME...

VII. TEŞEKKÜR

Dermatoloji uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, geniş bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her türlü konuda yardımlarını esirgemeyen, yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Asena Çiğdem DOĞRAMACI'ya, Sayın Doç. Dr. Didem Didar BALCI'ya, Sayın Doç. Dr. Gamze SERARSLAN'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Emine Nur RİFAİOĞLU'na, Sayın Yrd. Doç. Dr. Bilge Bülbül ŞEN'e ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Özlem EKİZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince her konuda desteğini, teorik ve pratikte değerli bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Asena Çiğdem DOĞRAMACI'ya ve tezimin oluşturulması ve hazırlanması aşamalarında özverili katkılarıyla beni yönlendiren, her konuda desteğini gördüğüm Sayın Doç. Dr. Didem Didar BALCI'ya ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Tezimle ilgili örneklerin mikolojik olarak değerlendirilmesinde katkıda bulunan Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Nizami DURAN'a, tezimle ilgili verilerin istatistiksel değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı değerli hocam Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Ali BALCI'ya içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyonlarımda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Prof. Dr. Hasan KAYA başta olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarına, Plastik Cerrahi Anabilim Dalı hocamız Sayın Prof. Dr. Oğuz YENİDÜNYA'ya, Sayın Prof. Dr. Mehmet YALDIZ hocamız başta olmak üzere tüm Patoloji Anabilim Dalı hocalarına ve Sayın Doç. Dr. Yusuf ÖNLEN hocamıza ve tüm Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarına teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Dermatoloji Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına ve ayrıca sosyal hayatta da desteklerini esirgemeyen bölüm Hemşiremiz Nazmiye ÇINAR'a,

Sınırsız sevgi ve desteklerini her an yanımda hissettiğim sevgili eşim Yrd. Doç. Dr. Murat ÇELİK'e, çocuklarıma ve aileme, teşekkürlerimi bir borç bilirim.

*Dr. Ebru ÇELİK
HATAY- 2012*

VIII. ÖZET

PSORİASİSLİ HASTALAR İLE SAĞLIKLI BİREYLERDE MALASSEZIA TÜRLERİNİN DERİ KOLONİZASYON SIKLIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI VE HASTALIĞIN ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Psoriasis vulgarisin (PV) etiyojisinde rolü olduğu bildirilen Malassezia türlerinin deri kolonizasyon sıklığını psoriasisli hastalar ile sağlıklı bireylerde karşılaştırılması ve hastalığın şiddeti ile arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 34 (18 erkek, 16 kadın) PV’li hasta ile 30 (14 erkek, 16 kadın) sağlıklı gönüllü alındı. Tüm katılımcıların demografik verileri ve hastaların hastalık süreleri, aldıkları tedaviler, Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) kaydedildi. PV’li hastaların lezyonlu/lezyonsuz derisi ile kontrol grubunun derisinden 4 farklı bölgeden (saçlı deri, gövde, kol, bacak) deri kazıntı örnekleri alınarak modifiye-Dixon agara ekim yapıldı. Malassezia tür tanımlamasında konvansiyonel kültür metodları ve PCR-RFLP kullanıldı.

Bulgular: PV’li hastaların PCR’larında lezyonlu deride %59.6, lezyonsuz deride %50.7, kontrollerin %34.2’sinde Malassezia saptandı. Lezyonlu ve lezyonsuz deri açısından fark yoktu ($p>0.05$), ancak lezyonlu deri ile kontrol grubu ($p<0.001$) ve lezyonsuz deri ile kontrol grubu ($p=0.008$) örnekleri arasında anlamlı fark saptandı. Kültürlerinde de benzer sonuçlar görüldü. PCR’larda kol ($p=0.005$) ve bacakta ($p=0.001$) lezyonlu deri ve kontrol grubu arasında fark varken, lezyonsuz deri ve kontrol grubu arasında ise sadece bacakta fark bulundu ($p=0.001$). Lezyonlu/lezyonsuz ve kontrol grubu deri örnekleri karşılaştırıldığında; kontrol grubunda *M. Restricta*, *M. Sympodialis*, *M. Slooffiae* anlamlı olarak fazlaydı. Saçlı deri ve bacakta lezyonlu deride kontrole göre *M. furfur* daha sık üredi. Türlerle özgü kolonizasyonun, yaş, cinsiyet, hastalık süresi, PAŞİ skoru ve tedavi ile ilişkili olmadığı belirlendi.

Sonuçlar: PV’li hastalarda saptanan Malassezia türleri ile PAŞİ skoru arasında bir ilişki tespit edilememekle birlikte, hastaların lezyonlu derilerinde *M. Furfur*’un anlamlı yüksek bulunması, Malasseziaların PV’deki inflamatuvar cevabı ve hiperproliferasyonu ilerleterek etiopatogenezde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Psoriasis vulgaris, Malassezia, PCR-RFLP.

IX. ABSTRACT

INVESTIGATION OF SKIN COLONIZATION FREQUENCY OF MALASSEZIA SPECIES AND ITS RELATIONSHIP WITH SEVERITY OF DISEASE IN PSORIATIC PATIENTS AND HEALTHY INDIVIDUALS

Objective: The frequency of skin colonization in Malassezia species, reported to be involved in etiology of Psoriasis vulgaris (PV), and relationship with severity of the disease in patients with psoriasis and healthy individuals were aimed to evaluate.

Materials and Methods: 34 PV patients (18 males, 16 females) and 30 healthy volunteers (14 males, 16 females) were included in the study. All demographic data, illness duration, treatments, Psoriasis Area Severity Index (PASI) scores were recorded. Modified-Dixon agar was used for cultivation of skin scrapings samples of four different sites (scalp, trunk, arms, legs) which were obtained from lesion/non-lesion skins of PV patients and skins of control group. Conventional culture methods and PCR-RFLP were used in definition of Malassezia.

Results: Malassezia was observed in 59.6% of lesional skin of PV patients, in 50.7% non-lesional skin of those, and 34.2% of controls. There were no differences between lesional and non-lesional skin samples ($p > 0.05$). However, there was a significant difference, when compared lesional skin ($p < 0.001$) and non-lesional skin samples ($p = 0.008$) with samples of control group. Similar results were observed in cultures. There was significant difference between lesional skin and control skin in PCR of arm ($p = 0.005$) and leg ($p = 0.001$), as well as there was only difference in leg between lesional skin and control group ($p = 0.001$). *M. Restricta*, *M. Sympodialis* and *M. Slooffiae* were significantly greater in control group, as lesional/non-lesional skin samples were compared with the control group. *M. furfur* was more frequently isolated from lesional skin of scalp and legs compared to control. Species-specific colonization, age, gender, disease duration, PASI score were not found as associated with treatment.

Conclusions: No relationship was determined between Malassezia species and PASI scores in PV patients. But, it was thought that Malassezia might have a role in ethiopathogenesis by improving inflammatory response and progressing hyperproliferation, because *M. furfur* was observed in greater number in lesional skins of patients.

Keywords: Psoriasis vulgaris, Malassezia, PCR-RFLP.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis Vulgaris (PV), toplumda sık görülen, etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen, kronik ve tekrarlayıcı bir deri hastalığıdır. Keskin sınırlı, hiperemik plak ve papüller üzerinde yerleşmiş parlak, sedefi renkli skuamından dolayı halk arasında "Sedef Hastalığı" adıyla da bilinir (1-3).

Etiyolojisi üzerinde birçok çalışma yapılmış olsa da halen nedeni bilinmeyen hastalıklar arasında yer almaktadır. Bununla birlikte genetik yatkınlık ve bazı tetikleyici faktörlerle ortaya çıkan immünolojik değişiklikler üzerinde durulmaktadır. Tetikleyici faktörler arasında bakteriyel, viral infeksiyonların önemli yeri olduğu, ayrıca aşırı alkol alımı, stres, Malassezia ve Candida gibi bazı deri mikroflora elemanlarının da psoriasis'i alevlendirebileceği (4-7) ve bu etkenlere karşı geliştiği öne sürülen hücrel immün cevabın patogenezden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (8).

Bu çalışmada PV nedeni olarak düşünülen Malassezia türlerinin deri kolonizasyon sıklığını psoriasisli hastalar ile sağlıklı bireyler arasında karşılaştırmak ve psoriasisli hastalarda Malassezia türleri ile Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı. PV'li hastaların saçlı deri, gövde, kol ve bacak olmak üzere dört anatomik bölgenin sağlam deri ve lezyonlu derisinden, kontrol olgularında ise aynı dört bölgenin sağlam derisinden alınan deri kazıntı örneklerinin modifiye Dixon agarına ekilerek Malassezia mayasının üreyip üremediği ve üreme olursa hangi türünün ürettiğinin saptanması ve PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) ile de tür tayini yapılması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSORİASİS

2.1.1. Tarihçe

Psoriasis Vulgaris hastalığı tarihte ilk olarak Hippocrates (MÖ 460-377) tarafından kuru, pullu erüpsiyonlar olarak "Lopoi" adı altında hastalık grubu olarak sınıflandırılmıştır. Bu hastalık grubu tahminen Psoriasis ve Lepra hastalığını içermektedir. Galen (MÖ 129-201) ilk olarak bu pullu ve kaşıntılı durumu tarif için Yunanca "Psora" terimini kullanmıştır (1,3). Daha sonra Celcus (MÖ 25- MS 45), psoriasis'in kliniğini ve skuamaların kazınması sonucu ortaya çıkan kanamayı tanımlamak için kullanılan Auspitz fenomenini tanımlamıştır. Ancak uzun yıllar Psoriasis ile Lepra arasındaki karışıklık aydınlatılamamıştır. Bunun sonucu olarak tarihte bu kişiler halktan izole edilmiş ve yakılarak ölüm cezasına çarptırılmışlardır. Ondokuzuncu yüzyıla kadar bu karışıklık sürmüştür. 1809 yılında Robert William (1757-1812) psoriasis'in lepra'dan ayrı bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. Bundan 30 yıl sonra Ferdinand von Hebra (1816-1880) "Psoriasis" sözcüğünü kullanmıştır (1,2). 1879 yılında Heinrich Koebner (1834-1904) psoriasis hastalarının lezyonsuz derisinde, bu alana deri travması sonrasında gelişen psoriatik plak oluşumunu tarif etmiştir (1).

2.1.2. Epidemiyoloji

Psoriasis toplumda sık görülen bir deri hastalığıdır. Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların %6-8'ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır (2). Yapılan prevalans çalışmalarının çoğunda psoriasis'in prevalansının dünya popülasyonunun %2'si kadar olduğu söylenmektedir (1,3). Neimann ve arkadaşlarının (9) yaptığı araştırmada, dünya ülkelerinde yapılmış olan psoriasis prevalans çalışmasında popülasyonun %0,6-4,8'inin hastalıktan etkilendiği gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde prevalansın %2,2 ila %2,6 arasında olduğu ve yılda yaklaşık 150,000 yeni tanı alan hasta olduğu bildirilmiştir (10). Yine Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan popülasyon temelli bir insidans çalışmasında, kabaca yıllık insidans oranı genel popülasyonda 100,000'de 57,6 iken bu oran erkekler için 100,000'de 54,4 iken kadınlar için 60,2 olarak tespit edilmiştir. 60-69 yaş grubu bireylerde insidans oranının en yüksek olduğu görülmüştür (112,6/100,000) (11).

Psoriasis sıklığı çevresel ve coğrafik faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Genel olarak soğuk kuzey ülkelerinde, güney ve tropikal ülkelere göre daha sıktır (12,13). Beyaz ırk diğer ırklara göre daha sık etkilenmektedir. Eskimolar, zenciler, Kızılderililer ve sarı ırkta daha seyrek görülmektedir (14). Gelfand ve arkadaşları (15), psoriasis'in görülme sıklığının Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Amerikalı beyaz popülasyonda %2,5 olduğunu, Afrikan Amerikanlarda ise bu oranın %1,3 olarak daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Bell ve arkadaşlarının (11) yaptığı çalışmada olguların %68'ine kış mevsiminde, %32'sine yaz mevsiminde tanı konulduğu bildirilmiştir.

Psoriasis her iki cinsi eşit oranda etkilemektedir (1,10). Ancak kadınlarda hastalığın başlama yaşı genelde daha erkendir. Her yaşta görülebilmekle birlikte, hastalığın başlangıç yaşının 20-30 yaşlarında ve 50-60 yaşlarında iki pik yaptığı bildirilmiştir (1).

2.1.3. Etiyoloji

Psoriasis'in etiopatogenezi konusunda bugüne kadar birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen hastalığın nedeni halen tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın oluşumunda kalıtsal olarak poligenik predispozisyonun rol oynadığı ve yaşamın herhangi bir aşamasında tetikleyici faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (1,2,10,16).

Hastalığın gelişiminden sorumlu tutulan faktörler şunlardır:

1- Genetik faktörler

2- Tetikleyici faktörler:

a) Eksternal tetikleyici faktörler:

- Fiziksel ve kimyasal travma

b) Sistemik tetikleyici faktörler:

- İnfeksiyonlar
- Stres
- İlaçlar
- Endokrin faktörler
- Alkol
- Sigara
- Diyet
- Obezite

2.1.3.1. Genetik faktörler

Bazı ailelerde psoriasis'in ortaya çıkma sıklığında artış olduğu uzun süredir bilinmektedir. Yapılan büyük popülasyon temelli epidemiyolojik çalışmalarla ve ikiz çalışmalarıyla hastalığın genetik kökenli olduğuna dair güçlü kanıtlar elde edilmiştir. Faroe Adaları, İsveç ve Almanya'da yapılmış olan üç büyük popülasyon temelli çalışmada, genel popülasyon ile kıyaslandığında, psoriasis insidansının akrabalarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (17).

1963 yılında Lomholt tarafından Faroe Adaları'nda yaşayan 20,000 psoriasisli hasta üzerinde yapılan çalışmada, psoriasis olgularının %91'inin birinci ve ikinci derece akrabalarında psoriasis öyküsü olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada psoriasisli olguların ebeveynlerinde %23, kardeşlerinde %23 ve çocuklarında %25 oranında psoriasis gelişme olasılığı saptanmıştır (10,18).

Çocuklarda psoriasis gelişme riskini saptamak için Almanya'da yapılan geniş çaplı bir araştırmada, her iki ebeveynin psoriasisden etkilenmiş olması halinde çocuklarında psoriasis gelişme riskinin %41 olduğu sadece bir ebeveynin etkilenmiş olması halinde ise bu oranın %14 olduğu belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada, bir kardeşin hastalıktan etkilenmesi durumunda hastalık gelişme riskinin %6 olduğu tespit edilmiştir (1,12,21).

1974 yılında yapılan bir çalışmada psoriasis sıklığının monozigot ikizlerde %73, dizigot ikizlerde %20 olduğu saptanmıştır. Bu olgularda psoriasis'in, klinik gidiş, dağılım ve başlangıç yaşı bakımından benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir. Danimarka'daki ikiz kayıtlarına dayanarak monozigot ikizlerde her iki kardeşte psoriasis gelişme olasılığının %63 oranında olduğu bildirilmiştir (18). Avustralya'da yapılan bir çalışmada psoriasis gelişmesi açısından monozigot ikizlerde %35, dizigot ikizlerde ise %12 oranında risk artışı olduğu bildirilmiştir (12). Monozigot ikizlerde psoriasis gelişme riskinin dizigotlardan 3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, psoriasis oluşma durumu monozigot ikizlerde hiçbir zaman %100 olmayıp, %35 kadar düşük oranlarda da olabilir. Bu bilgiler hastalık üzerinde çevresel faktörlerin önemli rolü olabileceğini göstermektedir (17).

Hastalığa yatkınlık oluşturan genlerin kromozom 1q, 2p, 4q, 8q, 16q, 17q, 20p ve özellikle de 6p üzerinde lokalize olduğu sanılmaktadır (20-22).

Gen düzeyinde yapılan çalışmalarda birçok kromozom üzerinde psoriasis yatkınlık oluşturan gen lokusları tespit edilmiştir. Tablo 1'de psoriasis bakımından şüphelenilen gen lokusları ve ilişkili genetik özellikler özetlenmiştir.

Farklı çalışmalarda tanımlanan en tutarlı bulunan psoriasis yatkınlık lokusu PSORS1 (Psoriasis Susceptibility1)'dir. Kromozom 6p21,3'ün klas-I majör

histokompatibilite kompleks (MHC) bölgesindeki 300-kb DNA segmenti üzerindeki PSORS1 lokusu psoriasis riskini en sık belirleyen faktör olarak görülmektedir (10,23). Bu lokus korneodesmosin (CDSN), coiled-coil alpha-helical rod protein 1 (önceden HCR olarak bilinen, CCHCR1) ve HLA C genlerini kapsamaktadır (3,23,24). Bu üç gen yaygın olarak araştırılmış olup psoriasis ile ilişkili olduğu bağımsız çalışmalarda bildirilmiştir (23).

PSORS1 lokusundaki CDSN geni korneodesmosini kodlamaktadır. Bu protein granüler ve boynuzsu tabakadaki keratinositlerin hücreler arası uyumunu sağlar ve deskuamasyon sürecine katılır. Psoriatik epidermiste korneodesmosin seviyesi yükselme eğiliminde olup anormal şekilde bozulur (23).

PSORS1 lokusundaki bir diğer gen olan CCHCR1 geni, coiled-coil alpha-helical rod protein1'i kodlar. Bu protein psoriatik lezyonlardaki keratinositler tarafından aşırı üretilir. CCHCR1 proteini keratinosit çoğalması veya farklılaşmasından sorumlu tutulmaktadır (23).

PSORS1'de yer alan HLA-C geni, psoriasis hastalığı için bugüne kadar tespit edilen en güçlü aday genidir. HLA-Cw6 antijeni ile psoriasis arasındaki ilişki ilk olarak 1980 yılında rapor edilmiştir (25). HLA-Cw6 (HLA-Cw*0602) allelinin hakim risk alleli olduğu gösterilmiştir. Cw6 heterozigotlar ile yapılan karşılaştırmada, HLA-Cw*0602 alleli homozigot olan psoriasis hastalarında psoriasis gelişme riskinin 2.5 kat arttığı tespit edilmiş ve HLA-Cw* 0602 pozitifliğinin erken başlangıçlı psoriasisle ilişkili olduğu bildirilmiştir (26). Bunun yanısıra bu allel'in yaygın ve rekürren psoriasis ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). HLA-Cw* 0602 pozitif kadınlarda gebelik sırasında parsiyel veya total remisyon daha sık iken, HLA-Cw6 negatif kadınlarda gebelik sırasında değişiklik göstermeyen ya da seyri kötüleşen psoriasis gelişmesi daha olasıdır. Keza Köbner fenomeni de HLA-Cw6 pozitif hastalarda daha siktir (27,28).

HLA-Cw*0602, üç HLA-B aleli olan B57, B37 ve B13 ile güçlü haplotip ilişkisi içinde olup, bu haplotipler de psoriasis gelişme riskinde artışla ilişkilidir (27). HLA-Cw*0602, CD8+ T hücrelere peptit epitoplari sunarak immün reaksiyonlara katılan encode protein olduğu için çekici bir aday genidir. HLACw6' nın diğer farklı

bir lokusta öldürücü Ig-benzeri reseptör (KIR) gibi genlerle dengesiz bağlantısı veya genleri bloke etmesi de etiyolojide suçlanmaktadır. KIR, lezyonel deriden NK (Natural killer) tip T hücreleri ve NK hücrelerinden eksprese edildiği için psoriasisde önemlidir (29).

Psoriasisli hastalarda belli HLA (Human Leukocyte Antigen) tipleri ile hastalığın başlangıç yaşı ve klinik özellikler arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Henseler ve Christophers tarafından 1985 yılında yapılan bir çalışmada, başlangıç yaşı ve HLA tipine göre psoriasisin iki alt tipi tanımlanmıştır. Tip-1 psoriasis, 40 yaşından önce başlayan, güçlü genetik temeli ve ailesel kalıtımı bulunan, yüksek oranda HLA ile ilişkili olan daha şiddetli seyreden bir hastalık grubudur. Bu grupta HLA-CW6, HLA-DR7, HLA-B13, HLA-B57 genel popülasyona göre daha sıktır. Tip-2 psoriasis 40 yaşından sonra başlayan, aile öyküsü bulunmayan, HLA ile ilişkisi zayıf olan gruptur. En sık HLA-CW2 ile birlikteliği olduğu gösterilmiştir (1,17,20).

Psoriasis ile HLA arasındaki en yüksek birlikteliğin %70 oranıyla HLA-CW6 ile olduğu saptanmıştır (3). En sık eksprese edilen haplotipler HLA-A2, HLA-B13, HLA-CW6, HLA-DR7, HLA-DQA1*0201 ile HLA-A1, HLA-B17, HLA-CW6, HLA-DR7, HLA-DQA1*0201' dir. HLA-CW6, HLA-DR7 ile HLA-DQA1-0201'in psoriasisde yatkınlıkta esas belirleyiciler oldukları bildirilmiştir (20). Psoriasis ile HLA antijenleri arasındaki ilişki %100 olmadığından, bu faktörlerin hastalığın başlangıcı için gerekli olduğunu ancak yeterli olmadığını akla getirmiş ve HLA ile ilişkili olmayan bir veya daha fazla genin psoriasisde yatkınlıkta belirleyici olduğu tartışmasını doğurmuştur (20).

PSORS2 lokusu 17q25 kromozomu üzerinde yer almaktadır. Bu lokus üzerinde iki bölge yaklaşık 6Mb'lik bir bölge tarafından ayrılmıştır. İlk bölgedeki genler SLC9A3R1 (solute-carrier family 9, isoform 3, regulator 1) ve fonksiyonu tam olarak bilinmeyen NAT9 (N-asetiltransferaz 9)'dur. İkinci bölgedeki gen ise RAPTOR (regulatory associated protein of mTOR [mammalian target of rapamycin]) genidir (3,23,30,31).

SLC9A3R1, plazma membran proteinlerini hücre iskeletine bağlayan yapı proteini olup sinyal iletimi ile ilişkilidir. SLC9A3R1 T hücresinde immünolojik

sinaps formasyonunda rol alabilir ve T hücrelerini aktive edebilir. SLC9A3R1'in bozukluğu anormal T hücre aktivasyonuna yol açabilir (23,30,31).

SLC9A3R1 ve NAT9 genlerinin 3' ucundaki 1,2 kb'lık bölgede yerleşmiş olan RUNX1'in kaybı psoriasis eğilim yaratan bir varyant oluşturmaktadır. RUNX1 Hematopoietik orjinli hücrelerin gelişmesinde önemli rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. Bu varyant popülasyonda göreceli olarak siktir, ancak hastaların bir kısmında psoriasis gelişmektedir. Bu nedenle psoriasis gelişiminde ek duyarlılık faktörlerinin gerektiği söylenebilir. Ayrıca diğer genlerle ilişkili RUNX1 bölgelerindeki değişiklikler otoimmün hastalıklara eğilim yaratmaktadır (23,30,31).

RAPTOR, T hücrelerinin fonksiyonunun ve büyümesinin anahtar düzenleyicilerinden olan mTOR'a (rapamisininin hedefidir) bağlanır ve fonksiyonunu düzenler (23,30,31).

Psoriasis açısından diğer şüphelenilen lokuslar, psoriasis'in muhtemel genetik yapısı ve bu genlerin olası fonksiyonları tablo 1'de özetlenmiştir (32).

Ayrıca son zamanlarda, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) geninin kromozom 6p21 üzerinde lokalize olduğu ve psoriasisde başlıca şüphelenilen PSORS1 genine yakın bir gen olduğu tespit edilmiştir. Lezyonel psoriyatik deride VEGF ekspresyonu artarken, özellikle şiddetli psoriasisli hastalarda serumda da VEGF proteininin artmış olduğu bulunmuştur. VEGF serum seviyelerinin direkt olarak hastalık aktivitesiyle korele olduğu gösterilmiştir (3,33).

Başlangıçta psoriasisin, inkomplet penetranslı otozomal dominant kalıtmı, bifaktöriyel resesif geçişli ve X'e bağlı dominant kalıtmı olduğu ileri sürülmüşse de günümüzde bu kalıtımın HLA ile ilişkili olmayan genlerin de katılımı ile poligenik ve multifaktöriyel şekilde olduğu sonucuna varılmıştır (34).

Tablo 1. Psoriasis ile ilişkili genetik (32).

Şüphelenilen Lokus	Kromozom	Aday gen/markeri	Olası gen fonksiyonu
PSORS1	6p21.3	HLA-Cw*0602	MHC 1-bağımlı antijen sunumu
PSORS2	17q25	SLC9A3R1/NAT9	Hematopoietik ve polarize epitel hücrelerinin disregülasyonu
PSORS3	4q32-35	D4S1535	IRF2 (interferon regulatory factor 2) (transkripsiyon faktör)
PSORS4	1cen-q21	EDC (Epidermal differentiation cluster)	Bariyer fonksiyon, immün hücrelerin indüksiyonu, kemotaksis
PSORS5	3q21	SLC12A8	Potasyum/ klorid transporter
PSORS6	19p13-q13	D19S425	Bilinmiyor
PSORS7	1p35-34		Bilinmiyor
PSORS8	16q12-13		Bilinmiyor
PSORS9	4q31-34	D4S1597	Bilinmiyor
PSORAS1	16q12	NOD2 protein	(?) Monositlerdeki bakteriyel ürünler için intrasellüler reseptör

2.1.3.2. Tetikleyici Faktörler

Direkt deri ile ilişkili olan eksternal tetikleyici faktörler ve sistemik tetikleyici faktörler ile genetik olarak yatkın bireylerde psoriasis meydana gelebilir.

2.1.3.2.1. Eksternal Tetikleyici Faktörler

2.1.3.2.1.1. Fiziksel ve kimyasal travma

Travma lezyonsuz deride psoriasis tetiklediği iyi bilinen bir faktördür. Fiziksel ve kimyasal deri travmaları gibi çevresel faktörler, genetik yönden predispoze bireylerde, psoriasis gelişimini tetikleyerek başlangıç epizodu

oluşturabilir. Örneğin, sıyrıлма, yapışkan bandı soyma, kaşıma, traşlama, kazıma, kesi, yırtılma, donma, basınç, radyasyon, yanık, ve cerrahi gibi travmalar fiziksel travma iken, irritant maddeler ile kimyasal yanık ve deri testleri gibi travmalar kimyasal travmalardır. Bu tetikleyici unsurlar psoriasisı kötüleştirebilir veya daha şiddetli bir relapsa neden olabilir (32,35). Köbner Fenomeni, 1872 yılında Köbner tarafından bildirilmiş olup, psoriasisli hastaların lezyonsuz derisinde, travmatik deri hasarı ile psoriatik lezyonun meydana gelmesidir. Psoriasisli hastalarda yüzeysel dermis hasarlanmasını takiben lezyonların iyileşmesine "Ters Köbner Reaksiyonu" adı verilmiştir. Pozitif Köbner reaksiyonu psoriasisli hastaların yaklaşık %25'inde gözlenirken, ters Köbner reaksiyonu ise hastaların %67'sinde izlenir. Aynı hastada Köbner ve ters Köbner fenomenlerinin pozitif olamayacağı gösterilmiştir (35). Köbner negatif hasta kısa sürede ya da daha sonra Köbner pozitif hale gelebilir. Travmaya maruziyet ile deri lezyonunun görünür hale gelmesi arasında geçen süre sıklıkla 2-6 hafta kadardır. Köbner fenomeni deride lokal olarak tetiklenebilen sistemik bir hastalık olduğunu akla getirir (1).

2.1.3.2.2. Sistemik Tetikleyici Faktörler

2.1.3.2.2.1. İnfeksiyonlar (Malassezia, Streptokokal İnfeksiyon, HIV, HPV)

Malassezia ve Candida gibi bazı deri mikroflora elemanlarının psoriasisı ağırlaştırabileceği (4-7) ve bu etkenlere karşı geliştiği öne sürülen hücrel immün yanıtın patogenezden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (8). Malassezia mayaları ile temas sonrası insan ve hayvanlarda psoriasis benzeri lezyonlar geliştiği bildirilmektedir (36,37). Patch test yöntemiyle ısı ile öldürülmüş Malassezialara maruz bırakılan psoriasisli hastalarda lezyonsuz deri bölgelerinde klinik ve histolojik olarak psoriasisle uyumlu lezyonlar geliştiği rapor edilmiştir (36).

Aynı şekilde, öldürülmüş Malassezia Ovalis süspansiyonlarının topikal olarak uygulanması sonrasında tavşan derisinde psoriasis benzeri lezyonlar oluştuğu bildirilmiştir (37). Ayrıca, Malassezia'dan elde edilen çözünür komponentlerin, psoriatik hastaların polimorfonükleer lökositleri için kemoatraktan özellikte olması

nedeniyle, psoriasisin köbnerizasyonunda Malassezia'ların rol oynadığı gösterilmiştir (38,39).

İnfeksiyonlar, özellikle de bakteriyel infeksiyonlar, psoriasis'i başlatabilir ya da ağırlaştırabilir. İnfeksiyon provakasyonu, psoriasis hastalarının yaklaşık %45'inde gözlenmektedir. Başta farenjit olmak üzere, en çok Streptokokal infeksiyonlar suçlanmaktadır (1). Guttat psoriasis'in streptokokal boğaz infeksiyonları ile ilişkisi olduğu iyi bilinmektedir. Yapılan bir klinik çalışma ile Streptokokal boğaz infeksiyonlarının kronik plak psoriasisinin de alevlenmesine neden olduğunu göstermiştir. Bu infeksiyonların erken tedavisinin psoriasisli hastalarda yararlı olacağı bildirilmiştir (40).

Kronik psoriasis hastalarının kanlarında Streptokok M proteinleri ve cilt keratinlerine, T hücrelerinin yaygın peptid dizileri yanıtı tespit edilmiştir. Palatin tonsillerin, derideki keratin determinantlarını tanıyan efektör T hücreleri ürettiği belirlendiğinden, tonsillektominin kronik psoriasis üzerinde olumlu etkisi olabileceği gösterilmiştir (41).

HLA-C ve Streptokokların etkileşimini araştıran bir çalışmanın bulguları, HLA-Cw* 0602 negatif olan hastalara göre, HLA-Cw* 0602 pozitif psoriasis hastalarında, Streptokokların hastalık fenotipinden bağımsız olarak inflamatuvar sürecin başlangıcı ya da alevlenmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (42).

HIV infeksiyonunun psoriasisini şiddetlendirdiği bildirilmiştir. HIV(+) hastalarda psoriasis sıklığının artmadığı, ancak bu popülasyonda hastalığın daha ağır seyrettiği tespit edilmiştir (1,9,43).

Psoriatik deri örneklerinde %89-90 oranlarında HPV (Human Papilloma Virüs) DNA'ları bulunmuştur. Bu virüs ailesi non-litik siklusla keratinositlere girip E6 ve E7 gibi proteinlerle keratinosit proliferasyonunu indükleyebilir (29).

2.1.3.2.2.2. Stres

Psoriasis'in seyri ve/veya alevlenmesinde rol oynayan çok sayıda faktör bulunmaktadır. Stres, psoriasis'in klinik seyrini veya alevlenmesini etkileyen tetikleyici bir faktördür. Psoriasisli hastalarda stres reaksiyonuna olası immünolojik etkileri ile hipotalamus-hipofiz-adrenal ilişkisi aracılık eder. Stres yanıtı nöroendokrin hormonlar ve otonomik nörotransmitterlerin düzeylerinde artışa yol açar. Psikolojik stres veya stresörlere anormal yanıtın, psoriasis gibi deri hastalıklarının gelişimini etkilediği tespit edilmiştir. Bu durumun, aynı zamanda hastanın yaşam kalitesi üzerine de olumsuz etkileri olduğu saptanmıştır. Tedavi rejimleri, psikososyal stresi azaltma gibi biofeedback stratejilerin yanı sıra, meditasyon, yoga ve kendi kendine yardım yaklaşımlarını içermektedir (44).

2.1.3.2.2.3. İlaçlar

Birçok ilaç psoriasis gelişiminde suçlanmaktadır. Özellikle lityum, interferon (IFN), β -blokerler, antimalaryaller, tetrasiklin bunlar arasındadır. Kortikosteroidlerin hızlı bir şekilde azaltılarak kesilmesi plak psoriasisini alevlendirebileceği gibi püstüler psoriasis de neden olabilir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların psoriasisini kötüleştirdiğine yönelik bazı çalışmalar bulunsa da, genellikle bu grup ilaçların minimal etkisi mevcuttur (1,45). Olgu sunumları ile bildirilmiş olan ve daha az sıklıkla rastlanan sorumlu birçok ilaç bulunmaktadır. Psoriasisini şiddetlendirdiği bildirilen ilaçlardan bazıları; digoxin, potasyum iodid, prokain, amiodaron, salisilat, klonidin, penisilin, bupropion, terbinafin ve sülfonamidlerdir (9).

2.1.3.2.2.4. Endokrin faktörler

Psoriasisin ortaya çıkış insidansı puberte ve menapoz dönemlerinde pik yapmaktadır (35). Gebelik durumu hastalık aktivitesini değiştirebilir. Örneğin bir seride hastaların %50'sinin düzeldiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, gebe kadınlarda impetigo herpetiformis olarak anılan püstüler psoriasis de gelişebilir. Bu durum bazen hipokalsemi ile ilişkili olabilir. Ayrıca hipokalseminin jeneralize püstüler

psoriasis için tetikleyici bir faktör olduğu rapor edilmiştir. Aktif vitamin D analogları psoriasisini iyileştirmesine rağmen, psoriasis oluşumunda anormal vitamin D3 düzeyi gösterilememiştir (1).

2.1.3.2.2.5. Alkol

Pek çok dış faktörde olduğu gibi aşırı alkol alımı da psoriasis ile ilişkilendirilmiştir. Ancak altta yatan mekanizma halen bilinmemektedir. Alkol alımı tedaviye uyumu kötüleştirir, anti-psoriatic tedavilerin etkinliğini azaltır ve toksisitesini artırır. Aşırı alkol alımı bağışıklık sisteminin baskılanmasına ve infeksiyon riskinin artmasına neden olur. Alkol çeşitli hücre tiplerinde proinflamatuvar sitokin üretimini uyarabilir ve mitojenle türetilmiş lenfosit proliferasyonunu ve lenfosit aktivasyonunu arttırabilir. Alkol, alkol metabolitleri ve aseton, keratinosit proliferasyonunu indükler ve alfa5-integrin, siklin D1 ve keratinosit büyüme faktor reseptörü gibi keratinosit proliferasyonu için karakteristik genlerin mRNA düzeyini artırır (46). Ayrıca fazla alkol kullanımı kronik karaciğer hastalığı riskini artırır. Alkolle ilişkili olan ve olmayan karaciğer hastalıklarının psoriasisli hastalarda yaygın olduğu tespit edilmiştir. Psoriasis patogenezinde anahtar sitokin olan Tümör Nekroz Faktör (TNF)- α 'nın alkolik hepatitte önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (47).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, kadınlarda alkol tüketimi ile psoriasis arasındaki ilişkiyi araştıran prospektif bir çalışmada, bira içen kadınlarda psoriasis gelişme riskinde artış olduğu, diğer alkollü içeceklerin alımında ise riskin artmadığı tespit edilmiştir (40).

2.1.3.2.2.6. Sigara

Sigara ile indüklenen psoriasis'in olası mekanizmasının önemi bilinmemekle birlikte, sigaranın psoriasis gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir. Sigara kaynaklı psoriasis gelişimi patogenezinden oksidan maddelerin sorumlu olduğu

düşünülmüştür. Antioksidan mekanizmaların yetersiz kapasitesi ile birlikte reaktif oksijen radikallerinin üretiminin artması sonucu, sigaranın yol açtığı oksidatif hasarın psoriasis patogenezinde rolü olabileceği gösterilmiştir (49).

Son zamanlarda Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan geniş çaplı bir çalışmada, sigara içme süresinin artışı ya da yıl boyunca içilen paket sayısının artışı ile psoriasis hastalığının gelişim riskinde artış arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Yılda 65 paket veya üzerinde sigara içen bireyler ile 30 yıl ya da daha uzun süreyle sigara içen bireylerde psoriasis hastalığı gelişim riskinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (50).

2.1.3.2.2.7. Diyet

Psoriasis etiyolojisi ve patogenezinde diyetin de rol oynadığı öne sürülmektedir. Bazı çalışmalarda, açlık dönemlerinde, düşük enerjili diyetlerle ve vejetaryen diyetlerle psoriasis belirtilerinde düzelme olduğu ve omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengin balık yağıyla beslenmenin de faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir. Tüm bu diyetler çoklu doymamış yağ asidi metabolizmasını değiştirebilir, eikosanoid profili etkiler ve böylece inflamatuvar süreci baskılar. Uskumru, sardalya, somon, ringa gibi yağlı balıkların omega-3 yağ asitlerinden zengin olduğu ve psoriasis tedavisinde kullanışlı olabileceği belirtilmiştir (51).

Psoriasis hastalarının bir kısmında gluten duyarlılığında artış olduğu belirlenmiştir. IgA ve /veya IgG antigliadin antikor pozitifliği bulunan hastalara ait semptomlarının glutensiz diyet ile düzeldiği gösterilmiştir. Vitamin D'nin aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D₃, deride keratinositlerdeki vitamin D reseptörü yoluyla, anti-proliferatif ve immüno-regülatör etkiler gösterir ve böylece psoriasis'in topikal tedavisinde başarıyla kullanılır. Bunun yanı sıra, yeterli antioksidan kapasitenin bulunuşu (vitamin C, vitamin E, selenyum, beta karoten) oksidatif stres imbalansını önleyerek psoriasisde antioksidan savunmaya yardımcı olabilir (51).

Yani besin takviyesi psoriasisli hastalarda uygulanabilir bir tedavi alternatifi sağlayabilir. Randomize kontrollü çalışmalarda, topikal vitamin A ve vitamin D türevlerinin, intravenöz omega-3 yağ asitlerinin, oral inositol ve çeşitli kombine tedavilerin etkinliği gösterilmiştir. Ultraviyole-B fototerapi ve balık yağı, retinoidler ve tiazolidindionlar, siklosporin ve düşük kalorili diyet şeklindeki çift terapilerin psoriasis tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Psoriasis hastalığının tedavisinde, alkolün potansiyel olumsuz etkileri olduğu, bunun aksine vitamin B-12, selenyum, glutensiz diyetin ve retinoik asit metabolizmasını bloke eden ajanların ise potansiyel olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (52).

2.1.3.2.2.8. Obezite

Obez bireylerde ciddi psoriasis (vücut yüzey alanının %20'sinden fazlasının tutulumu olarak tariflenir) gelişiminin daha muhtemel olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte obezite psoriasisin başlamasında belirleyici bir rolü olmadığı düşünülmektedir (10).

2.1.4. Patogenez

Psoriasis patogenezinin anlaşılmasında son 25 yılda belirgin ilerleme kaydedilmiştir. Psoriasis'in baskın olarak epidermal hiperproliferasyon, epidermal turnover zamanının azalması (hızlanmış hücre kinetiği), anormal terminal farklılaşma ve epidermis bariyer fonksiyonunda bozulma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (53). Başlangıçta, Psoriasis'in primer olarak derinin keratinizasyon bozukluğu olduğu düşünülüyordu. 1980'li yıllarda bu epidermal anormalliklerin T hücreleri tarafından yönlendirildiği ileri sürüldü. Daha sonra da psoriasis'in IFN- γ 'nın önemli rol oynadığı tip-1 T hücre aracılı hastalık olduğu kabul edildi. Bununla birlikte son zamanlarda TNF- α inhibisyon tedavi modalitesinin çarpıcı sonuçlarının elde edilmesi ile T hücre hipotezi daha da desteklenmiş oldu (32).

Günümüzde psoriasis'in immün-aracılı, organ spesifik (deri ve/veya eklem) inflamatuvar bir hastalık olduğu ve intralezyonel T lenfositlerin bazal kök keratinositlerini tetikleyip proliferasyona ve hastalık sürecine yol açtığı fikri hakimdir. Şu anki mevcut bilgiler ışığında, psoriasis çeşitli çevresel uyaranlarla (enfeksiyon, medikasyon, antijenik uyarı, fiziksel ve/veya emosyonel stres) tetiklenen, inflamasyon disregülasyonunun eşlik ettiği genetik olarak programlanmış bir hastalık olarak düşünülebilir. Bundan dolayı, epidermal hiperproliferasyon ve terminal farklılaşma dokuda temel anormallik olmasına karşın, hem doğal immünite [sitokinler, kemokinler, Langerhans hücreleri gibi antijen sunan hücreler (APC), nötrofiller, NK-T (natural killer –T) hücreler] ve hem de adaptif immünite [matür, deride lokalize periferik CD4+ ve CD8+ T lenfositler] efektör mekanizmalarının kronik kutanöz patolojik süreçte rol aldığına yönelik artmış kanıtlar vardır (53).

Klinik gözlemler, iyi tasarlanmış klinik araştırmalar, bilimsel teknolojinin titiz kullanımı, immünterapilerin yan etkileri ve hayvan modeli çalışmaları şeklinde hastalığa yönelik kanıt bolluğu olması dikkat çekicidir. Bu tecrübeler psoriasis gelişiminde immün mekanizmaların temel rol oynadığı görüşünü oluşturmaktadır (tablo 2).

Tablo 2: Psoriasisin immünolojik mekanizmalar içerdiğini düşündüren gözlemler (53).

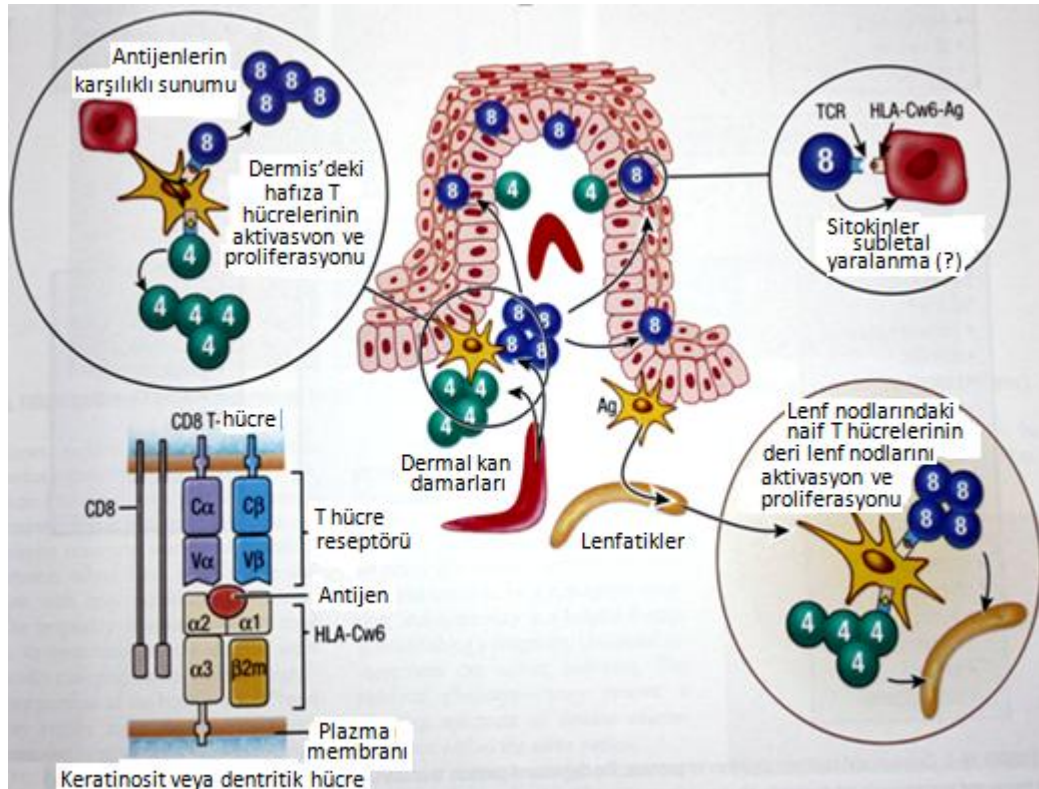
Gözlem	Ajanlar/sonuçlar
İmmünesupresif ilaçlarla psoriasis tedavisi	MTX, siklosporin, FK506, 6-tiyoguanin
Anti-inflamatuar sitokin tedavileri psoriasis tetikler	IL-2, IFN- α , GM-CSF, G-CSF
Bakteriyel süperantijenler psoriasis açığa çıkarır veya tetikler	Streptokokal antijenler ve süperantijenler
Psoriasis düzenleyen deri immün sisteminde lokal bozukluklar	UVB, PUVA, Dar band UVB
Psoriasisde sitokin ve T hücre hedefleyen tedavilerin etkinliği	Etanercept, İnfliximab, Adalimumab, Efaluzimab, Alefacept, CTLA-4, anti-CD4, IL-2 füzyon toksini
İmmün deviyasyon tedavilerinin psoriasis geriletmesi	IL-4, IL-10, IL-11
İlaç yan etkisi olarak psoriasisin aktivasyonu	β -blokerler, lityum, antimalaryal
Antiproliferatif, keratinosit diferansiyasyonu uyaran ve antiinflamatuarlar	Retinoidler
Diğer immün bağımlı inflammatuar hastalıklarla ilişkisi	Psoriatik artrit, Crohn hastalığı riskinde artış
Psoriatik deri lezyonlarında T hücre infiltrasyonu ve lezyon gerilemesinde azalma	Deri lezyonu eks- vivo çalışmaları
Psoriasis SCID farelere adaptif patojenik klonlar içeren insan derisi transferiyle uyarılabilir	Hayvan modelinde in vivo olarak psoriasisde suçlanan insan T hücreleri gösterilir

CTLA, Cytotoxic T-lymphocyte associated protein; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF, granulocyte monocyte colony-stimulating factor; IFN, interferon; IL, interleukin; PUVA, psoralen ve UVA; SCID, severe combined immunodeficient.

Psoriasis genetiğin ve immünolojinin entegre olduğu otoimmün bir hastalıktır. Psoriatik lezyonların epidermisindeki T hücrelerin en az %80'i CD8+ T hücrelerdir ve lezyonların gelişmesi ile epidermise invazyonları arasında korelasyon

vardır. HLA, CD8+ T hücrelerine antijen sunduğundan dolayı psoriasisdeki fonksiyonel tutulum için mükemmel bir adaydır (10).

Psoriatik lezyonlardaki T hücrelerinin insitu TCR (T hücre reseptörü) analizi çalışmaları, intraepidermal T hücrelerin tercihen V β 3 ve V β 13,1 genleri, dermal T hücrelerin ise tercihen V β 2 ve V β 6 genleri eksprese ettikleri gösterilmiştir. Bu durum bize bazı V β genleri ekspresyonunun T hücre klonalitesini gösterdiğini, psoriatik lezyonlardaki T hücre alt gruplarının psoriasis ile ilişkili spesifik süperantijen (örneğin streptokokal süperantijen) veya antijenler (örneğin stratum korneum otoantijen) tarafından tanınabileceğini gösterebilir (32).



Şekil 1: HLA-Cw6'nın psoriasis patogenezindeki rolü (10).

HLA-Cw6'nın psoriasis patogenezindeki rolü şekil 1'de gösterilmiştir. HLA-C'nin birleşim paketindeki antijen ile TCR birbiri ile etkileşir. TCR'nin antijen ile direkt etkileşen bölgesi kompleman tanımlayan bölge 3 (CDR3)'tür. CDR3 bölgesinin oligoklonalitesi psoriatik CD8+ T hücrelerinde gösterilmiştir. Bu durum psoriasis'in antijenik uyararla hareket eden bir süreç olduğunu kuvvetle desteklemektedir. HLA-Cw6 dentritik hücrelerin yüzeyinde karşılıklı peptid sunumu ile aktive olur. Bu durum antijen spesifik CD8+ T hücrelerinin klonal ekspansiyonu ve aktivasyonuna olanak sağlar. Bu süreç CD4+ T hücrelerine bağımlı olup muhtemelen hem dermiste hafıza T hücrelerinin aktivasyonu ve hem de lokal lenf nodlarında naif T hücrelerinin aktivasyonuna neden olur. Bunun ardından CD8+ T hücreleri epidermis içine göç edebilir ve burada benzer patojenik peptidleri sunan keratinositlerin yüzeyindeki HLA-Cw6 ile karşılaşır. Bu olay CD8+ T hücreleri ve keratinositlerin aktivasyonu aracılığıyla, psoriatik lezyonların gelişimine neden olan inflamatuvar mediatörlerin salınımına yol açar (10).

Psoriasis patogenezini anlamada önemli ilerlemeler kaydedildiyse de, psoriasis'in karıştığı hücre ve moleküllerin fonksiyonel yönleri ile ilgili pek çok önemli sorular halen cevapsız kalmaktadır (54).

2.1.4.1. Psoriasis Yol Açan Kutanöz Doğal İmmünite Elemanları

Psoriasis hastalarının derisinde doğal immünitinin majör hücresel elemanları; NK T hücreler, DC, nötrofilik granülositler ve keratinositlerdir. Derinin doğal immün sisteminin majör hücresel içeriği; proinflamatuvar sitokinler, defensin, ve katelisidinler gibi antimikrobiyal peptitler, TLR (Toll-like reseptörler) ve C-tip lektinler (mannoz bağlayıcı lektinler) gibi mikrobiyal ürün reseptörleri, kompleman ve kompleman regülatör proteinleridir. Deri immün sisteminin diğer hücresel ve hücre dışı elemanları, doğal immün yanıtta eşlik eden endotel hücreleri, adezyon molekülleri, çok sayıda sitokin ve kemokindir (Tablo 3) (32).

Psoriasisdeki T hücrelerinin immünofenotiplendirmesi temel olarak aktive bellek T hücrelerini göstermektedir: CD2+, CD3+, CD5+, CLA+, CD28, CD45RO +

ve büyük kısmı da aktivasyon markırları olan HLA-DR, CD25 (IL-2R) ve CD27 ekspresye ederler. Bunlar CD4 ve CD8 alt gruplarına ayrılır ve CD8+ hücreler başlıca epidermiste biçimlenir. Psoriatik lezyona infiltre olan T hücrelerinin sitokin sekresyon paterninin araştırılmasına yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Tip 1 T hücre sitokinlerinden IFN- γ 'nın fazla üretildiği görülmüş ve IL-4 gibi tip 2 T hücre sitokinleri ile karşılaştırıldığında çoğunun tip 1 olduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı Psoriasis'in tip 1 T hücre hastalığı olduğu düşünülmektedir (32).

Tablo 3: Deri immün sistemi, doğal immünitenin hücresel ve moleküler elemanları (32).

Doğal İmmünitenin Derideki İmmün Sistem Elemanları	Psoriasisdeki Durumu
<p>HÜCRESEL</p> <p>Keratinositler: epitelyal bariyer</p> <p>Fagositler: nötrofilik granülositler, monosit/makrofajlar</p> <p>Dentritik hücreler (DC)</p> <p>Natural killer hücreler (NK) ve NK T hücreleri</p>	<p>Hiperplastik</p> <p>Artmış ve aktive olmuş</p> <p>Artmış ve aktive olmuş (sağlam deride dahil)</p> <p>Artmış ve aktive olmuş</p>
<p>HUMORAL</p> <p>Toll-like reseptörler (TLR), ısı şok proteinleri (HSP)</p> <p>Antimikrobiyal peptidler: defensinler, katelisidinler</p> <p>Kompleman sistemi</p> <p>Doğal immünitenin sitokinleri: TNF- α, IFN- , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18</p> <p>Kemokinler: CXCL8 (IL-8)</p>	<p>Artmış</p> <p>Artmış</p> <p>Aktive</p> <p>Artmış</p> <p>Artmış</p>

2.1.4.1.1. Doğal İmmüitenin Hücresel Elemanları

Psoriasis lezyonlarında saptanan histolojik anormallikler arasında, belirgin epidermal hiperplazi, keratinosit diferansiyasyon değişiklikleri, doku inflamasyonu ile birlikte stratum korneumda nötrofillerin bulunması, lenfositlerle dendritik antijen sunan hücrelerin (ASH) deriye göçü ve endotelial hücre aktivasyonu yer almakta olup bu bulgular patogenezde suçlanan faktörleri belirlemektedir. Keratinositler, T hücreleri, dendritik hücreler, monosit ve makrofajlar, endotelial hücre, mast hücresi, nötrofiller, sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri, adezyon molekülleri, lipid mediatörler, nöropeptitler ve T hücre reseptörleri aracılığıyla karmaşık bir ilişki sergileyerek psoriatik süreçte rol almaktadır. Psoriatik süreçte başlatıcı rol oynayan hücrenin hangisi olduğu konusu halen tartışmalıdır (34).

T Hücreleri:

Psoriatik deri lezyonlarında T hücrelerinin aktivasyonunun ve epidermal tabakaya girişinin sürece eşlik ettiği gösterilmiştir. Bunun ardından fototerapi ile psoriatik lezyonlarının iyileşmesinde T hücrelerinin özellikle epidermis tabakasında baskılandığı izlenmiştir. Siklosporin A'nın psoriasis'de oldukça etkili olduğu ve bu etkinin keratinositlerden ziyade esas olarak T hücrelerinin blokajı yolu ile sağlandığı saptanmıştır. T hücrelerinin psoriasis'deki rolü 1996 yılında fonksiyonel olarak fare deneyleriyle gösterilmiştir. T hücrelerinin en karakterize olanları CD4+ ve CD8+ alt gruplarıdır. Baskın olarak hafıza fenotipi (CD45RO+) hücreler e-selektinin ligandı olan kutanöz lenfosit antijenini (CLA) eksprese ederler. Bu antijen selektif olarak deri kapillerlerinden eksprese olur ve böylece bu hücrelerin deriye girişini sağlar. CD8+ T hücreler esas olarak epidermiste lokalizedir oysaki CD4+ T hücreler ise üst dermis tabakasında lokalizedir (10).

Psoriatik lezyonların sitokin profili, CD4+ T hücrelerinin T helper1 (Th1) polarizasyonunun ve CD8+ T hücrelerinin T cytotoxic 1 (Tc1) polarizasyonunun göstergesi olan IFN- γ 'dan zengindir. Bununla birlikte, son zamanlarda IL-23 ile stimüle olan ve IL-17 üretimi ile karakterize CD4+ T hücrelerinin yeni bir alt grubu

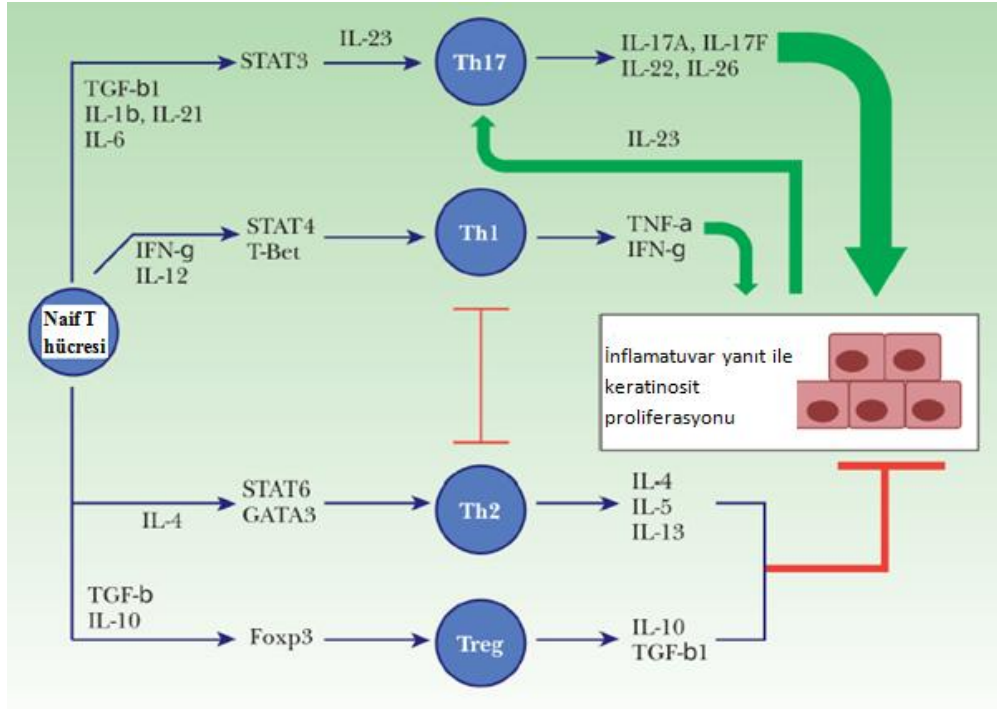
tanımlanmıştır. Bu alt grubun psoriasis'deki ve diğer otoinflamatuvar hastalıklardaki kronik inflamasyonun sürdürülmesinde önemli bir rolü olabileceğinden bahsedilmektedir (10).

Regülatuvar T hücreler:

Birkaç farklı regülatuvar T hücre (Treg) popülasyonu vardır. Ancak en iyi bilineni CD4+CD25+ alt grubudur. Psoriasis'de bu alt gruba dair yapılan çalışmada efektör T hücre proliferasyonunun yeterli düzeyde suprese edilemediği ve inhibitör fonksiyonun bozulduğu gösterilmiştir (10,55). Sugiyama ve arkadaşları tarafından, psoriasisli hastaların deri lezyonlarında ve periferik kanda T regülatör aktivite defektinin varlığı saptanmıştır. Psoriasisli hastaların dolaşımında T regülatuar hücre sayısının normal olmasına karşın, CD4+ T lenfosit proliferatif yanıtını baskılama defektinin olduğu gösterilmiştir. Başka bir ifadeyle, deri lezyonlarında T regülatör hücre sayısında artış mevcut iken, efektör T lenfosit proliferatif yanıtının baskılanmasında defekt söz konusudur (55).

Natural Killer ve Natural Killer T Hücreleri:

NK hücreleri IFN- γ 'nın majör üreticisi olup doğal ve kazanılmış immünite arasında köprü görevi görmektedirler. NK hücreleri psoriasisde mevcut olup ksenogreft model sisteminde psoriatik lezyonların oluşumunu tetikleyebilir. NK hücreleri, katil immünglobulin benzeri reseptörler (KIR) aracılığı ile kısmen regüle olur, bu da HLA-C ve diğer MHC klas 1 moleküllerini tanır. KIR'lar, kromozom 19q13.4 üzerinde lokalize olan 15 adet birbiri ile ilişkili gen ailesidir. Bunların bir kısmı stimulan olup, geri kalanı ise NK hücre aktivasyonunu inhibe eder. Yakın zamanda KIR genlerinin psoriasisle ve psoriatik artrit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10).



Şekil 2: Psoriasis'te CD4 T hücresi subtiplerinin rolü (54).

Th1 ve Th17'den üretilen proinflamatuvar sitokinlerin psoriasis'deki sitokin profili. Yeşil oklar uyarıcı eylemleri gösterir, kırmızı çizgiler inhibitor engelleme eylemlerini ifade etmektedir.

Psoriasisisteki CD4+ T hücresi subtiplerinden olan Th1 ve Th17'den üretilen proinflamatuvar sitokinler keratinosit hiperproliferasyonuna aracılık eder ve inflamasyon kısır döngüsünü tetikleyebilirler. Psoriatik keratinositler ve makrofaj, dentritik hücreler gibi sentinel hücrelerden salınan IL-23, Th17 fonksiyonunun devamlılığı için önemlidir. Th2 ve Treg hücreleri tarafından düşük düzeyde anti-inflamatuvar sitokinlerin salınması potansiyel olarak önlemdir ancak Th1/Th17 sitokinlerin etkilerini dengeleyemezler. Psoriasisisteki CD4+ T hücresi subtiplerinin rolü ve Th1 ve Th17'den üretilen proinflamatuvar sitokinlerin psoriasisisteki sitokin profili şekil 2'de gösterilmektedir (54).

Dendritik Hücreler (DC):

DC' ler profesyonel antijen-sunan hücreler olup dokudan antijeni alıp lenf nodlarına drene olur ve naif T hücrelerini aktive ederek spesifik T hücre yanıtı oluşmasını sağlar. İmmatür DC' ler antijeni yakaladığında matürasyon sürecine girer ve T hücrelerinin lenf nodlarındaki alanına geçip gerekli T hücre yanıtını uyarır. Son çalışmalarda DC' lerin sadece koruyucu immün reaktivite aktivasyonu için değil, aynı zamanda tolerans gelişimi için de önemli olduğu gösterilmiştir. DC' ler T hücre enerjisini uyarır veya regülatuar T hücre gelişimini sağlayarak periferal tolerans gelişimini sağlar. İmmün reaktivite ve tolerans arası denge bozulursa psoriasis gibi kronik inflamatuvar hastalıklar gelişebilir (32). Travma sonucu oluşan hasarın, epidermise, dendritik hücreler ile T hücrelerinin migrasyonuna yol açarak psoriatik lezyon gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir (31). Bu gibi hasarlar, keratinositler tarafından başta TNF- α olmak üzere çeşitli sitokinlerin salınımına ya da dendritik hücre migrasyonu ve matürasyonuna yol açar. Dendritik hücre gelişimi, aynı zamanda NK T hücrelerini de etkiler (10,31). Böylece, DC kaynaklı IL-12 ile NK T hücrelerinin glikolipid/CD1d komplekse zayıf olan yanıtını arttırıp, NK T hücrelerin IFN- γ ile seviyelerinin artmasına neden olur. Bu durum psoriatik lezyonların gelişimi ile muhtemelen ilişkilidir. Psoriatik lezyonlarda olgunlaşmış durumda çok sayıda dendritik hücre alt birimi tanımlanmıştır. Her bir alt birimin görevi netleşmemekle birlikte, psoriasis patogenezinde merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir (10).

Langerhans Hücreleri (LH):

Langerhans hücreleri olgunlaşmamış dendritik hücreler olarak da bilinir. Kontakt dermatitte iyi tanımlanmış antijen sunma görevi olan Langerhans hücrelerinin psoriasisdeki rolü tam olarak netleşmemesine rağmen, psoriasis lezyonlarında sayıca azaldıkları bilinmektedir. Bu hücreler lezyon oluşumu boyunca olgunlaşarak epidermisi terk ederler. İlginç olarak, psoriatik olmayan epidermiste inflamatuvar sitokinlere cevap olarak Langerhans hücrelerinin göçü belirgin olarak bozulmuştur (10).

Dermal Dentritik Hücreler:

Başka dokularda bulunan myeloid immatür dentritik hücelere benzeyen başka bir tip olgunlaşmamış dentritik hüceler olarak bilinir. Psoriasis lezyonlarında artmış sayıda ve olgunlukta bulunurlar (10,31).

Plazmasitoid Dentritik Hüceler:

Bu hüceler antijenleri T hücelesine sunan yetersiz hücelerdir. Ancak inflamasyonu düzenlerler ve aktive olduklarında büyük miktarlarda IFN- α üretimine neden olurlar. Normal deride bulunmazlar ve sadece tutulmuş deride aktive olurlar (10).

Keratinositler:

Keratinositler, proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri, eikosanoitler gibi diğer inflamatuvar mediatörler ve katelisinler, defensinler gibi doğal immünitenin mediatörleri ve S100 proteinlerinin majör üreticisidirler. Psoriatik keratinositler rejeneratif matürasyon olarak adlandırılan keratinosit farklılaşmasının alternatif yolunda yapılırlar. Rejeneratif matürasyon, psoriasisdeki immünolojik stimülasyon yanıtını aktive eder, ancak mekanizması halen bilinmemektedir (10).

Mast Hüceleri ve Makrofajlar:

Bu hüceler başlangıç aşamasında olan ve gelişmekte olan psoriasis lezyonlarında önemlidir. Makrofajların çoğu makrofaj kemokin 1 sunan çoğalan keratinositlerle komşu olarak bazal membranın altına yerleşmiştir. Yeni bulgular, makrofajların en azından TNF- α üretimi yoluyla psoriasis patogenezinde anahtar rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (10).

Nötrofiller:

Psoriasisde erken dönem çalışmalarda, histolojik olarak perivasküler nötrofil birikiminin olduğu Kogoj tarafından belirtilmiştir. Daha sonra bu nötrofil birikiminin mikroskopik olarak tespit edilen ve Munro abseleri olarak adlandırılan mikroapselere neden olduğu gösterilmiştir. Nötrofillerin varlığı psoriatik deri lezyonu oluşumu için önemli olup remisyonda agranülositoz olur. Nötrofiller insan lökosit elastazı etkisiyle keratinosit hiperproliferasyonuna katkıda bulunabilir (32).

2.1.4.1.2. Doğal İmmüitenin Humoral Elemanları

Toll-Like Reseptörler:

Toll-Like Reseptörler nonklonal patern tanıma reseptörleri olarak adlandırılır ve birçok patojenin moleküler paternde tanınmasını sağlar. TLR'ler mikrobiyal yapıların erken tanınmasında önemlidir. Transkripsiyon faktörü nükleer faktör NF- κ B yoluyla sinyal iletip değişik inflamatuvar genlerin promotor bölgelerini aktive eder. Son zamanlarda TLR1, TLR2 ve TLR5' in psoriasis keratinositlerinde ekspresyonu gösterilmiştir. TLR5 ekspresyonu lezyonel deride normal deriden az iken, TLR1 ve TLR2 ekspresyonunun lezyonel deride üst epidermiste fazla olduğu gösterilmiştir. Bu TLR'lerin lokalizasyonunun normal epidermise kıyasla psoriatik epidermiste farklı olduğu görülmüştür. Bir başka çalışmada ise TLR1 ekspresyonunun lezyonel derinin bazal keratinositlerinde normal deriye kıyasla daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir (32,53).

Isı Şok Proteinleri:

Psoriatik deride Isı şok proteinleri (Heat Shock Protein -HSP) 27, 60, 70 gibi HSP'lerin ve ligandları CD91'in ekspresyon artışı gösterilmiştir. Bu proteinler ve ligandları değişik yollardan immün yanıtı indükleyebilirler. NF- κ B'yi tetikleyerek, dentritik hücreleri uyarır ve dentritik hücrelerdeki IL-12 ekspresyonunu arttırırlar (32,53).

Antimikrobiyal Peptitler (AMP):

AMP'ler, dış dünya aracılığı ile dokularda hücre dizileri ile üretilen antimikrobiyal özelliğe sahip maddelerdir. Bunların bir kısmı, insan β -defensin-2 (HBD-2), katelisin (LL-37) ve HBD-3'ü içerip normal ve tutulmamış deriye kıyasla psoriatik lezyonel epidermiste yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar (32). AMP'ler basit antibiyotiklerden farklı olup, kemotaksis, anjiyogenez ve keratinosit proliferasyonunu tetikleyebilirler. Bu nedenle psoriasis patogenezinde önemli oldukları bildirilmiştir (21). Buna ilaveten DC ve T hücrelerinin kemotaktik aktivitesine sahip değişik defensinler tanımlanmıştır. Örneğin HBD-2, CCR6'ı bağlayabilir ve bu bağlanma immatür DC ve lenfositlerin kemotaksisine neden olur. Psoriasisde bazı antimikrobiyal peptitlerin artmış ekspresyonu doğal immün yanıtın regülasyonunu gösterir (32).

Kompleman Sistemi:

Psoriatik sürecin bir kısmında kompleman aktivasyonu olabilir. Psoriatik skuamda kompleman protein aktivasyon ürünleri özellikle C5ades arg olarak izole edilmiştir (53). C5b-9'un hücre proliferasyonuna yol açtığı ve psoriatik deride bol miktarda bulunduğu bilinmektedir (8).

Sitokinler, Kemokinler ve Büyüme Faktörleri:

Psoriatik plakta başlıca Th1 hücrelerinin ürettiği sitokinler (IFN- γ , IL-2 ve TNF- α), Th2 hücrelerin ürettiği sitokinler (IL-4, IL-5 ve IL-10)'den çok daha yüksek oranda bulunur (54). Dendritik hücreler de IL-18, IL-20, IL-23 ve TNF- α gibi sitokinlerle çevreye katkıda bulunurlar. IL-18 ve IL-23, IFN- γ üretimini stimüle ederler (10). TNF- α 'nın psoriasis'in patomekanizmasındaki tam rolü henüz tam net değildir, ancak anti-TNF- α tedavisi psoriasisde çok etkindir. Bulgular bu sitokin ile birlikte IFN- γ 'nın psoriasis patogenezinde baş rolde olduklarını göstermektedir (43). Ayrıca psoriatik plakta çok sayıda kemokin ve büyüme faktörü de bulunmaktadır.

Psoriatik plakta bulunan sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri tablo 4'te özetlenmiştir.

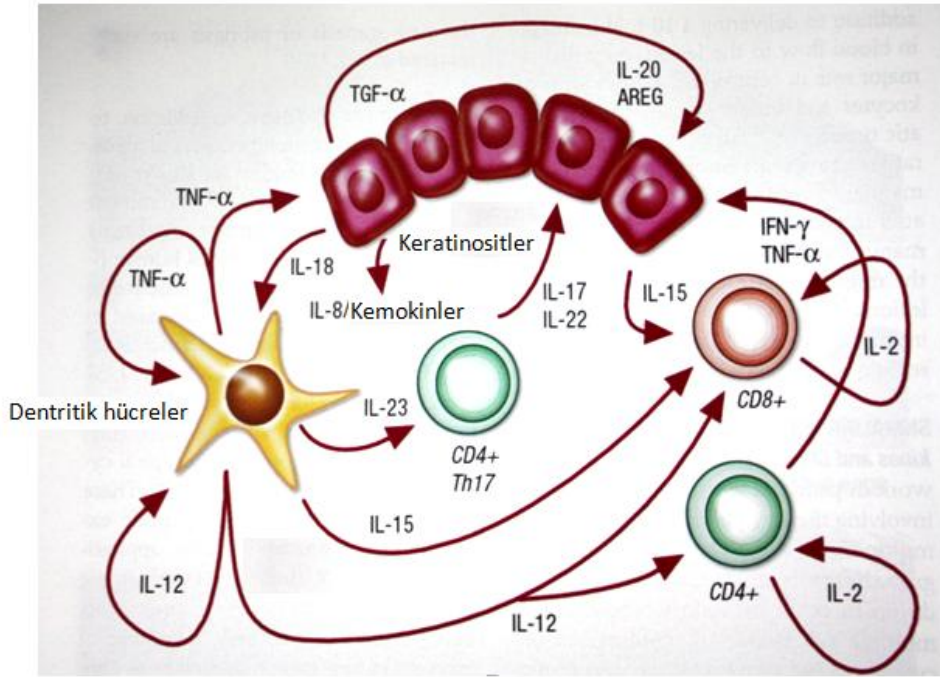
Tablo 4: Psoriatik plakta bulunan sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri (53).

Sitokinler	Kemokinler	Büyüme faktörleri
IL-1	TARC (CCL17)	TGF- α
IL-8	MIG (CXCL9)	IGF-1
TNF- α	IP10 (CXCL10)	KGF
IFN- γ	MDC (CCL22)	VEGF
IL-12	RANTES (CCL5)	NGF
IL-13	CXCR2	Amfiregülin
IL-15	CXCR3	
IL-17	CCR4	
IL-18	CCL27	
IL-20	CCR10	
IL-23	MIP3 α	
	MIP3	
	CCR6	

CCL, secondary lymphoid tissue chemokine; CCR, chemokine receptor; CXCR, chemokine-related receptor; IFN, interferon; IGF, insulin-like growth factor; IL, interleukin; IP, interferon-inducible protein; KGF, keratinocyte growth factor; MDC, macrophage derived chemokine; MIG, monokine induced by interferon g; MIP, macrophage inflammatory protein; NGF, nerve growth factor; RANTES, regulated on activation, T-cell expressed and secreted; TARC, thymus and activation-regulated chemokine; TGF, transforming growth factor; TNF, tumor necrosis factor; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Psoriasisteki sitokin ağı, çoklu sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin etkileşimi ile çok sayıda pozitif, negatif feedback döngünün bulunduğu son derece kompleks bir durumdur. Th1'in sitokinleri olan IFN- γ ve TNF- α karakteristik olup, IL-23 patogeneze son zamanlarda dahil edilmiştir. IL-23'ün, CD4+ T hücrelerinin spesifik alt grubu olan, IL-17 ve IL-22 üreten, Th17 olarak adlandırılan hücrelerin

yayılp, devamlılığını sağladığı düşünülmektedir. Lezyonel deride diğer major sitokin üreten hücreler, dentritik hücreler, CD4+ T hücreleri, CD8+ T hücreleri ve keratinositlerdir. IFN- γ ve TNF- α keratinositlerin, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 ve TNF- α yanında çok sayıda diğer sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri üretimini tetikler. IL-18 sinerjik olarak IL-12 ile birlikte dentritik hücreler üzerine etki ederek, IFN- γ üretimini daha da artırır. IL-7 ve IL-15, CD8+ T hücrelerinin homeostatik devamlılığı ve proliferasyonu için çok önemlidir. Keratinositler tarafından pro-inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin daha fazla üretimini sağlamak için IL-17 ile IFN- γ sinerjik etki gösterir. Bu etkileşim şekil 3'te şematize edilmiştir (10).



Şekil 3: Psoriatik lezyonlardaki sitokin etkileşimi (10).

Tüm bu ve diğer sitokinler ile büyüme faktörlerinin arasındaki ilişki, psoriasis lezyonlarında ortaya çıkan keratinosit hiperproliferasyonu, artmış neovaskülarizasyon ve inflamasyon gibi psoriasis kliniğinin çoğunu açıklayabilmektedir (43).

2.1.5. KLİNİK BULGULAR

2.1.5.1. Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Tip Psoriasis)

Psoriasis vulgaris en sık görülen psoriasis formu olup, hastaların yaklaşık %90'ında görülür. Eritemli, skuamlı ve simetrik yerleşimli plaklar ile kendini gösterir. Ekstremitelerin ekstensör yüzlerinde, özellikle diz, dirsek, saçlı deri, alt lumbosakral bölge, kalçalar ve genital tutulum ile karakterizedir. Umblikus ve intergluteal yarık bölgesi de diğer tutulan bölgelerdir. Tutulan alanın yaygınlığı kişiden kişiye göre değişir. Psoriasis vulgaris plakların morfolojilerine göre coğrafik psoriasis, gyrate psoriasis, annuler psoriasis, rupidoid psoriasis, ostraceous (istridye kabuğu) psoriasis, elephantine psoriasis gibi isimler almaktadır (10). Sedefi beyaz renkli skuamlar künt bir cisimle kazınırsa beyaz lamellar halinde dökülür (mum lekesi fenomeni), kazıma işlemine devam edilirse skuamların altında önce eritemli zemin sonra papillomatozis ve kapiller dilatasyonun neden olduğu kanama odakları ortaya çıkar (Auspitz veya noktavi kanama belirtisi). Mum lekesi ve Auspitz fenomenleri tanıda, Köbner fenomeni ise hastalığın aktivasyonunu belirlemede önemlidir (16). UV radyasyon tedavisi ya da topikal kortikosteroid tedavisi sonrası psoriatik plak etrafında hipopigmente halka görülmesi "Woronoff halkası" olarak adlandırılır (10).

2.1.5.2. Guttat (Erüptif) Psoriasis

Guttat psoriasis üst gövde ve proksimal ekstremitelerde görülen 0.5-1.5 cm çapında küçük papüller ile karakterizedir. Tipik olarak erken yaşlarda ve genç erişkinlerde görülür. Psoriasisın bu formu HLA-Cw6 ile en güçlü ilişkili olan formudur. Streptokokal boğaz infeksiyonu guttat psoriasisın başlamasından ve alevlenmesinden sorumludur. Kronik plak psoriasis öyküsü olan hastalarda guttat lezyonlar gelişebilmektedir (10).

2.1.5.3. Küçük Plak Psoriasis

Küçük plak psoriasis klinik olarak guttat psoriasisine benzer. Ancak, yaşlılarda görülmesi, lezyonların daha büyük (tipik olarak 1-2 cm) ve skuamların daha kalın

olması ile guttat psoriasisten ayrılır. Kore ve diğer Asya ülkelerinde sık olarak görüldüğü ve erişkin yaş başlangıçlı olduğu bildirilmektedir (10).

2.1.5.4. İvers Psoriasis

Psoriatik lezyonların, aksilla, genitokrural bölge, boyun gibi fleksural alanlarda lokalize olan formudur. Skuam genellikle minimal veya yoktur. Lezyonlar parlak, keskin sınırlı ve eritemlidir. Etkilenen alanlarda terleme bozulmuştur (10).

2.1.5.5. Eritrodermik Psoriasis

Psoriatik eritroderma, yüz, eller, ayaklar, tırnaklar, gövde ve ekstremiteler dahil tüm vücutta gözlenen jeneralize bir formudur. Psoriasisın tüm semptomları olmasına karşın eritem en belirgin özelliğdir. Kronik plak psoriasisteki kalın, yapışık, beyaz skuam yerine yüzeysel skuamlar vardır. Hastalarda jeneralize vazodilatasyon nedeniyle, aşırı ısı kaybı ve hipotermiye yol açabilir. Hastalarda vücut ısısı yükselerek titreme oluşabilir. Psoriatik deri ter bezi kanalları tıkanmasına bağlı olarak hipohidrotiktir ve sıcak havalarda hipertermi riski eşlik edebilir. Alt ekstremitelerde protein kaybı ve vazodilatasyona bağlı ödem gözlenir. Ayrıca kalp yetmezliği, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu görülebilir. Eritrodermi aniden jeneralize olarak başlayabileceği gibi, kronik plak psoriasisten de gelişebilir. Ayrıca jeneralize püstüler psoriasis de eritrodermiye dönebilir (10).

2.1.5.6. Püstüler Psoriasis

Jeneralize püstüler psoriasis, ekzantematik püstüler psoriasis, anüler püstüler psoriasis ve lokalize püstüler psoriasis şeklinde sınıflandırılabilir:

Jeneralize Püstüler Psoriasis (von Zumbusch):

Psoriasisin kendine özgü akut varyantıdır. Hastalık eritemli zeminde 2-3 mm çaplı steril püstül şeklinde yaygın erüpsiyon ve yüksek ateş atakları ile karakterizedir. Püstüller, gövde, tırnak yatağı, avuç içi ve ayak tabanı dahil ekstremitelerde yaygın olarak izlenir. Bakteriyel süperinfeksiyon, sepsis ve dehidratasyon gibi komplikasyonlar nedeniyle yaşamı tehdit edebilen bir psoriasis formudur (10).

İmpetigo herpetiformis, gebeliğin jeneralize püstüler psoriasis olarak bilinmektedir. Genellikle gebeliğin son trimesterinde, bazen de lohusalık döneminde görülür. Daha sonraki gebeliklerde nüksedebilir (16).

Ekzantematik Püstüler Psoriasis:

Viral infeksiyon sonrası görülen jeneralize plak psoriasis ile yaygın püstüller içeren formdur (16).

Anüler Püstüler Psoriasis:

Püstüler psoriasisin nadir bir varyantıdır. Püstüler psoriasisin başlangıcında yaygınlaşmaya eğilimli ve büyük halkalar oluşturabilecek şekilde görülebilir veya jeneralize püstüler psoriasis sürecinde ortaya çıkabilir (16).

Lokalize Püstüler Psoriasis:

El ve ayağın püstüler erüpsiyonları, klinik olarak birbirine çok benzeyen bir grup hastalığı içermektedir ve lokalize püstüler psoriasis bu grup içinde yer almaktadır. Bu grup içinde, palmoplantar püstülozis ve Akrodermatitis continua Hallopeau ve infantil akropüstülozis bulunmaktadır (16).

Palmoplantar püstülozis (Barber'in püstüleri psoriasis), avuç içi ve ayak tabanında sarı kahverengi maküller, steril püstüller ile karakterizedir. Keza pullu eritemli plaklarda görülebilir. En sık 20-60 yaş arası kadınlarda görülür.

Akrodermatitis continua Hallopeau, psoriasisin nadir formudur. Klinik olarak el parmakları, bazen de ayak parmakları distal bölgede eritemli zeminde steril püstüller görülür. Tırnak yatağında püstüller bulunduğu tırnak plağı kaybına ve onikodistrofiye neden olabilir (1,16).

İnfanıl akropüstülozis, genellikle yaşamın ilk 2-12 ayında başlayan püstüleri bir erüpsiyondur. El içi ve ayak tabanında eritemli zeminde 1-2 mm çaplı veziküllerle başlar. Saçlı deri, yüz, gövde, ekstremiteler ve gluteal bölgeler de tutulabilir. Veziküller 24 saat içinde deskuame olarak geriler. Şiddetli bir kaşıntı eşlik eder. Lezyonlar birkaç hafta içinde kendiliğinden düzelir, ancak tekrarlama eğilimi gösterir (16).

2.1.5.7. Sebopsoriasis

Seboreik alanlara (saçlı deri, glabella, nazolabial bölge, perioral, presternal bölge ve intertriginöz alanlar) lokalize yağlı skuamlı eritemli plaklarla karakterizedir. Hastanın başka yerinde tipik psoriasis bulgusu yoksa seboreik dermatitten ayırımı zordur. Psoriasis arka planda genetiğın olması ve tedaviye nispeten direnç göstermesi ile seboreik dermatitten farklıdır. Pityrosporum'un etiyolojik rolü ispatlanmamış olmasına rağmen antifungal ajanlar faydalı olabilir (10).

2.1.5.8. Napkin Psoriasis

Üç ve altı aylar arasındaki bebeklerde bez bölgesinde kırmızı bir alan olarak başlar, birkaç gün sonra gövdede, bacakları da içerebilen, kırmızı küçük papüllerle kendini gösterir. Bu papüllerde psoriasisin tipik beyaz pulları mevcuttur. Diğer formların aksine tedaviye hızlı yanıt verir ve bir yaşından sonra kaybolur (10).

2.1.5.9. Lineer Psoriasis

Lineer psoriasis çok nadir bir formdur. Psoriatik lezyonlar daha sık olarak ekstremitelerde lineer olarak yerleşir, gövdede dermatomla sınırlanır (10).

2.1.5.10. Psoriatik Artrit

Artropati psoriasisin tek sistemik belirtisidir. Artrit %75 olguda deri tutulumundan sonra görülür. %10 olguda ilk belirti, %15 olguda ise deri tutulumu ile birlikte. HLA B27 doku grubuna sahip olanlarda sıklığı artmıştır. Psoriasisli olgularda %5-8 oranında artrit geliştiği kabul edilmektedir. En sık distal interfalangeal eklemler, diğer küçük eklemler ve sakroiliak eklem tutulur. Monoartrit veya oligoartrit tipinde, asimetric, seronegatif spondiloartritlerdendir. Psoriatik artrit genellikle sinsi başlar. Asimetric oligoartrit, simetric poliartrit, distal interfalangeal tip, spinal tip ve artrit mutilans şeklinde 5 ayrı klinik tablo tanımlanmıştır. Artritis mutilans, destrüktif eroziv artrit sonucu oluşan, klinik olarak deforme, dizilimi bozulmuş-sublukse eklemlerle karakterize psoriatik artritin en ağır formudur. Psoriatik artrit tanısında, eşlik eden deri lezyonları ve tırnak tutulumu önemlidir (16).

2.1.5.11. Psoriasisdeki Tırnak Değişiklikleri

Psoriasisli hastalarda tırnak değişiklikleri %10-50 oranında görülür. Tırnak psoriasisli çoğu olguda kutanöz psoriasisle eşlik etmekle birlikte, olguların %1-5'inde deri tutulumu olmaksızın yalnızca tırnak tutulumu görülebilmektedir. Tırnak tutulumu, yaş, hastalığın yaygınlığı, süresi ve psoriatik artrit mevcudiyeti ile artar. El tırnakları ayak tırnaklarından daha fazla etkilenir (56). Tırnak matriksinin tutulduğu durumlarda tırnak plakası defektleri olan, yüksük tırnak, lökonişi, lunular kırmızı lekelenme, distrofik tırnak (kırılmış, ayrılmış, frajil, transvers ve longitudinal sırtlanma gösteren, 'kurt yemiş' görünümlü tırnak) gözlenirken, tırnak yatağının etkilenmesi ile yağ lekesi (somon renkli yama), subungal hiperkeratoz, distal onikolizis (distal tırnak plakasının tırnak yatağından ağrısız olarak ayrılması) ve

kıymıksı kanamalar (tırnak yatağındaki dermal vasküler dilatasyon ve tortozite ile oluşan kapiller kanama odakları; kutanöz Auspitz fenomeninin tırnak eşdeğeri) gözlenir. En sık görülen tırnak değişikliği yüksük tırnak (tırnak üzerinde nokta şeklinde çukurcuklar, pitting) olup, tırnak matriksinin fokal parakeratotik odaklarının deskuamasyonu ile oluşmaktadır. (10,16,56).

Tırnak psoriasisinin şiddetini belirlemede, tedaviye yanıtta ve takipte, NAPSİ (nail psoriasis severity index) skorlaması kullanılır. NAPSİ skorum sistemi her tırnak 4'e bölünmekte; tırnak matriksi ve tırnak yatağı hastalığını telkin eden parametreler kullanılmaktadır (56).

2.1.6. Histopatoloji

Histopatolojik olarak parakeratoz, hiperkeratoz, akantoz, stratum granulozumda incelmeye, papillomatozis, retelerde çomaklaşma görülür. Mitoz artmıştır. Stratum korneumda parakeratotik alanlarda nötrofillerin toplanması sonucu Munro mikroapseleri meydana gelir. Papiller dermiste lenfositik hücre infiltrasyonu, ileri derecede kıvrıntılı ve dilate kapillerler görülür (16).

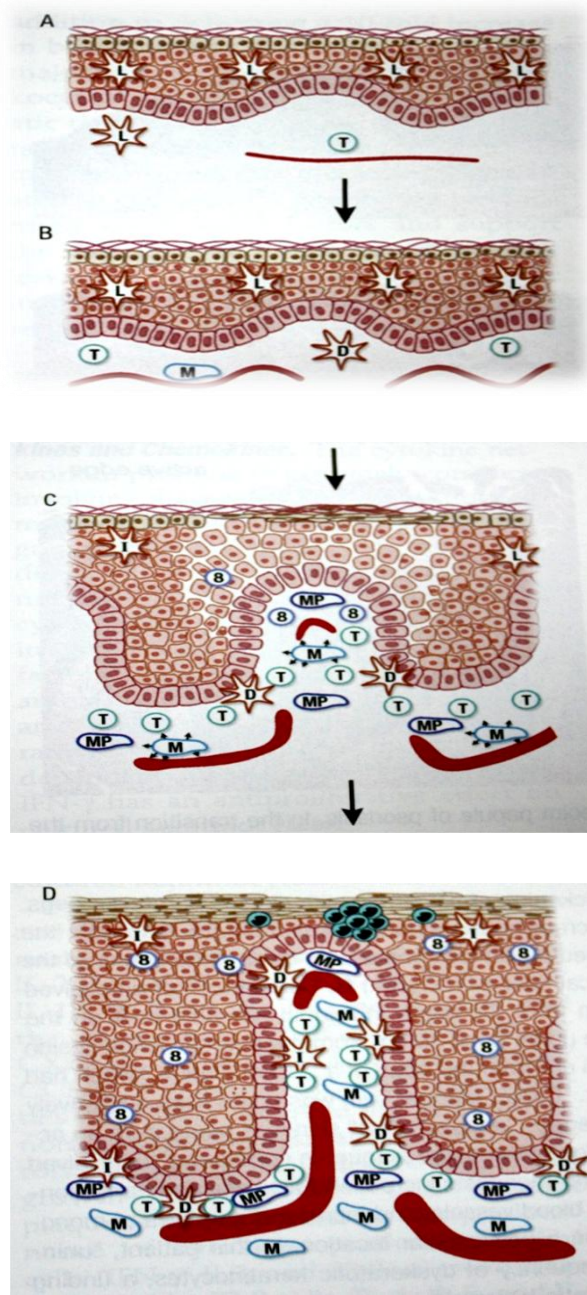
Psoriatik Lezyon Gelişimi:

Sağlıklı bireylerdeki normal deri, epidermiste langerhans hücrelerini (L), dermiste seyrek immatür dentritik hücreleri (D) ve hedefi deri olan hafıza T hücrelerini (T) içerir (şekil 4-A).

Psoriatik bireylerdeki normal görünümlü deride hafif derecede dilate, kıvrılmış kapillerler, dermal mononükleer hücre ve mast hücre (M) sayısında az sayıda artış bulunur. Epidermal kalınlıkta hafif artma genellikle gözlenir. Benzer bulgular, psoriasisin erken toplu iğne başı büyüklüğündeki makül ve papüllerinde, ayrıca guttat psoriasisin akut alevlenmesinde aktif lezyonun 2-4 cm uzağındaki normal deride gözlenir. Kronik plak psoriasis'de bu değişikliklerin yoğunluğu lezyon mesafesine bağlı olabilir (şekil 4-B).

Gelişen lezyonun geçiş zonu, kapiller dilatasyonda artış ve mast hücreleri, makrofajlar (MP) ve T hücrelerinde artış ve mast hücre degranülasyonu ile karakterizedir. Epidermiste kalınlık artışı ile birlikte rete açıklıklarında belirgin artış, az sayıda desmozomal bağlantı ile skuamöz hücrelerin ekstrasellüler alanlarında genişleme, geçici diskeratoz, noktasal olarak granüler tabakanın kaybı ve parakeratoz bulunur. Langerhans hücreleri epidermisten çıkmaya başlar ve inflamatuvar dentritik epidermal hücreler (I) ve CD8+ T hücreler epidermise girmeye başlar (şekil 4-C).

Tam gelişmiş lezyon, kapiller dilatasyonun tamamen gelişmesi, kan geçişini 10 kat arttıran kıvrımlanma, bazal membran altında çok sayıda makrofaj ve matür dermal dendritik hücreler (D) ile ilişkili olan dermal T hücreleri (başlıca CD4+) sayısında artış ile karakterizedir. Matür lezyonda, epidermal hiperplazide rete papilla ilişkisi bozulmaksızın, rete sırtlarında uniform uzama, dermal papillayı örten epidermisin incilmesi, alt suprabazal tabakaya uzanan keratinosit hiperproliferasyonunda (yaklaşık 10 kat) belirgin artış granüler tabakanın yokluğu ile birliktelik gösteren parakeratoz, akantoz ve hiperkeratoz geçiş zonundakinden daha yaygındır. Matür lezyonun epidermis tabakasında CD8+ T hücre sayısı artar ve stratum korneum tabakasında nötrofil birikimi (Munro mikroapseleri) görülür. Daha az sıklıkla spinöz tabakada nötrofil kümelenmesi (Kogoj'un spongioform püstülü) gözlenir (şekil 4-D) (10).



Şekil 4(A-D): Psoriatik lezyonların gelişimi (10).

L: Langerhans hücresi, D: İmmatür dentritik hücre, T: Hafıza T hücresi, M: Mast hücresi, MP: Makrofajlar, I: İnflamatuvar dentritik epidermal hücre (I).

2.1.7. Tanı

Tipik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Tanı klinik görünüm ve histopatolojik inceleme ile konulur.

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Psoriasis vulgarisin ayırıcı tanısında öncelikle diskoid/nummular egzema, kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL), tinea korporis akla gelmelidir. Pitriazis rubra pilaris, seboreik dermatit, subkutan kutanöz lupus eritematozus, eritrokeratoderma, inflamatuvar lineer verrüköz, epidermal nevus, hipertrofik liken planus, liken simpleks kronikus, kontakt dermatit, kronik kutanöz lupus eritematozus/diskoid lupus eritematozus, Hailey-Hailey hastalığı (fleksural), intertrigo (fleksural), kandida infeksiyonu (fleksural) da ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Bowen hastalığı/skuamöz hücreli karsinoma insitu ve meme dışı Paget hastalığı daima ekarte edilmelidir.

Guttat psoriasisin ayırıcı tanısında öncelikle pitriazis rosea, pitriazis likenoides kronika akla gelmelidir. Küçük plak parapsoriasis, PLEVA, liken planus, ilaç erüpsiyonları da ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Sekonder sifiliz mutlaka ekarte edilmelidir. Eritrodermik psoriasisin ayırıcı tanısında, ilaçla oluşan eritroderma, egzema, KTHL/Sezary sendromu ve pitriazis rubra pilaris akla gelmelidir.

Püstöler psoriasisin ayırıcı tanısında öncelikle impetigo, süperfisiyal kandidiyazis, reaktif artrit sendromu, süperfisiyal follikülit akla gelmelidir. Pemfigus foliaceus, immünoglobulin-A pemfigus, subkorneal püstöler dermatoz, migratuvar nekrolitik eritem, geçici neonatal püstöler melanozis, infantın akropüstölözisi, akut jeneralize ekzantematöz püstölözis de ayırıcı tanıda düşünölmelidir (10).

2.1.9. Tedavi

Hastalığın yaşam boyu sürmesi, kesin tedavisinin olmaması, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve hastalar uzun süre ilaç kullanmaktan sıkıldıklarından mucizevi (!) tedavilere yönelirler. Bu nedenle psoriasis hastasının tedavisi ve takibi büyük önem taşımaktadır. Tedavi rejimine, hastalığın yaygınlığına ve şiddetine göre hasta ile birlikte değerlendirilerek karar verilmelidir (57). Psoriasisin şiddet değerlendirilmesinde en basit uygulanabilecek yöntem, lezyonların kapladığı alanı yani "Vücut Yüzey Alanını (VYA)" belirlemektir. Ancak şiddet sınıflaması

konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Psoriasisin şiddetini hesaplamada en sık VYA ve Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) kullanılmaktadır (57,58) (ek A). PAŞİ hesaplamasında, psoriasis lezyonlarının bulunduğu vücut yüzey alanı dört bölge (saçlı deri, üst ekstremité, gövde ve alt ekstremité) olarak değerlendirilir ve lezyonlar eritem, indurasyon, pullanma şiddetine göre skorlanmaktadır (1). Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde, vücut yüzey alanı yerine PAŞİ'yi kullanmak daha sağlıklı sonuç elde edilmesini sağlar. Tedavinin etkili sayılabilmesi için 12 haftanın sonunda PAŞİ'de en az %50 düzelme saptanmalıdır. Tatminkar düzelme ise PAŞİ'de %75 iyileşme olarak kabul edilmektedir. PAŞİ'ye ek olarak tedavi hastanın yaşam kalitesinde (yaşam kalite indeksi ile hesaplanır) %50 düzelme sağlamalıdır (57).

Hastalığın süresi, eklem tutulumu, lezyonların lokalizasyonu, lokalizasyondan doğan etkiler (el, ayak, genital bölge gibi) psoriasis'e eşlik eden hastalıklar, daha önceki tedavilere yanıt/yanıtsızlık, yaşam kalitesi üzerindeki etkiler ve hastanın kendi özellikleri (sosyal çevresi, mesleği, yaşı, yaşam tarzı) şiddet belirlenmesinde dikkate alınması gereken kriterlerdir. Bu amaçla Koo-Menter ölçeği kullanılarak değerlendirme yapılabilir. Koo-Menter ölçeği hangi hastaların sistemik tedaviye gereksiniminin olduğunu belirlemede yararlı bir araçtır (57).

Amerika'da "National Psoriasis Foundation" VYA'a göre şiddet derecelendirmesini; %3'e kadar hafif, %3-10 orta, %10'un üzeri şiddetli psoriasis şeklinde yapmaktadır (57). Klinik açıdan şiddetli psoriasis için onlar kuralı tanımlanmıştır. Şiddetli Psoriasis= vücut yüzey alanı (VYA) >%10 (10 el kadar bölge) veya PAŞİ skoru >%10 veya dermatoloji yaşam kalite indeksi (DLQI) >%10'dur. Bu üç kriterden herhangi birinin bulunduğu hastalar şiddetli psoriasis olarak değerlendirilirler ve bunlara sistemik tedavi gerekebilir (58).

Tedavi seçenekleri;

- 1- Topikal tedaviler,
- 2- Fototerapiler,
- 3- Sistemik tedaviler - biyolojik tedavileri içerir.

Monoterapi, kombine terapi ve tek ajan toksisitesini önlemeye yönelik 1-3 yıl süreli rotasyonel terapi şeklinde tedavi modelleri uygulanabilir (57).

2.1.9.1. Topikal tedaviler

Kortikosteroidler:

Topikal glukokortikoidler sıklıkla hafif ve orta şiddetteki psoriasis ve genital bölge ile fleksural bölge lezyonlarında ilk basamak tedavidir. Etki mekanizması; glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak, IL-1 ve TNF- α dahil birçok değişik aktivatör protein-1 ve NF- κ B bağımlı genlerin transkripsiyonunu inhibe eder (10). Kortikosteroidler anti-inflamatuvar, antiproliferatif, immünsupresif ve vazokonstriktif etkilidirler (59). Düzeltme genellikle 2-4 haftada olur, tedaviye aralıklı (tercihen hafta sonları) uygulamalarla devam edilmelidir (10). Sıklıkla klas 2 ve klas 3 grup kortikosteroidler kullanılır. İlacı kesmeden 6 haftadan uzun süreli kullanılmamalıdır (60). Yapılan geniş çalışmalarda psoriasis tedavisinde potent ve super potent kortikosteroidlerin, orta ve hafif etkili kortikosteroidlere göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (61). Klas 1 grup süper potent kortikosteroidler, 2-4 haftadan uzun süreli kullanılmamalı ve haftalık kullanılan miktar 50 mg'ı aşmamalıdır (57,59). Uzun süreli kullanımda tedaviye yanıtızsızlık hali olan taşiflaksi görülebilir. Uzun süreli topikal steroid kullanımı ile adrenal supresyon, ciltte incelme ve sitriyalarda meydana gelebilir (10).

Antralin:

Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Mitokondriye direkt etki ile T lenfosit aktivasyonu ve keratinosit farklılaşması normalize hale gelebilir. Etkisi potent topikal kortikosteroid veya vitamin D türevlerine göre daha düşüktür. Hafif-orta şiddetli psoriasis tedavisinde %1'in altındaki konsantrasyonlarda ya gece boyu bekletilerek ya da kısa temas yöntemi (20-30 dak.) şeklinde kullanılır. En yaygın yan etkisi oluşturduğu irritasyon etkisi ve giysileri boyamasıdır. Kısa temas yöntemi ile irritasyon riski azaltılabilir. Yüz ve kıvrım bölgelerinde ciddi cilt tahrişi riski olduğundan dikkatle kullanılmalıdır (57,59). UVB ve katran banyosu ile %0,1'den başlayan düşük konsantrasyonlu antralinin 24 saat uygulanmasının kombine edildiği Ingram rejimi çok başarılı bir rejim olmasına karşın kullanımı çok zahmetli olduğu için günümüzde pek uygulanmamaktadır (62).

Katran preparatları:

Etki mekanizması tam bilinmemektedir. Keratinositlerin mitotik boyanma indeksini düşürerek DNA sentezini suprese ettiği bilinmektedir. Ultraviyole duyarlılığını arttırır. Bu nedenle UVB fototerapisinde etkinliği artırmak amacıyla kullanılır. Kötü kokuludur, giysileri boyar ve iritasyon etkisi mevcuttur (57,59). Goeckerman rejimi, UVB ile ham kömür katranının birlikte kullanımı ile olan tedavi şekli olup ilk 1925 yılında tarif edilmiştir. Bu rejimin birçok modifikasyonu mevcuttur. Başarı oranı %80'lere kadar çıkmasına rağmen uygulamanın zahmetli olması nedeniyle günümüzde pek tercih edilmemektedir (59,62).

Vitamin D Analogları:

Psoriasisde vitamin D analoglarının etki mekanizmasının, vitamin D reseptörlerine bağlanarak, keratinosit proliferasyonu inhibe ettiği ve keratinosit farklılaşmasını düzelmesine aracılık ettiği düşünülmektedir (59). Kalsipotriol ülkemizde bulunan tek vitamin D analogudur. Etkisi Klas 2 kortikosteroidlerle eşdeğerdir. İritasyon etkisi katran ve antralinden çok daha azdır. Kortikosteroidlerle kombine kullanımı etkinliği artırırken kortikosteroidlerin yan etkilerini de azaltır (Hafta sonu kortikosteroid, diğer günler kalsipotriol gibi). Kalsipotriol-betametazon kombinasyonu da tek topikal ajan halinde oldukça etkili bir seçenek oluşturmaktadır. Kalsipotriol dozu haftalık 120 gr'ı geçmemelidir (57,59).

Retinoidler:

Topikal retinoidler içinde psoriasisde kullanımı onaylanan Tazaroten Türkiye'de henüz bulunmamaktadır. Kortikosteroidle birlikte kombine kullanımı iritasyon etkisini azaltır. Kullanımda dikkat edilecek en önemli nokta vücut yüzeyinin %20'sinden fazlasına uygulanmamasıdır. Güneş korunmasına da özen gösterilmelidir. Gebelik sırasında asla kullanılmamalıdır (57).

Salisilik Asit:

Topikal keratolitik bir ajandır. Kesin keratoliz mekanizması bilinmemekle birlikte, stratum korneum pH'sını düşürerek, keratinositler arası bağı azaltır ve pullarda azalma ile psoriatik plakta yumuşamaya neden olur (59).

Takrolimus ve Pimekrolimus:

Topikal kalsinörin inhibitörleridirler. Psoriasisde FDA onayı yoksa da endikasyon dışı kullanım olarak yüz ve intertriginöz alan gibi ince deri alanları için primer endikasyonu vardır. Genel olarak plak psoriasisde etkili değildir (59).

Ayrıca psoriasisde topikal olarak nemlendirici ve yumuşatıcılar kullanılmaktadır. Tedavi etkinliğini arttırmak için, kortikosteroid-salisilik asit, kortikosteroid-vitamin D analogları, kortikosteroid-tazaroten, takrolimus-salisilik asit şeklinde topikal tedavi kombinasyonları da kullanılmaktadır (59).

2.1.9.2. Fototerapi

Topikal tedavilerin yetersiz olduğu olgularda ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Fototerapide, UVB, darbant UVB, PUVA kullanılabilir (16).

UVB:

Modern anlamda fototerapinin 1925'te Goeckerman rejimi ismiyle UVB ve katran kombinasyonu olarak, 1953'te de Ingram rejimi ismiyle UVB, katran ve antralin kombinasyonu olarak psoriasis hastalarının sağaltımında kullanılmıştır (63). Bu rejimlerde kullanılan 254-313 nm dalga boyundaki geniş bant UVB idi. 1980 yılında yeni tip 311-313 nm dalga boyundaki darbant UVB geliştirilmiş, bunun da geniş bant UVB'ye göre çok daha etkili olduğu bulunmuştur (64). Psoriatik hastalarda UVB tedavisi ile sıklıkla uzun süreli remisyonun elde edilmesinin

nedeninin büyük olasılıkla, dentritik hücelere göre epidermal CD8+ T hücrelerindeki azalmaya bağlı olabileceği bildirilmiştir (43). Tedavi ile sağlanan antipsoriyatik etkinin, önceleri bu hastalıkta artmış olan epidermal dönüşüm hızını engellemesi ile elde edildiği düşünülmüştür. UVB 'nin antiproliferatif, apoptotik ve immün baskılayıcı etkisi olduğu belirlenmiştir. Bugünkü bilgiler ışığında UVB'ye bağlı olarak gelişen immün baskılanmanın sistemik olmadığı, sadece deriye yönelik seçici etkinliği olduğudur (63). Akut toksisitesi, eritem, kaşıntı ve yanmadır. Uzun dönem yan etkileri ise, fotoyaşlanma, lentijinler, telenjektaziler ve teorik olarak fotokarsinogenezdir (64).

PUVA:

Fotoduyarandırıcı olan Psoralen (Amerika'da 8-metoksipsoralen, Avrupa'da daha düşük fototoksik olan 5- metoksipsoralen kullanılır (64)) ve UVA (320-400 nm dalga boyunda) kombinasyonu olarak tanımlanan ve fotokemoterapi olan PUVA, günümüzde etki mekanizmaları en az açıklanabilmiş fototerapi şeklidir. Antiproliferatif etkili olduğu ve çok yüksek dozlarda uygulandığında PUVA'nın IL 1, IL 6, IL8, TNF gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını engellediği bildirilmiştir (63). Akut yan etkileri, eritem, irregüler pigmentasyon, kserozis, kaşıntı ve bulantı, kusmadır. Ayrıca su toplama, fotoonikoliz, melanonişi görülebilir. Uzun dönem yan etkilerinde, fotoyaşlanma, hipertrikoz, lentijinler, psoralenlerin lens proteinlerine bağlanması ile katarakt gözlenebilir. Özellikle skuamöz hücreli karsinom olmak üzere nonmelanom deri kanseri riski yüksek kümülatif PUVA maruziyetinde doz ile ilişkili olarak artış gösterir (64).

Bir başka tedavi şekli de psoriasisye yönelik fototerapi olup bu yöntem 308 nm excimer lazerin direkt psoriyatik lezyon üzerine uygulanmasıdır (1,57). Ayrıca grenz ray terapi, lokalize ve saçlı deri, avuç içi gibi dirençli alanlar için UV ışığa alternatif bir tedavi şeklidir (64).

2.1.9.3. Sistemik Tedavi

Sistemik tedaviler, geleneksel tedaviler, ikincil sistemik ajanlar, biyolojik ajanlar olarak üç gruptur. Psoriasisde sistemik tedavi endikasyonları: Eritrodermik psoriasis, jeneralize püstüler psoriasis, psoriatik artrit, şiddetli psoriasis vulgaris (PAŞİ 10 üzeri ve/veya VYA %10 üzeri), orta şiddette psoriasis vulgaris (topikal tedavilere yanıtız/uyumsuz, fototerapiye yanıtız veya kontrendike, yaşam kalitesinde %10'dan fazla azalma veya hasta tercihi)'dir (16).

Geleneksel Sistemik Tedaviler; metotreksat, siklosporin, oral retinoidlerdir.

Metotreksat (Mtx):

İmmün supresif bir ajandır. Kullanımında kemik iliği supresyonu, renal ve hepatik toksisite açısından dikkatli olunmalıdır. Teratojen olduğundan gebelikte kontrendikedir (16,65). Haftalık doz 7.5-25 mg'dır. Kemik iliği supresyonuna yatkınlığın olup olmadığını belirlemek için tek seferlik Mtx 2.5-5 mg'lık test dozda verilebilmektedir. Folat, Mtx'in hematolojik, gastrointestinal ve hepatik yan etkilerini azalttığından Mtx'in alındığı gün hariç 1-5 mg/gün alınması önerilmektedir. Mtx kullananlarda önceden bilinen hepatotoksite riski (alkol kullanımı, kronik hepatit B veya C varlığı, diyabet, obesite, hiperlipidemi, hepatotoksik ilaç ya da kimyasal kullanımı, kalıtsal karaciğer hastalığı, persistan anormal karaciğer fonksiyon bulguları varlığı) mevcutsa farklı bir sistemik ajan kullanımı düşünülebilir ya da tedavinin 2-6 ayında tedavinin etki ve tolerabilitesini belirlemek için karaciğer biyopsisi düşünülebilir. Bu hastalarda Mtx'in kümülatif dozu yaklaşık 1-1.5 gr olduktan sonrada karaciğer biyopsisi tekrarlanmalıdır. Mtx kullanan hastalarda eğer hepatotoksisite riski yoksa Mtx kümülatif dozu 3.5-4.0 g olduktan sonra karaciğer biyopsisi düşünülmelidir (65).

Siklosporin:

T hücre aktivasyonunun ilk safhasını inhibe ederek immüsupresyonu indükler. Kalsinörin enzimini inhibe eder ve böylece aktive T hücrelerinin nükleer

faktör ve transkripsiyon faktörüne bağılı olarak sinyal iletim yollarını bloke eder. Bu blokaj ile, IL-2 ve interferon gamma dahil olmak üzere birçok inflamatuvar sitokin seviyelerini azaltarak T hücre aktivasyonunu inhibe eder. 2.5-5.0 mg/kg/gün dozda, günlük doz ikiye bölünerek kullanılır (65). Yan etkileri; akut/kronik böbrek yetmezliğı, hipertansiyon, kutanöz ve lenfoproliferatif maligniteler, baş ağrısı, tremor, parestezi, hipertrikoz, gingival hiperplazi, miyalji, bulantı, kusma, diyare, flu-like semptomlar, letarji, hipertrigliseridemi, hipomagnezemi, hiperkalemi, hiperbilirubinemi, infeksiyon riskinde artış ve kanser riskinde artıştır (65).

Oral retinoidler (Asitretin):

Vitamin A deriveleri olup psoriasis tedavisindeki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Retinoidlerin epidermal proliferasyon ve farklılaşmayı modüle ettiğı ve immünmodülatuar ve anti-inflamatuvar aktivitesi olduğı bilinmektedir. 10-50 mg/gün dozda verilir. Yan etkileri, keilit, alopesi, kserozis, pruritus, kseroftalmi, gece körlüğü, kuru ağız, paronişi, parestezi, baş ağrısı, psödötümör serebri, bulantı, karın ağrısı, eklem ağrısı, miyalji, hipertrigliseridemi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmadır (65).

Geleneksel sistemik tedavilerin uzun süreli kullanımlarındaki potansiyel toksisite riskleri nedeniyle 1-3 yıllık periyodlarla dönüşümlü tedavi önerilmektedir (16).

İkincil sistemik ajanlar:

Mtx, siklosporin ve asitretin psoriasisin geleneksel sistemik tedavisinde kullanılan ajanlar olmasına rağmen, arasıra hastalığın dirençli seyrediyor olması nedeniyle veya tolere edilemeyen yan etkiler nedeniyle alternatif tedavi ajanlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu klinik durumlarda, diğere sistemik ajanlarla tedaviyi planlamak mantıklı olabilir. Bu ajanların kullanımı konusundaki kanıt düzeyi diğere sık kullanılan ajanlara göre daha düşüktür. İkincil sistemik ajanlar olarak tanımlanan

ajanlar; azatiopirin, fumarik asit esterleri, hidroksiüre, leflunomid, mikofenolat mofetil, sülfasalazin, takrolimus, 6-tioguanin'dir (65).

Biyolojik Ajanlar:

Son yıllarda geleneksel sistemik tedavilere dirençli veya bu tedavileri tolere edemeyen şiddetli psoriasisde biyolojik ajanların kullanımı gündeme gelmiştir (16).

Biyolojik ajanlar; etanersept, infliksimab, adalimumab, alefasept, ustekinumab ve golimumab (psoriatik artritte endikedir, psoriasisde endikasyonu yoktur)'dır (66). Ayrıca tip 17 yardımcı T hücrelerinden salınan interlökin-17'ye karşı geliştirilmiş, anti-interlökin-17 monoklonal antikor olan iksekizumab (67), brodalumab (68)'a ait faz 2 çalışmaları mevcuttur. Yine son yıllarda yapılan interlökin-12 ve interlökin-23 tarafından paylaşılan p40 molekülüne karşı gelişmiş monoklonal antikor olan briakinumab ile Mtx'in etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada, briakinumab daha etkin bulunmuştur. Fakat briakinumab kullanımı ile ciddi infeksiyonlar ve kanser oluşumunun daha sık olduğu bildirilmiştir (69).

T hücrelerinin aktivasyonunu, deriye göçünü ve sitotoksik T hücrelerinin işlevlerini inhibe eden bir ajan olan (70), LFA-1 ile ICAM-1'in etkileşimini bloke eden, LFA-1'in CD11a subünit'ine karşı human IgG(+) yapısındaki (71) efalizumab kısa bir süre önce yan etkileri nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır.

Etanersept, infliksimab ve adalimumab anti TNF- α ajanlardır. Etanersept, bir çözünebilir TNF- α reseptörü olup, TNF- α 'ya bağlanarak onu nötralize eder. Bir füzyon proteini olan etanersept, insan IgG1'in Fc kısmı ile TNF- α reseptörü 2'nin ekstrasellüler bağlayıcı kısmının birleştirilmesi ile elde edilmiştir (72). Reseptör gibi davranarak serumdaki TNF- α ile birleşir (71).

İnfliksimab, monoklonal antikor yapısında olup TNF- α 'ya yüksek bir afinite ve özgünlük ile bağlanmaktadır. Fc bölgesi insan protein yapısında iken, Fab bölgesi fare kökenlidir (72). Serumdaki ve membrana bağlı TNF- α 'yı nötralize eder (71).

Adalimumab yalnız insan peptidlerini içeren rekombinant bir insan monoklonal IgG1 antikorudur. Ajan TNF- α ile özgün şekilde bağlanarak, TNF- α 'nın hücre yüzeyi reseptörleri olan p55 ve p75 ile bağlanmasına engel olur. Ayrıca adalimumab, TNF tarafından uyarılmış olan biyolojik cevabı da baskılar (72).

Bu ajanlar hem doğal hem de edinsel immün yanıtın gelişiminde anahtar sitokin olan TNF- α 'nın hem membrana bağlı, hem de çözümlü fonksiyonunu inhibe eder. Böylelikle, psoriasisdeki proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu, T hücrelerinin yapışması ve göçünü, keratinosit hiperproliferasyonunu baskırlar. Belirgin organ toksisitelerinin olmaması ve yüksek klinik etkinlikleri nedeniyle psoriasisin sistemik tedavisinde çok önemli seçeneklerdir. Ancak tedavi maliyeti oldukça yüksek ajanlardır. Uzun dönem yan etkileri konusunda belirsizlik ve malignite konusunda olası risk vardır (70,73).

Alefasept, T hücreleri üzerindeki CD2 reseptörüne karşı geliştirilmiş human IgG1 antikorudur. Alefaseptin bağlanması efektör T hafıza hücrelerinin aktivasyonuna engel olmaktadır. Ayrıca T hücrelerinde apoptozisi uyararak efektör T hücrelerinde selektif bir azalmaya sebep olarak, inflamatuvar süreci değiştirebilmektedir (72).

Psoriasisde interlökin-12 ve interlökin-23 blokeri olan ustekinumab ile etanersept tedavisini karşılaştıran bir çalışmada, 12 haftadan fazla periyotta yüksek doz etanersept tedavisine göre 45 veya 90 mg dozundaki ustekinumab'ın daha etkin olduğu bildirilmiştir (74). Psoriasis tedavisinde ayrıca tetikleyici faktörlere yönelik yaklaşım gösterilmeli, hastaya psikişik destek sağlanmalıdır (16).

2.1.10. Psoriasis Eşlik Eden Komorbiditeler

Komorbiditeler sıklıkla multigenik, multifaktöriyel ve çoğunda inflamatuvar zeminin bulunduğu kompleks hastalıklarda ortaya çıkma eğilimindedir. Psoriasis hastalarında komorbidite spektrumu kabaca ikiye ayrılabilir. A) Ortak patojenik mekanizmanın eşlik ettiği psoriatik artrit ve Crohn hastalığı, B) Psoriasis için karakteristik kronik ciddi inflamasyon sonrası gelişen komorbiditeler olan kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendromu içerir (75).

Otoimmün hastalıklardan Crohn hastalığı, ülseratif kolit, multipl skleroz, çöliak hastalığı, tip 1 diyabetes mellitus ve Graves hastalığı psoriasis ile birlikte görülebilmektedir. Ancak bu hastalıkların mevcudiyeti, psoriasisin otoimmün patogenezinin bir rolümü, yoksa genel tesadüfi bir birliktelik mi olduğu henüz net değildir. Ayrıca psikiyatrik hastalıklar, steatohepatit, lenfoproliferatif malignansiler, sigara içimi ve alkol kötüye kullanımı gibi davranış biçimleri, uyku apnesi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı da psoriasis eşlik eden komorbiditeler arasında yer almaktadır (9,76).

Bu komorbid hastalıklar psoriasis hastalarında siktir ve özellikle sistemik tedavi gerektiren hastalarda tedavinin planlanması ve gözetim esnasında dikkate alınmalıdır. Komorbidite gelişimini önlemek için psoriasisli hastaların diyet ve egzersiz dahil sağlıklı yaşam tarzı değişikliği yapmaları önerilmektedir. Özellikle erken başlangıçlı ve şiddetli psoriasis olan kadın hastalarda komorbidite riski daha yüksektir. Şiddetli psoriasisin sistemik tedavisinde folik asitle kombine Mtx kullanımının ya da biyolojik ajan kullanımının kardiyovasküler hastalık riskini azaltabildiği bildirilmiştir (75).

2.1.11. Prognoz

Psoriasisin seyri değişkenlik gösterir. 1-50 yıl arasında remisyonlar bildirilmiştir. Hastalığın başlangıç yaşı, lezyonların yaygınlığı ve psoriasisin tipi prognozu etkileyen faktörlerdir. Erken başlangıçlı, aile öyküsü olan olgular tedaviye

daha dirençlidir (16). Guttat psoriasis sıklıkla tedavisiz 12-16 haftada kendini sınırlayabilen bir hastalıktır. Daha sonra bu hastalarda 1/3-2/3 oranında kronik plak psoriasis gelişebilir. Kronik plak psoriasis ise Guttat psoriasis'in aksine genellikle ömür boyu süren ve öngörülemeyen aralıklarla ortaya çıkan bir durumdur (10). Jeneralize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasis gibi şiddetli formlarda prognoz kötüdür. Sekonder infeksiyonlar, tedaviye bağlı komplikasyonlar, metabolik sorunlar yaşamı tehdit edebilir (16). Ayrıca obezite, sigara içimi, infeksiyonlar (streptokokal boğaz infeksiyonları, HIV) ve ilaçlar klinik seyri değiştiren faktörler arasında sayılabilir (10).

2.2. MALASSEZIA

Malassezia türleri insanın ve birçok sıcak kanlı omurgalının normal kommensal deri mikroflorasının üyesi mantarlar olup bir kısım deri hastalıkları ile ilişkilidirler (77). Çeşitli deri hastalıkları bulunan hastaların stratum korneumunda tomurcuklanan mayalar şeklinde bulunur ve altta yatan uygun koşulların olması durumunda çocuk ve erişkinlerde sistemik hastalığa, yenidoğanlarda ise sepsise neden olabilir (78).

2.2.1. Taksonomi ve Tarihçe

Malassezia cinsi mantarlar, Blastomycetes sınıfında Cryptococcaceae ailesinde bulunmaktadır (77). Malassezia türleri dimorfik, hem maya ve hem de miçelial şekilde bulunabilen mantarlar olup uzun zaman her iki fazı ayrı cinsler olarak kabul edilmiştir. Pityrosporum maya şekli için, Malassezia miçelial şekli için kullanılmıştır. Maya hücrelerinin biçimleri değişik olduğundan iki maya biçimi ayrı türlere ayrılmıştır; yuvarlak hücreli olan Pityrosporum orbiculare ve oval hücreli olan da Pityrosporum ovale olarak bildirilmiştir (78).

Malassezia cinsi mantarlar ise ilk kez 1846 yılında Eichstedt tarafından tanımlanmıştır (78,79). 1873 yılında Rivolta, psoriasisli bir olguda, çift çeperli, tomurcuklu hücreler gözlemlemiştir. 1874 yılında Malassez, normal olmayan deri koşullarında, değişik şekillerde tomurcuklu sporları gördüğünü bildirmiştir (79). Malassezia cinsi mantarların kültürde ilk başarılı ayırımının 1927'de Panja tarafından yapıldığı kabul edilmektedir (77).

İlk taksonomik sınıflamada Pityrosporum cinsi içerisinde iki tür, P.Ovale ve P. Pachydermatis bulunmaktaydı. Daha sonra P. Orbiculare eklendi. Hem yuvarlak hem de oval hücrelerin hif üretebildiği gözlemlendiğinden yuvarlak ve oval hücrelerle hiflerin aynı tek bir organizmanın yaşam çevrimindeki stratejiler olduğuna

işaret ettiği ortaya konuldu ve iki cins 1986'da birleştirilerek *P. Orbiculare*, *P. Ovale* ve *M. Furfur*'u kapsamak üzere *Malassezia Furfur* (Robin) Baillon ve *P. Pachydermatis*'i içeren *Malassezia Pachydermatis* tür adları kabul edildi. 1990'da Simmons ve Gueho tarafından, *M. Furfur*'a kıyasla içeriğinin farklılığına ve simpodiyal tomurcuklanmasına dayanarak *M. Sympodialis* türü tanımlandı (77). Taksonomi çalışmalarındaki kaos, 1995'de Guillot ve Gueho'nun yayınladıkları bir çalışma ile son buldu. Bu araştırmacılar farklı grupların farklı şemalarla sınıfladığı *Malassezia* türlerinden 104 köken topladılar ve büyük alt birim rRNA ve nükleer DNA sekanslandırılması ile bulunan sonuçları morfoloji, fizyoloji ve ultrastrüktür özellikleri ile birleştirerek önceki üç taksona ilave dört yeni takson tanımlayarak *Malassezia*'da *M. Furfur*, *M. Sympodialis*, *M. Obtusa*, *M. Globosa*, *M. Restricta*, *M. Slooffiae* ve *M. Pachydermatis* olarak yedi ayrı tür belirlediler ve adlandırdılar (80). Bunun ardından Sugita ve arkadaşları 2002'de atopik dermatitli hastalardan ayırdıkları kökenlerden yeni bir tür olan *M. Dermatis*'i tanımladılar. Bunlardan başka yakın tarihlerde sağlıklı bir Japon'un deri mikroflorasından ayrılan bir tür olan *M. Japonica* yine Sugita tarafından tarif edilmiştir. Hirai ve arkadaşları 2004'de Japonya ve Brezilya'da hayvanlardan ayırdıkları bir grup kökeni fenotipik ve genotipik yöntemlerle tanımlayarak *M. Nana* yeni türünü ve yine Sugita ve arkadaşları 2004'te Japonyada seboreik dermatitli hastalardan ayrılan başka yeni bir tür olan *M. Yamatoensis*'i tarif ettiler (77). Halen *Malassezia* cinsi on dört tür içermektedir (81). Bunlar; *M. Furfur*, *M. Pachydermatis*, *M. Sympodialis*, *M. Globosa*, *M. Obtusa*, *M. Restricta*, *M. Slooffiae*, *M. Dermatis*, *M. Japonica*, *M. Nana*, *M. Yamatoensis*, *M. Caprae*, *M. Equina* (77), *M. Cuniculi* (82). Tablo 5'te bu mikroorganizmalar tespit edildikleri yıl sırasıyla gösterilmiştir. Bunlardan onüçü zorunlu lipofilik olup, *M. Pachydermatis* zorunlu lipofilik bir tür değildir. *M. Pachydermatitis* primer olarak zoofilik olduğundan normal insan florası olarak kabul edilmemektedir (77). Yeni bir türlerden *M. Nana* sığırlardan, *M. Caprae* keçilerden, *M. Equina* atlardan (83) ve *M. Cuniculi* ise tavşan derisinden izole edilmiştir (82).

Tablo 5: Malassezia türleri ve ilk kez tespit edildikleri yıl (82,83).

M. Furfur 1889	M. Dermatis 2002
M. Pachydermatis 1935	M. Japonica 2003
M. Sympodialis 1990	M. Nana 2004
M. Globosa 1996	M. Yamatoensis 2004
M. Obtusa 1996	M. Caprae 2007
M. Restricta 1996	M. Equine 2007
M. Slooffiae 1996	M. Cuniculi 2011

2.2.2. Mikoloji

Malassezia hem maya hem de hif şeklinde bulunabilen, normal deride ekseri maya şekli ile karşılaşılan bir mantardır. Bazı kökenlerde hifle karşılaşılsa da bu şekil kültürde de önde gelen şekildir. Çeşitli besiyerlerinde in vitro miçelial dönüşüm gösterilebilir, bazı kökenler dönüşüm yeteneğinden yoksundur. Eşesiz üreme ile çoğalırlar (84). Malasseziales zor üreyen mantarlar olup, üremesi için özel besiyerlerine ihtiyaç olması nedeniyle, şimdiye kadar az sayıda çalışma yapılmıştır. Ayrıca Malassezia'ların fizyolojik özellikleri kültür zorlukları sebebiyle tam olarak açıklanamamıştır. Benham 1939'da bu organizmanın kültüründeki güçlüğüne sebepini, üretim için besiyerinde yağlı bir madde gereksinimi olduğu şeklinde açıklamıştır. Yağ gereksinimi ortaya konduktan sonra bu mantarı üretmek için çeşitli besiyerleri tarif edilmiştir (84). 1964 yılında Van Abbe tarafından Dixon agar, daha sonra bunun modifiye formülü olan modifiye Dixon agar, 1987 yılında Leeming-Notman tarafından Leeming-Notman agar (LN ortamı) tariflenmiştir.

Modifiye Dixon agar kolonilerin daha iyi görülmesini ve izolasyonunu sağlar ve daha da önemlisi iki ya da daha fazla tür aynı plakta bulunabilir (83). Araştırmacılar *M. Furfur*, *M. Sympodialis*, *M. Globosa*, *M. Obtusa*, *M. Restricta*, *M. Slooffiae* ve *M. Pachydermatis* kökenlerini, başlıca nitrojen kaynağı olarak triptofan içeren besiyerinde pigment ve florokrom oluşturmaları bakımından incelemiştir. Yalnızca *M. Furfur* kökenlerinin bu özelliğe sahip olduklarını; bunun dışındaki tüm lipofilik türlerin bu besiyerinde üremediğini, oysa triptofan yerine pepton içeren

Dixon agarda hepsinin geliştiğini ve hızla kahverengi bir hale oluşturduklarını gözlemlemişlerdir (77).

Malassezialar, lipidi tek karbon kaynağı olarak kullanabilir. *M. Pachydermatis* dışındaki türler lipofiliktir (77). *M. Pachydermatis*'in üremesi için lipid gereksinimi olmadığından dolayı bu ajan standart ortam olan Sabouraud dextroz agar'da kültüre edilebilir (83). Malassezia türleri uzun zincirli yağ asitlerini oluşturamaz ve üreme sırasında mutlak gereksinim duyduğu yağ asitlerini enerji için kullanmaktan çok, metabolize etmeden doğrudan hücre lipidlerinin yerine koyarlar. Normal insan saçlı derisinde bulunan yağların mantarın lipid ihtiyacını karşılayabildiği gösterilmiştir (77). Lipofilik Malassezia mayaları trigliseridleri yağ asitlerine parçalayan ve deri inflamasyonunu tetikleyebilen lipaz üretir. Mantar hem in vitro hem de in vivo lipaz üretimine işaret eden lipolitik aktivite gösterir (85). *M. Furfur*'un, kompleks lipidleri metabolize etme yeteneğine sahip olan enzimleri sekrete ettiği saptanmıştır. Bu lipolitik sistemin *M. Furfur*'un büyümesi için kritik bir önemi vardır. Çünkü bu maya eksojen kaynaklı yağ asitlerine sıkıca bağlanma özelliğine sahiptir (86). Ayrıca Malassezia'ların antibakteriyel ve antifungal özellik gösteren metabolit olan azelaik asite sahip olduğu gösterilmiştir (87,88). Malasseziaların hücre duvarı etrafında bulunan dış lameller tabakanın membran benzeri yapıda olduğu ve bu özelliği sayesinde insan derisine invaze olduğu ve katetere kolonize olmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir (89).

2.2.3. İmmünoloji

Malasseziaların lipidden zengin kapsüllerinin konağın algılamasını maskeleydiği ve bu tabakanın azalmasının inflamatuvar yanıtı ortaya çıkardığı öne sürülmektedir (90). Malasseziaların immün sistemi downregülasyon yeteneği mevcuttur. Malassezia maya hücreleri, insan periferik mononükleer hücreleri ile inkübe edilir, bunlar üretilen proinflamatuvar sitokinlerin seviyesini azaltma yeteneğine sahiptir (91). Malassezia türlerinin lipid tabakası keratinositlerde üretilen sitokinleri düzenler. Araştırmacılar, kapsülü çıkarılmış Malassezia preparatlarının IL-6, IL-8 ve IL-1 üretimini önemli ölçüde arttırdığını ve intrasellüler IL-10 düzeyini

azalttığını tespit etmişlerdir (90). Benzer şekilde, lipidi alınmış Malassezialara yanıt olarak üretilen IL-1 β , IL-6 ve TNF- α seviyelerinin çok arttığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, Malasseziaların lipid mikrofibriller tabakasının inflamasyonun indüklenmesinden maya hücrelerini koruyabilmesini ve insan derisinde organizmanın normal kommensal durumunu açıklamayı sağlar (91). Malassezia cinsinin lipidden zengin yapısının immünomodülatuar olması, hastalığa neden olma kabiliyetini anlamada önemlidir. Retiküloendotelial sistemi stimüle etmeleri ve kompleman kaskatını aktive etmeleri, sitokin salınımının supresyonu ve fagositik alım ile öldürme yeteneği ile çelişmektedir (78).

Araşidonik asit metabolitleri derinin iyi bilinen inflamatuvar mediatörlerindendir. Plotkin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, *M. Furfur* kültür süpernatantlarının farelere inoküle edilmesinden sonra elde edilen biyopsiler, inflamatuvar yanıtın bir kanıtı olarak gösterilmiştir. Bu bulguların sonucu olarak *M. Furfur*'un metabolik ürünleri açığa çıkararak inflamatuvar yanıtı tetikleyebileceğini tespit etmişlerdir (86).

Malassezia'ların kompleman sistemini alternatif yol (92) ve klasik yoldan (immün kompleks aracılıyla) etkinleştirebildikleri bildirilmiştir. Her iki yolun da tetiklenmesinin hücre yoğunluğuna ve zamana bağlı olduğu bildirilmiştir. Kompleman aktivasyonu yeteneğinin seboreik dermatitte iltihaptan sorumlu mekanizma olduğu öne sürülmüştür. Komplemanın alternatif yolunun başlangıç aşamasında iş gören proteinlerin normal deride bulunduğu bilinmektedir. Kompleman aracılı inflamasyon psoriasisde de bildirilmiştir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda seboreik dermatit lezyonlarında sadece Malassezia hücre topluluklarının çevresinde C3 biriktiği gösterilmiştir. Dolayısıyla kompleman olasılıkla seboreik dermatitte iltihap oluşumuna katılmaktadır, ancak pityriasis versikolor lezyonlarında bu durum gösterilememiştir (78).

İnsan nötrofilleri Malassezia'yı komplemana bağımlı süreçle içine almakta, iki saat sonra hücrelerin %5'i öldürülmekte, mayaların önceden ketokonazol ile işlem görmesi durumunda bu intrasellüler öldürme oranı önemli ölçüde artmakta %23'e yükselmektedir. Nötrofillerin mantarı öldürmesi sınırlı gözükmemektedir (93). Malassezia'ların nötrofillere direnç mekanizmaları henüz bilinmemektedir. Yeni

çalışmalarda, canlı veya ısıyla öldürölmüş Malassezias tarafından uyarılan monositlerin IL-8 üretimini arttırdığı, granölitlerin uyarıldığı ve sonuçta hem IL-8 hem de IL-1 α düzeyinin yükseldiği; opsoninlenmiş ve canlı hücrelerin, opsoninlenmemiş ve ısıyla öldürölmüş hücrelerden daha iyi uyarıcı olduğu; IL-1 α 'nın lenfositlerin etkinleşmesini, nötrofillerin kemotaksisini ve etkinleşmesini aktive ettiği ve iltihabı arttırdığı bildirilmiştir (77).

Malassezia'ya karşı oluşan hümorale bağışıklık yanıtına gelince, maya hücrelerine karşı gelişen immünglobulinler deri hastalığı bulunmayan normal bireylerde de bulunmaktadır. Anlamalı bir yüzeyle mantar hastalığı öyküsü bulunmayan genç ve orta yaşlılar üzerine yapılan araştırmada, yalnız orta yaşlılarda Malassezia IgM antikorunun anlamalı düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bir başka çalışmada 29-82 yaş arasındaki normal kimselerde serum Malassezia IgG düzeyleri araştırılmış, en yüksek titrenin 29-31 yaşlarda bulunduğu belirlenmiştir. Yakın tarihli bir çalışmada, mantar hastalığına atıf edilebilecek belirtileri olup olmadığı dikkate alınmaksızın yaşları 0-80 arasında olan bireylerden toplanan 868 serum örneğinde Malassezia'ya karşı hümorale bağışıklık immünoelektroforezle incelenmiş, bunların %31'inde antikor saptanmış, 11 yaşın altındakilerde hiç bulunmamış ve en yüksek prevalans 31-40 yaş grubunda bulunmuştur. Farklı popölyasyonlar ve farklı serolojik yöntemlerle yapılan çeşitli çalışmalardan anlaşılabilen ortak sonuç bireylerin çoğunda bir kısım antikorların bulunduğu, IgA düzeyinin genelde düşük olduğu, dolayısıyla Malassezia'nın mukozaları duyarlılaştırılmasının önemli bir yol olarak gözökmektedir. Mantarların miçel antijenleri kullanılarak 12 sağlıklı bireyde indirekt immünofloresans ile IgM, IgA, IgG ve alt sınıfları belirlenmiş, en yüksek titre IgG için bulunmuştur. Normal deri de miçelli şeklin antijenlerini tanımakta ve yanıt vermekte olabileceği gibi bu durum diğer mikroorganizmalarla ortak antijenlerden ileri de gelebilir (77).

2.2.4. Malasseziaların Vücuttaki Dağılımı ve Yaşla İlişkisi

Malassezia türleri normal insan deri florasının üyesi olmakla beraber bu türlerin çeşitli yerleşim bölgelerindeki yoğunluğu değişkendir. Bu mikroorganizmalar yağdan zengin alanlarda sıklıkla bulunurlar (78). Kolonizasyonları özellikle saçlı deri, gövdenin üst bölümleri ve fleksural bölgelerdedir. Malassezia türleri saç, tırnak ve müköz membranları infekte etmezler (94). Farklı popülasyonlardaki ve farklı yaş gruplarındaki taşıyıcılık oranlarını araştıran çalışmalar mevcuttur. Malassezia türlerinin klinik önemi konusunda yapılan çalışmalar, etkenin invitro ortamda zor üremesi ve etkeni izole etme, işleme alma ve tanımlama konusunda karşılaşılan güçlükler nedeniyle çelişkilidir (95).

Bergbrant ve arkadaşlarının (96) Malassezia türlerinin derideki yoğunluğunun yaşla ilişkisini araştırdıkları çalışmada, 30 ile 80 yaşları arasındaki 60 sağlıklı bireyi incelemişler. Deri lipid içeriği düşük olan yaşlı bireylerde Pityrosporum Orbiculare sayısının daha az olduğunu tespit etmişlerdir.

Gupta ve Kohli (97) Malassezia türlerinin dağılımını kontakt plak doldurularak LN agar besiyeri kullanarak, klinik olarak sağlıklı 245 kişinin saçlı deri, alın, göğüs ve sırt bölgelerinden alınan örnekleri altı farklı yaş grubuna göre araştırmışlar, <14 yaş grubunun daha ileri yaştakilere göre daha sıklıkla mantar taşıdıklarını belirlemişlerdir. *M. Globosa*'nın genç olgularda daha sık olduğunu, *M. Sympodialis*'in gençlerde bulunma sıklığının daha düşük olduğunu, adölesan ve erişkinlerin derisinde ise daha fazla miktarda bulunduğunu tespit etmişlerdir. İnsan derisinden ayrılan Malassezia türlerinin yaşa ve vücut bölgesine göre değiştiğini bildirmişlerdir.

Leeming ve arkadaşları (98) klinik olarak normal erişkin vücudunun 20 kadar çeşitli bölgesini incelemişler ve genç erişkinlerin üst gövde bölgesinde ve başın en az bir bölgesinde yüksek miktarda *M. Furfur* tespit etmişlerdir. Miktarların erkeklerde kadınlara göre, alt gövde bölgesinde ve üst bacak bölgesinde önemli ölçüde yüksek olduğunu bulmuşlardır.

İran'dan Tarazoorie ve arkadaşlarının (99) pityriasis versikolor'lu 94 hasta ve klinik olarak sağlıklı yaş ve cinsiyet uyumlu 100 kişilik kontrol grubundan deri kazıntısı örnekleri alıp modifiye Dixon agar besiyerine ekim yaparak çalışmışlar. Lezyonlardan tüm vücut bölgelerinde pityriasis versikolor'da en baskın türün *M. Globosa* olduğunu tanımlamış, sonra sırasıyla *M. Furfur*, *M. Sympodialis*, *M. Obtusa*, *M. Slooffiae* ve sağlam kimselerden de *M. Globosa*, *M. Sympodialis*, *M. Furfur*, *M. Slooffiae* ve *M. Restricta* türlerini izole etmişler; sağlıklı bireylerde de en önde gelen türün *M. Globosa* olduğunu bildirmişlerdir.

Kore'de yapılan bir çalışmada çeşitli yaş gruplarında, çeşitli vücut bölgelerinde deri lipid düzeyindeki farklılığı yansıtan şekilde mevcut *Malassezia* tiplerinin de farklılık gösterdiğini saptamışlardır. Yaşları 0 ila 80 arasında değişen sağlıklı 80 erkek ve 80 kadın bu çalışmaya alınmıştır. Yaşa göre en yüksek pozitiflik 21-30 ve 31-40 yaş gruplarında %74.2 olarak bulunmuştur. Bölgelere göre değerlendirmede ise en yüksek pozitif kültürün saçlı deride %90 olduğu bulunmuştur. 0-30 yaş arası gruplarda predominant türün *M. Globosa* olduğu, 41-80 yaş arası gruplarda ise baskın türün *M. Restricta* olduğunu, 31-40 yaşında ise *M. Sympodialis*'in en yaygın tür olduğu tespit etmişlerdir. Vücut bölgelerine göre yaptıkları değerlendirmede *M. Restricta*'nın sıklıkla saçlı deride, alında, yanakta bulunduğunu, *M. Globosa*'nın ise sıklıkla göğüste bulunduğunu saptamışlardır (100).

Çocuklardaki kolonizasyonla ilgili veriler de çelişkilidir. Erişkinlerde olduğu gibi örnek alma yönteminin ve kullanılan kültür besiyerinin duyarlılığı önem taşımaktadır. Yeni doğanlarda en uygun yöntem eküvyonla sürüntü alınmasıdır. İki aylıktan 14 yaşa kadar 60 sağlıklı çocuğu inceleyen bir araştırmada, *Malassezia* pozitifliği elde edilememiştir. Aksine başka bir çalışmada sağlıklı çocukların saçlı derisinde %74, sırtlarında %93, alınlarında %87 oranlarında belirlenmiştir (78). Yapılan bir çalışmada 5 yaş altında *P. Orbiculare* bulunmamış ve 15 yaşında en yüksek insidanda olduğu tespit edilmiş ve kolonizasyonun puberte civarında sebace bezlerin etkinliğinin artmasıyla korele olarak arttığı tespit edilmiştir (101). *Malassezia*'nın prematüre yenidoğanlarda kateterle ilişkili fungemilerden giderek artan sayıda ayrılması sebebiyle kolonizasyon oranları araştırılmış ve hastanede yatan yenidoğanlarda %37 ve %100 gibi oranlar bildirilmiştir. Düşük doğum ağırlığı,

hastanede yatış süresinin uzaması, gibi faktörlerin bu grupta kolonizasyona hazırlayıcı olabildiği öne sürülmüştür. Ancak sağlıklı yeni doğanlarda henüz sistematik bir araştırma yapılmamıştır (78).

2.2.5. Malassezia ile İlişkili Hastalıklar

Malassezia mayaları normal mikrofloranın bir parçası olduğu halde, bazı durumlarda yüzeysel deri enfeksiyonuna neden olabilirler. Malassezia cinsi mayalar insan cildini etkileyen birkaç hastalık ile ilişkilidirler. Bu hastalıklar; pityriasis versikolor, malassezia (pityrosporum) follikülüti, seboreik dermatit, atopik dermatit, psoriasis ve daha az sıklıkla konfluent ve retiküle papillomatosis, onikomikoz ve geçici akantolitik dermatoz'dur. Ayrıca Malassezia sistemik enfeksiyon ve fungemiye de neden olabilmektedir. Santral venöz kataterden parenteral lipid içerikli beslenme uygulananlarda ve altta yatan çeşitli koşulları bulunan prematüre yeni doğanlarda Malassezia'nın neden olduğu kataterle ilişkili fungemiler ile yine yenidoğanlarda fungemi ve sepsis vakaları bildirilmiştir (77,95,102). Sıklıkla ilişkili olan hastalıklar aşağıda özetlenmiştir.

2.2.5.1. Pityriasis Versikolor (Tinea Versikolor)

Pityriasis versikolor önceden genel olarak *Malassezia furfur* olarak adlandırılan Malassezia türü mantarların neden olduğu stratum korneumun yüzeysel enfeksiyonudur (103,104). Pityriasis versikolor sık rastlanılan bir hastalık olup yaz aylarında dermatoloji hastalarının %3'ünü oluşturmaktadır (105). Hastalık seboreik bölgelerde normal florada bulunan, lipofilik bir maya olan *Malassezia furfur*'un (pityrosporum ovale veya pityrosporum orbiculare) predispoze faktörler sayesinde blastospor formundan miçelial forma dönüşmesi sonucu ortaya çıkar (106,107). Son yıllarda yapılan çalışmalarda Pityriasis versikolor'un başlıca etkeninin *M. Globosa* olduğunu bildirilmiştir (104,108). Pityriasis versikolor gelişiminde eksojen ve endojen bir takım predispoze faktörler rol oynar. En önemli eksojen neden yüksek sıcaklık ve nemdir ve tropikal bölgelerde daha sık rastlanır. Giysiler veya

kozmetiklerle derinin kapatılması da eksojen faktörlerdendir. En önemli endojen faktörler ise yağlı deri, hiperhidroz, malnütrisyon, herediter faktörler, oral kontraseptif kullanımı, sistemik kortikosteroid tedavisi, immünsupresif ajan kullanımı ve immün yetmezliktir. Ancak bu hastalığın gelişiminde hijyenin önemi yoktur (106,107,109). Kan bağı olan kişilerde Pityriasis versikolor daha sık olarak görülmektedir, ancak bunun konak-hassasiyet faktörü ile mi yoksa P. Orbiculare'nin artmış kolonizasyonu ile mi ilgili olduğu açıklığa kavuşmamıştır. Eşlerde de infeksiyon bir arada görülebilir, bazı durumlarda infeksiyon kişinin kendi deri florasından değil başka bir hastadan geçiş yoluyla da olabilmektedir. Her iki cinste eşit olarak görülmektedir ancak farklı yaşlarda hassasiyet değişmektedir. Ilıman iklimlerde hastalık çocukluk çağında ve ileri yaşlarda nadir olup 20'li yaşlarda ise pik yapmaktadır (94).

Hastalar hafif kaşıntı tariflese de genelde asemptomatiktir. Çoğu hastanın yakınması hastalığın kozmetik görünümü etkilemesi nedeniyledir. Lezyonlar genellikle gövde üst bölgesi, kolların üst kısmı, boyun ve yüzde lokalize olup yuvarlak ya da oval makül, papül şeklinde bazen birbiri ile birleşme eğilimi gösterebilirler. Ayrıca lezyonlar hipopigmente ya da hiperpigmente olabilir. Lezyonlar, pembeden, açık ve koyu kahverengi, hatta siyah renkli olarak farklı renklerde görülebilir ve hafif pullanma karakteristik bir bulgudur (106,107). Pityrosporum tarafından oluşturulan lipoperoksidasyon sürecinin deri lezyonlarındaki hipopigmente görünümünden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca ultrastrüktürel çalışmalarda melanosit yıkımı bulunduğu gösterilmiştir. Melanosit yıkımı, bu bölgede repigmentasyonun neden aylar veya yıllar boyu sürdüğünü açıklamaktadır (105). Hiperpigmente lezyonların kahverengi renginin ise melanozom büyüklüğünün artması ve dağılımının değişmesinden ileri geldiği bildirilmiştir (77).

Tanıda lezyonlu deriden alınan kazıntı örneklerinin %10'luk KOH (potasyum hidroksit) ile preparasyonu sonrasında, mikroskopta incelendiğinde yuvarlak tomurcuklu hücreler ve hifler görülür. Bu durum "spagetti ve köfte manzarası" olarak tanımlanmıştır. Ayrıca Wood ışığı muayenesinde pityriasis versikolorun ince skuamlı lezyonları sarı ve sarı-yeşil flöresans verirler. Ancak yeni duş almış

hastalarda bu lezyonlar gözden kaçabilir. Bir diğer önemli bulgu da lezyon alanı tırnak ucuyla kazınması sonucu "yonga belirtisi"nin görülmesidir. Taniya yardımcı bir diğer özellik ise, lezyonların gövde, ense ve ekstremitelerin proksimal kısımlarındaki tipik dağılımıdır (105). Tedavide lokal antifungaller (ketokonazol %'lik krem/şampuan, terbinafin %1'lik krem/solüsyon, klotrimazol %1'lik solüsyon) ve yaygın, sık yineleyen, topikal tedavilerin etkisiz kaldığı hastalarda sistemik antifungal ilaçlar (200 mg/gün 5-7 gün İtrakonazol/200 mg/gün 10 gün yada 400mg tek doz ketononazol/ flukonazol) kullanılır. Ayrıca selenyum sülfid %2,5 solüsyon, çinko pirityon şampuan, keratolitik kremler, %25'lik sodyum hiposülfid, %50'lik propilen glikol ve yerel retinoik asitler de pityriasis versikolor tedavisinde kullanılabilir (110).

2.2.5.2. Malassezia (Pityrosporum) Follikülit

Malassezia follikülit, etkeni *M. Globosa* (111) olan, üst gövde ve üst kol bölgesinde küçük eritematöz papül ve/veya püstüller ile karakterize kronik bir hastalıktır. Hastalarda orta şiddette ya da şiddetli kaşıntı gelişebilmektedir. Lezyonlar kolayca kalkabilen kabukla iyileşirler. Hastalık çoğunlukla akne vulgaris ve seboreik dermatiti olan yağlı ciltli gençleri etkiler. Malassezia follikülit nemli ve sıcak havayı tercih eder, antibiyotik kullanımı sonrası gelişir. Histolojik olarak santral ve derin folliküle malassezia mayalarının çok sayıda invazyonu ile lenfosit ve histiyositleri içeren inflamatuvar infiltrat, follikül duvarının fokal rüptürü gözlenir (112).

2.2.5.3. Seboreik dermatit

Seboreik dermatit en sık sebace bezlerden zengin yüz, kafa derisi ve üst gövde gibi vücut alanlarında görülen, sebore ile ilişkili inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalık genel popülasyonun %1-3'ünde görülür, erkekler daha sık etkilenir. AIDS ve Parkinson hastalarında sıklıkla saptanır. Seboreik dermatit gelişiminde etkisi olan pek çok endojen ve ekzojen faktör arasında lipofilik Malassezia mayalarıyla ilgili yakın zamandaki geniş veriler bu mayaların seboreik

dermatit'te önemli bir etiyolojik faktör olduğunu göstermiştir (113,114). Tajima ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *M. Globosa* ve *M. Restricta*'nın seboreik dermatitli hastalarda sık rastlandığı (115), özellikle de *M. Restricta*'nın baskın tür olduğu ortaya konulmuştur (116). Prohic'in yaptığı çalışmada da bunu destekler nitelikte sonuçlar elde edilmiştir (117).

Antifungal tedavi derideki mayaların sayısını azaltarak seboreik dermatitte düzelmeyi sağlar. Antifungal ajanlardan azollerin (bifonazol, itrakonazol, ketokonazol) anti-inflamatuvar aktivitesi olduğu gösterilmiş olup bu sayede semptomların iyileşmesine yardımcı olabilirler. Diğer topikal antifungal ajanlardan, terbinafin, butenafin, siklopiroks ile immünomodülatuvar olan pimekrolimus ve takrolimus da tedavide etkilidir. Ayrıca hint defnesi yağı, bal ve sinnamik asitin de *Malassezia* türlerine karşı antifungal aktiviteleri mevcut olup seboreik dermatit tedavisinde faydalı olabileceğinden bahsedilmektedir (113).

2.2.5.4. Atopik dermatit

Etiyolojisi halen tam olarak bilinmeyen, sık rastlanılan, kronik, inflamatuvar deri hastalığıdır. Hastalık, emosyonel stress, infeksiyonlar, mekanik veya kimyasal iritanlar, terleme veya allerjenler tarafından tetiklenebilmekte ve immün yanıt oluşmaktadır. Atopik dermatitli hastaların, özellikle ciddi hastalığı olanların, genellikle total IgE düzeyi yüksektir. Hastalığın *Malassezia* ile ilişkisi ilk olarak yüz ve boyunda kaşıntılı, ekzematöz lezyonları olan hastaların *Malassezia*'ya karşı pozitif deri yama testi ile gösterilmiş ve bu hastaların ketokonazol tedavisine çok iyi yanıt aldıkları tespit edilmiştir (78). *Malassezia* türlerinden özellikle *M. Globosa* ve *M. Restricta*'nın atopik dermatitte önemli rolü olduğu bildirilmiştir (115,118). Atopik dermatitli hastalar ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada hastaların yaklaşık %90'ında *M. globosa*, *M. Restricta* ile yaklaşık %40'ında *M. Furfur* ve *M. Sympodialis* tespit edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda ise örneklerin %44 ile %61 arası sıklıkta *M. globosa*, *M. Restricta* ve *M. Sympodialis* ve %11'inde *M. Furfur* saptanmıştır (119).

2.2.5.5. Psoriasis ve Malassezia Arasındaki İlişki

Psoriasisli hastalarda önemli rolü olması muhtemel mikroorganizmalar arasında mantar türlerinden *Malassezia ovalis* (*Pityrosporum ovalis*) ve *Candidalar*ın (özellikle *Candida albicans*) olduğu bildirilmiştir (120). *Candida* türlerinin psoriasisin alevlenmesinde ve kalıcı hale gelmesinde etkili tetikleyici bir ajan olduğu vurgulanmıştır (4,6). Aynı şekilde *Malassezia* türü maya mantarlarının da psoriasis tetiklediği, psoriatik lezyonların gelişimi ile ilişkili olduğu ve psoriasisin alevlenebileceği bildirilmiştir (5,7,121).

Malassezia türleri ile temastan sonra insan ve hayvanlarda psoriasis benzeri lezyonlar geliştiği rapor edilmiştir (36,37). Isı ile öldürülmüş *Malassezia ovalis* psoriasisli 10 hastanın lezyonsuz ön kolunun volar yüzeyine yama testi ile uygulanmış ve 10 kişide de bu bölgede psoriasis lezyonu geliştiği tespit edilmiştir (36). Aynı şekilde öldürülmüş *Malassezia ovalis* süspansiyonlarının tavşan derisine uygulaması sonrasında tavşanda makroskopik ve mikroskopik uyumlu insan psoriasis benzeri lezyonlar oluştuğu bildirilmiştir (37).

Psoriasisin aynı zamanda güçlü bir genetik bileşeni olduğu bilinmektedir. Bu nedenle araştırmalarda psoriasisli hastaların immün reaksiyonları incelenmiş ve bu kişilerde *Malassezia* mayalarına ve bunlardan türetilen proteinlere immünolojik yanıtın bulunduğu gösterilmiştir (8,122,123).

Psoriasisli hastaların çoğunda antikor fonksiyonunu tanımlayan band sistemi ile *Pityrosporum ovale*'nin maya fazına karşı spesifik humoral immün yanıt geliştiği tanımlanmıştır (124). *Malassezia* mayalarının antiinflamatuvar T helper 2 sitokinler üzerine downregülasyon etkisinin guttat psoriasisin ortaya çıkmasında katkısı olabileceği bildirilmiştir (125). Kanda ve arkadaşları, psoriatik hastaların ve atopik dermatitli hastaların periferik kanlarındaki mononükleer hücrelerinde üretilen ve T helper 1 ve T helper 2 ile ilişkili sitokin, kemokin ve prostoglandin E2'yi *Malassezia* mayalarının indüklediğini keşfettiler (126).

İnvitro deneylerde, *M. Furfur* pozitif olan psoriasisli hastaların keratinositlerinde yara iyileşmesinde önemi olan TGF-β1 (transforming growth factor-beta 1) ve integrin zincirlerinin arttığı, bununda keratinosit migrasyonu, hiperproliferasyonu ve psoriasis benzeri fenotipe neden olduğu bildirilmiştir (121). Yine aynı çalışmada *M. Furfur* pozitif psoriasisli hastaların keratinositlerinde HSP'lerin özellikle de HSP 70'in arttığı gösterilmiştir. Derinin mikrobiyal patojenler ve diğer stress stimülasyonları ile HSP ekspresyonu uyarılır. Son zamanlarda, HSP'nin sitokin benzeri etkisi ve immünomodülatör özelliği ile otoimmün hastalıklarda rol oynadığı üzerinde durulmaktadır. *M. Furfur*'un TGF-β1, integrin zincirleri ve HSP 70 moleküllerinin artmış üretiminin hücre migrasyon ve proliferasyonunu arttırdığı, bunun da psoriasisin şiddetlenmesine neden olduğu düşünülmektedir (121).

Toll-like reseptörler, doğal immünitinin mikrobiyal işgalcilere yanıtında rol oynarlar. Malassezia mayalarının, TLR 2 ile antimikrobiyal peptit olan human β2 defensin ve keratinositlerden kaynaklanan bir kemokin olan IL-8'in ekspresyonunu arttırdığı ve bunların psoriasisin başlamasında tetikleyici rol oynadığı ortaya konmuştur (127).

Brunke ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmaya göre *M. Furfur*'un yüksek enzimatik aktiviteye ve lipaz aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu aktivite son zamanlarda keşfedilmiş olan 54.3-kDa'luk ekstrasellüler lipazı kodlayan MfLIP1 geni tarafından düzenlenir (128). Ancak psoriasisin hiperproliferatif sürecinde görev alan ve deri inflamasyon mediatörleri olarak bilinen araziidonik asit ve metabolitleri *M. Furfur*'un lipaz sekrete etmesi aracılığıyla epitelial hücre membranlarından serbestlenir. Bu şekilde *M. Furfur* psoriatik semptomların alevlenmesini provoke ediyor olabilir (86). Tüm bu bilgiler ışığında sağlıklı bireylerin cildine göre psoriatik lezyonlarda daha yüksek sıklıkta izole edilen ve daha yüksek enzimatik aktiviteye sahip olan *M. Furfur*, psoriasis'deki inflamatuvar cevabı ve hiperproliferatif dermatozu daha ilerletiyor olabilir (7). Lipofilik Malasseziaların erkek genital bölge mikroflorasındaki varlığı, bu bölgelerdeki sebace bezlerin (Tyson bezleri) bulunması nedeniyle olduğu ve bu mayaların balanit, seboreik ekzema veya psoriasisin patolojik süreci ile ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır (129).

Psoriatik hastalar hem *Malassezia* mayalarına hem de onlardan salınan proteinlere ve ayrıca lezyonel deriden izole edilen mayalara reaktif T hücrelerine karşı immünolojik yanıtı sahiptirler (130). Kontrol grubunda bulunmayan ancak psoriatik hastaların serumunda mevcut olan bazı antikorlar, *Malassezia* glikoproteinlerinin N-asetilglukozamin terminaline karşı atağa geçer (131).

Malassezia'dan elde edilen çözünür komponentlerin, psoriatik hastaların polimorfonükleer lökositleri için kemoatraktan özellikte olduğu, bu nedenle psoriasisin köbnerizasyonunda *Malassezia*'ların rolü olabileceği söylenmektedir (38,39).

Antifungal ajanlardan bifonazol (132) ve ketokonazolun *Malassezia* mayasına karşı antifungal etkisi ile ya da indirekt olarak *Malassezia*'nın lenfosit aracılı immün yanıtı supresyonu ile psoriasisise direkt olarak potansiyel etkisi gösterilmiştir. Psoriasisli hastalardaki deri lezyonlarının oral ketokonazol ile düzeldiği rapor edilmiştir (133-135). Yine psoriasisiste oral nistatin ve flukonazol tedavilerinin etkinliğinden bahsedilmiştir (38,136). Sistemik ve topikal imidazol derivelerinin saçlı deri psoriasisinde faydalı olduğu bildirilmiştir (137). Bu sonuçlar *Malassezia*'nın psoriasisisteki diğer bir antijenik stimulus olduğuna işaret etmektedir. Yapılan çalışmalarda *M. Globosa* (138,139) ve *M. Restricta* (140)'nın psoriasisiste belirlenen major deri türleri oldukları rapor edilmiştir (141). Psoriasisisteki deri *Malassezia* florasının major iki üyesinin bu türler olduğu söylene de kesin değildir, bu nedenle güvenilirlik için kantitatif analizler yapılmaktadır (140).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2010-2011 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran hastalardan psöriasis tanılı, 18 yaş ve üzeri, 18'i erkek 16'sı kadın olmak üzere toplam 34 hasta ile, yaş ve cinsiyetleri eşleştirilmiş 14'ü erkek 16'sı kadın toplam 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Çalışma yapılmadan önce Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındı. Bunun yanında hasta ve sağlıklı kişilerden gönüllü onam formları alındı. Çalışmaya alınanların demografik verileri (yaş, cinsiyetleri ve hastaların hastalık süresi) yüzyüze görüşme usulü ile kaydedildi. Ayrıca hastaların PAŞİ değerleri hesaplanarak kaydedildi. Tüm bu bilgiler istatistik programı kullanılarak (Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 16.0 paket program) kaydedildi. Son 1 ay içerisinde sistemik steroid ve diğer immüsupresif tedaviler, sistemik veya topikal antifungal, son 1 hafta içerisinde topikal steroid ve son 1 gün içerisinde nemlendirici kullanımının olması, son 3 gün içerisinde banyo yapmış olması, immüsupresif hastalık, gebelik durumu çalışmaya alınmama kriterleri olarak belirlendi.

3.1. Klinik Değerlendirme

Kliniğimize başvuran hastalar dermatolojik muayeneden geğirildi. *Psoriasis vulgaris* tanısı tipik klinik görünüm ve diğer ayırıcı tanıya giren hastalıkların dışlanması ile konuldu. PV tanısı alan hastaların hem lezyonlu ve hem de lezyonu olmayan 4 farklı anatomik bölgesi (saçlı deri, gövde, kol ve bacak) ile kontrol grubunda yer alan sağlıklı gönüllülerin yine aynı 4 bölgesinden örnekler alındı.

3.2. Mikolojik değerlendirme

3.2.1. rnek Alımı

Tüm hasta ve kontrol grubuna dahil edilen gönüllülerden örneklerin alınması Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikoloji laboratuvarında yapıldı. Örneklerin alınacağı bölge öncelikle %70'lik etil alkolle temizlendi ve alkolün uğması için bir süre beklenildikten sonra örnekler alındı. Örneklerin alımı steril bistüri yardımı ile yapıldı (Resim 1). PV'li hastaların lezyonlu ve lezyonsuz derisi ile kontrol grubunun sağlıklı derisinden bistüri ile kazıntı şeklinde alınan toplam 392 örnek modifiye Dixon agara ekildi. Her bölgeden alınan örnek ikişer petri plağına ekildi. Ekim yapılan plaklar aerop şartlarda, 32°C'de 7-10 gün süre ile inkübasyona bırakılarak değerlendirildi. Plakların muayenesi üreme açısından günlük olarak yapıldı. Inkübasyon sonunda maya tarzında üreme tespit edilen kolonilerin *Malassezia* açısından doğrulanması için konvansiyonel yöntemlerden istifade edildi (142). Üreme tespit edilen plaklardaki hücreler toplanarak PBS (phosphate buffer saline) içinde homojenize edilerek 1.5 ml'lik ependorf tüplere alındı ve PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) alışması yapılmaya kadar -70 C⁰'de saklandı.



Resim 1: Psoriasisli hastanın lezyonundan bistüri yardımıyla kazıntı örneği alım işlemi.

3.2.2. Kültür

3.2.2.1. Kullanılan Besiyeri

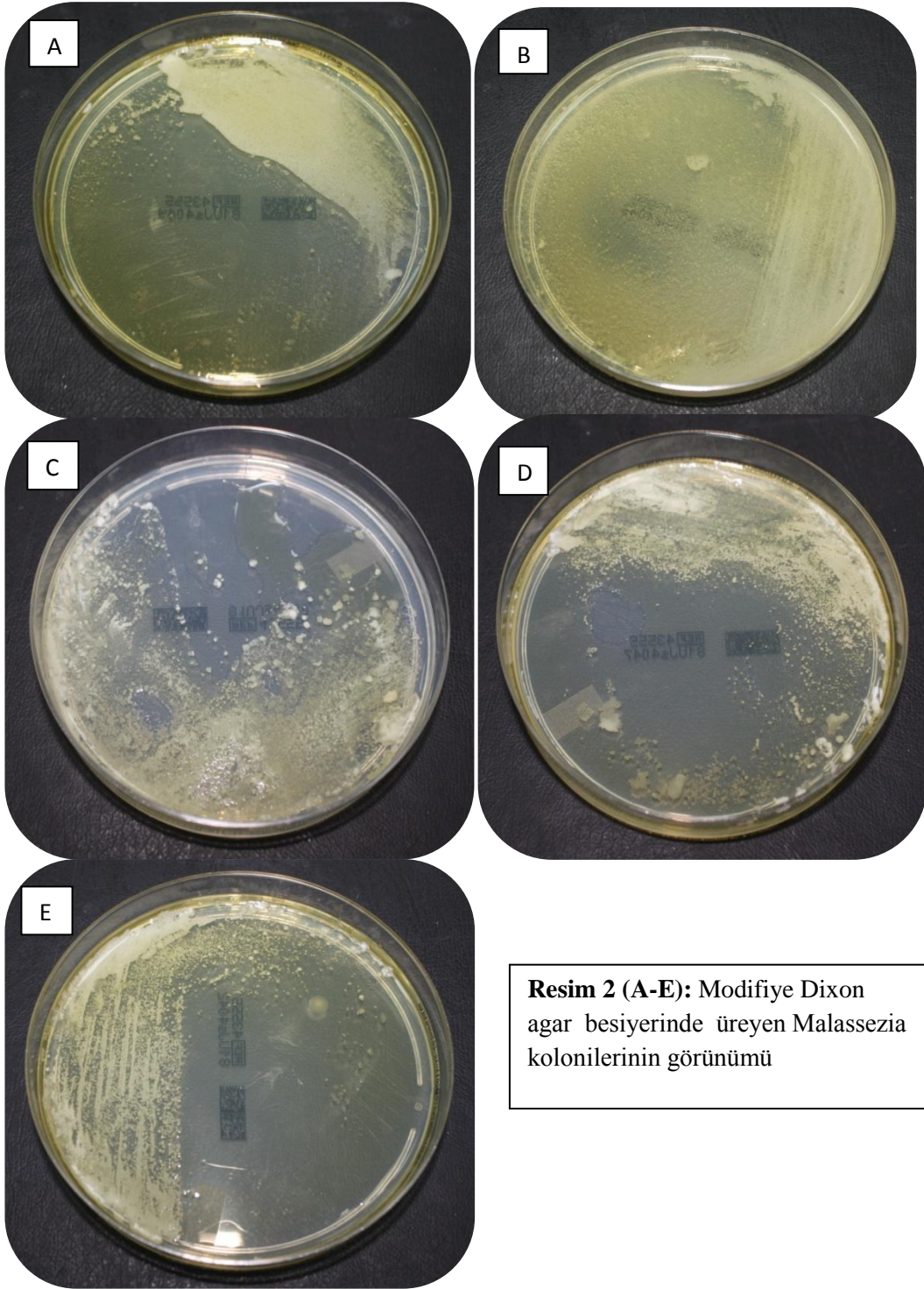
Malassezia türlerinin primer izolasyonu amacıyla formülü aşağıda verilen besiyeri kullanıldı. Besiyerleri Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikoloji laboratuvarında hazırlandı.

Modifiye Dixon Agar

Malt ekstrat (Oxoid L39)	18 g
Pepton (BDH 44075)	18 g
Bakto agar (BD)	7.25 g
Öküz safrası (Oxoid L50)	10 g
Tween 40 (Merck)	5 ml
Gliserol Mono-oleat (Sigma)	2.5 ml
Distile su	500 ml
Kloramfenikol (Sigma)	% 0.5

1. İlk olarak tabloda verilen ilk 4 kimyasal tartıldıktan sonra distile su içinde 15 dk. çalkalayıcıda çözüldü.
2. Sonra karışım kaynama noktasına kadar ısıtılıp soğutuldu.
3. Isıtma soğutma işlemi 2 kez tekrarlanarak hazırlanan karışım otoklavda (121°C’de 1,2 atm. basınç altında 15 dk.) steril edildi. Daha sonra besiyeri 42°C’nin altına kadar soğutularak oleik asit, gliserol, Tween 40, kloramfenikol ve sikloheksimit (Sigma) ilave edildi. Steril petri kaplarına 4-5 mm kalınlığında döküldü.

Klinik örnekler petri kaplarına inoküle edildikten sonra üzerine besiyeri yüzeyini kaplayacak şekilde, filtre edilerek sterilize edilmiş zeytin yağı ilave edilerek aerop koşullarda, 32 °C’de 7-10 gün inkübasyona bırakıldı. Resim 2 (A-E)’de modifiye Dixon agardaki *Malassezia* kolonilerin görünümleri gösterilmektedir.



Resim 2 (A-E): Modifiye Dixon agar besiyerinde üreyen *Malassezia* kolonilerinin görünümü

3.2.3. PCR

Klinik örneklerden izole edilen genomik DNA'lardan malassezia türlerinin 26S rDNA dizisine dayalı aşağıdaki primer çifti kullanılarak PCR amplifikasyonu yapılmıştır.

Forward: 5'-TAACAAGGATTCCCCTAGTA 3',

Reverse, 5'ATTACGCCAGCATCCTAAG 3'

Derin dondurucuda (-70 °C'de) saklanan fungal izolatlar 37 C'lik su banyosunda (benmari yöntemi) çözülerek modifiye Dixon agara örneklerin pasajları yapıldı. Pasaj yapılan örneklerin besiyerinin üzerinde beliren kolonileri toplanarak genomik DNA ekstraksiyonları yapıldı. Genomik DNA ekstraksiyonu ticari olarak temin edilen cam boncuklu kitler yardımıyla yapıldı. Genomik DNA ekstraksiyonları, Zymo Research (Roche, ZR Fungal DNA Kit) marka DNA izolasyon kiti kullanılarak, kolon filtre yöntemiyle aşağıdaki şekilde gerçekleştirildi.

Toplam 34 hasta ile 30 kontrol grubundan alınan örneklerin izolasyon işlemleri tamamlandıktan sonra PCR çalışma işlemine geçildi.

DNA ekstraksiyonu,

- 1) Ekstraksiyon için, 200 µl izotonik tampon içinde çözelti haline getirilmiş 50-100 mg fungal hücreler ZR BashingBead Lizis tüpü içerisine konuldu.
- 2) Üzerine kit içinde bulunan 750 µl Lizis solüsyonu eklendi.
- 3) Sonra yine kit içerisinde yer alan 2 ml'lik tüplerde bulunan boncuk çırpıcı (bead beatre)'da yüksek hızda 5 dk. süreyle karıştırıldı.
- 4) ZR Bashing Bead Lizis tüpler 10.000g de 1 dak. santrifüj edildi.
- 5) Santrifüj işlemi takiben 400 µl'lik süpernatant, toplama tüpündeki Zymo-Spin IV spin filtre içine aktararak 7.000 rpm de 1 dk. santrifüj edildi.
- 6) Toplama tüpündeki filtrat üzerine 1.200 µl Fungal DNA Binding tamponu eklendi.
- 7) Altıncı adımdaki karışımın 800 µl'si toplama tüpündeki Zymo-spin IIC kolona transfer edilerek 10.000 g'de 1 dk. santrifüj edildi.

- 8) Toplama tüpündeki sıvı atıldı ve 6. adım tekrar edildi.
- 9) Zymo-spin IIC kolon yeni toplama tüpüne alınarak üzerine 200 µl DNA ön yıkama tamponu eklendi ve 10.000 g'de 1 dk. santrifüj edildi.
- 10) Zymo-spin IIC kolon üzerine 500 µl Fungal DNA yıkama tamponu eklendi ve 10.000 g'de 1 dk. santrifüj edildi.
- 11) Son aşamada zymo-spin IIC kolon 1.5 ml'lik ependorf tüplere alındı. Üzerine 100 µl DNA Elution tamponu eklenerek 10.000 g'de 30 sn. santrifüj edildi. Böylece saf DNA elde edilmiş oldu.
- 12) En son aşamada ise kolon atılarak ependorf tüplerindeki DNA PCR çalışması yapılıncaya kadar -80 °C'ye kaldırıldı.

PCR amplifikasyonu toplam hacim 50 µl olacak şekilde reaksiyon karışımı aşağıdaki şekilde hazırlandı: 1µl kalıp DNA, her primerden olmak üzere 0.5 µM, her deoksinükleotid trifosfat (dNTPs) (AB gene, UK)'tan 0.20 mM, 5 µl 10x PCR tampon (MgCl₂ Klorürsüz (Promega corp.) ve 1.25 U Taq DNA polimeraz (Fermentas, USA) enzimi içerecek şekilde ayarlandı.

Thermal cycler (Bioder/ Thermal blocks XP cycler, Tokyo Japan)'da amplifikasyon döngüsü aşağıda gösterildiği şekilde uygulandı.

94 °C	5 dk.	30 döngü
94 °C	45 sn.	
55 °C	45 sn.	
72 °C	1 dk.	
72 °C	7dk.	

Amplifiye edilen PCR ürünleri CfoI (Roche Diagnostics, Mannheim Germany) ve BstF51 (Sib enzyme, Russia) restriksiyon endonükleaz enzimleri ile kesilerek *Malassezia* cinsinde yer alan türlerin (*M. Furfur*, *M. Globosa*, *M. Restricta*, *M. Sympodialis*, *M. Slooffiae*, *M. Obtusa* ve *Malassezia spp.* [tanımlanamayan türler]) spesifik tür paternlerinin ayırımı sağlandı. Kesim işlemi ile 21.5 µl PCR

ürünü ve 10 U enzim ile son hacim 25 µl olacak şekilde ayarlanarak 37 °C'de 3 saat inkübe edilerek gerçekleştirildi. PCR ve kesim ürünleri aşağıda açıklandığı gibi agaroz jel elektroforezinde yürütülerek görüntülendi.

PCR ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforezi ile Gösterilmesi:

PCR işleminden sonra malassezia türlerine özgü amplifikasyon ürünlerinin varlığı % 1.5'luk agaroz jelde yürütülerek araştırıldı. Agaroz jelin hazırlanmasında TAE (Tris, Asetat, EDTA) tamponu kullanıldı. TAE 50X olacak şekilde stok solüsyon olarak hazırlandı ve 1xTAE olacak şekilde sulandırılarak kullanıldı.

50X TAE (Tris-Asetat-EDTA) Elektroforez Tamponu: 1 litre

242 gr Tris Base (Sigma)

57.1 ml Glasiyal asetik asit (Merck)

100 ml 0.5 M EDTA (pH 8) (Sigma)

242 Gram Tris baz 600 ml distile su içerisinde çözdürüldükten sonra glasiyal asetik asit eklendi. En son olarak EDTA eklendi ve son hacim distile su ile 1 litreye tamamlandı.

1. Elektroforez için stok TAE solüsyonundan 1xTAE olacak şekilde distile su ile dilüe edildi.
2. 1xTAE tamponu içerisinde % 1.5'lik olacak şekilde agaroz tartılıp eritildi mikrodalga fırında çözüldü.
3. Jelin ısısı düşmeye başladığında (katılaşmadan hemen önce) içerisine 10 µg/ml olacak şekilde etidyum bromide (Merck, Germany) katıldı.
4. Sonra katılaşması için uygun taraklar kullanarak jel kalıbına döküldü.
5. Jel oda sıcaklığında katılaşmaya bırakıldı.
6. Katılaşan jel elektroforez tankına (Wealtec Elite 300 plus, Taiwan) yerleştirildi.

7. Amplifiye edilen örneklerden 7'şer µl 3 µl loading (yükleme) tampon (Fermentas, EU) (%20 sükröz, %0.25 brom fenol mavisi) ile karıştırılarak jelde açılan kuyucuklara yerleştirildi.
8. Yükleme sırasında DNA marker (100 bp'lik, Fermentas, EU) kullanıldı.
9. Yükleme sonunda tankın güç kaynağı (Wealtec Elite 300 plus, Taiwan) çalıştırılarak 100 V akım altında yürütüldü.
10. Yaklaşık 30 dk sonra yürütme işlemi durdurularak jel görüntüleme cihazı (Wealtec, Dolphin- view, USA) ile bantların varlığı incelendi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Khi-Kare test istatistiği kullanıldı. Hastaların lezyonsuz derisi ile kontrollerin derisini karşılaştırması, hastanın lezyonlu derisi ile kontrollerin lezyonsuz derisi karşılaştırılması yine Khi-Kare testi ile değerlendirildi. Hastalar kendi içerisinde lezyonlu deri ile lezyonsuz deride mantar üremesi açısından Mc Nemar testi ile karşılaştırıldı. PAŞİ açısından gruplar mantar üremesi olması ve olmamasına göre ikiye ayrılarak ManWhitney U testi ile karşılaştırıldı. Cinsiyet ile mantar üremesi arasındaki ilişki Khi-Kare testi ile hem hastalar hem de kontroller için ayrı ayrı test edildi. Hastaların almakta oldukları tedaviler ile üremeler arasındaki ilişkiyi saptamak için Khi-Kare testi yapıldı. Ayrıca psoriasisli hastaların hastalık süreleri ile Malassezia üremesini karşılaştırmak için Spearman korelasyon testi yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

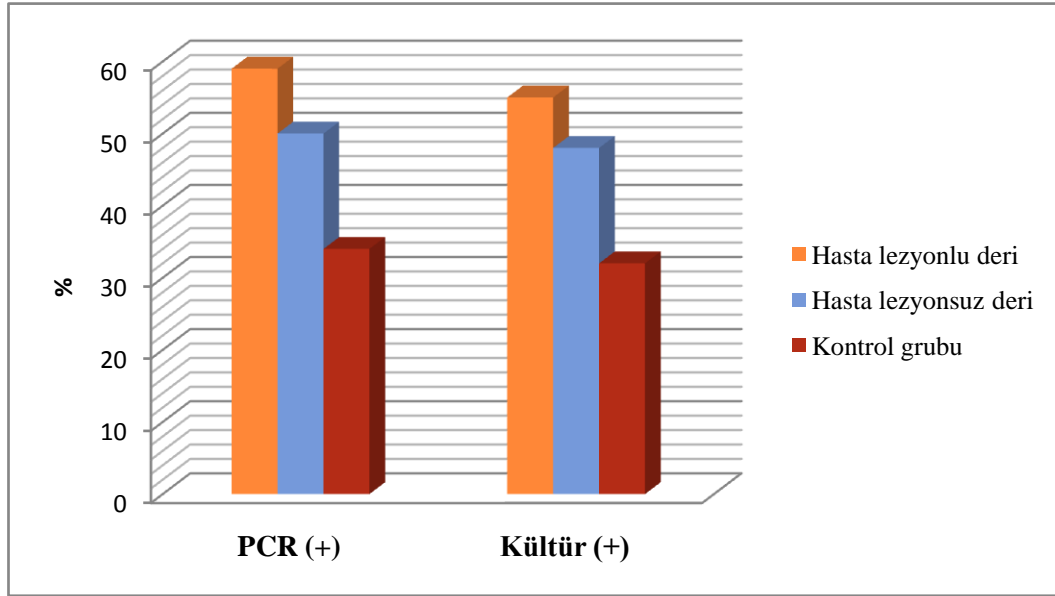
Bu çalışmaya psoriasis vulgaris tanısı konulan 34 hasta (18'i erkek 16'sı kadın) ile 30 sağlıklı gönüllü (14'ü erkek, 16'sı kadın) dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 42.0 ± 13.3 iken kontrol grubundakilerin yaş ortalaması 41.7 ± 11.9 idi. Hastaların ortalama hastalık süresi 12.1 ± 8.6 yıldır. Hastaların PAŞİ değerleri ortalaması 12.7 ± 8.9 olarak belirlendi. Hastalara ait demografik veriler, almakta oldukları tedaviler, hastalık süreleri ve PAŞİ değerleri ile kontrol grubuna ait demografik veriler tablo 6'da verilmiştir.

Hasta grubu lezyonlu/lezyonsuz alanlardan alınan örnekler ile kontrol grubundan alınan örneklerin Malassezia kültür pozitiflik ve negatiflik durumları değerlendirildi. Buna göre, hastaların lezyonlu alanlarından alınan 136 örneğin 76'sında (%55.9) kültür pozitif ve 60'ında (%44.1) kültür negatif, hastaların lezyonsuz alanlarından alınan 136 örneğin 66'sında (%48.5) kültür pozitif ve 70'inde (%51.5) kültür negatif, kontrol grubunun derisinden alınan 120 örneğin 39'unda (%32.5) kültür pozitif ve 81'inde (%67.5) kültür negatif idi. Kültür sonuçları açısından gruplar karşılaştırıldığında, hastaların lezyonlu ve lezyonsuz alanları arasında istatistiksel fark bulunamadı ($p=0.203$). Hasta grubu lezyonlu alan ile kontrol grubu arasında oldukça anlamlı fark vardı ($p<0.001$). Hasta grubu lezyonsuz alan ile kontrol grubu arasında ise yine istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0.011$).

Hasta grubu lezyonlu/lezyonsuz alanlardan alınan örnekler ile kontrol grubundan alınan örneklerin Malassezia PCR pozitiflik ve negatiflik durumları

değerlendirildi. Buna göre, hastaların lezyonlu alanlarından alınan 136 örneğin 81'inde (%59.6) PCR pozitif ve 55'inde (%40.4) PCR negatif, hastaların lezyonsuz alanlarından alınan 136 örneğin 69'unda (%50.7) PCR pozitif ve 67'sinde (%49.3) PCR negatif, kontrol grubunun derisinden alınan 120 örneğin 41'inde (%34.2) PCR pozitif ve 79'unda (%65.8) PCR negatif idi. PCR sonuçları açısından gruplar karşılaştırıldığında, kültür sonuçları ile benzer sonuçlar elde edildi. Hastaların lezyonlu ve lezyonsuz alanları arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p=0.127$). Öte yandan hasta grubu lezyonlu alan ile kontrol grubu arasında oldukça anlamlı fark vardı ($p<0.001$). Hasta lezyonsuz alan ile kontrol grubu arasında ise yine istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0.008$).

Buna göre psoriasisli hasta ve sağlıklı gruptan alınan örneklerin PCR ve kültür sonuçları sıklığı şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5: Hasta ve kontrol grubundan alınan örneklerin PCR ve kültür sonuçlarının karşılaştırılması.

Tablo 6: Hastaların ve kontrol grubunun demografik verileri.

Hasta no	Yaş-Cinsiyet	PAŞİ	Hastalık süresi (yıl)	Tedavi	Kontrol no	Yaş-Cinsiyet
1	33-E	1,8	20	Darband UVB	1	39-K
2	41-K	2,4	3	Topikal steroid	2	60-K
3	33-E	12,2	3	Topikal steroid	3	35-E
4	38-K	5,1	18	-	4	42-K
5	31-E	11,1	11	Topikal steroid	5	22-K
6	28-E	40,4	13	Asitretin	6	58-E
7	60-E	15,2	40	Darband UVB	7	68-K
8	55-E	6,4	2	Darband UVB	8	33-K
9	30-K	9,8	24	Darband UVB	9	36-K
10	18-E	20,6	1	Darband UVB	10	44-K
11	33-E	17,9	3	Darband UVB	11	45-K
12	30-K	2,6	3	Darband UVB	12	34-E
13	47-E	11,8	23	Darband UVB	13	18-E
14	41-E	7,6	8	-	14	27-K
15	39-K	23,9	10	-	15	60-K
16	72-K	6,6	9	Topikal steroid	16	55-K
17	56-K	31,2	4	-	17	40-E
18	50-E	4,6	20	Darband UVB	18	38-K
19	54-E	35	8	PUVA	19	52-E
20	46-E	15	10	-	20	47-E
21	31-K	8,9	17	Topikal steroid	21	34-E
22	50-E	9,4	16	Darband UVB	22	34-K
23	54-E	14	5	Topikal steroid	23	46-K
24	35-E	13,5	8	Darband UVB	24	28-K
25	60-K	9,7	20	Darband UVB	25	57-E
26	43-K	6,3	20	Topikal steroid	26	28-E
27	31-K	10,4	20	Topikal steroid	27	65-E
28	41-K	13,4	22	Darband UVB	28	29-E
29	51-E	10	12	-	29	27-E
30	42-E	5,2	14	Darband UVB	30	50-E
31	38-K	9,7	2	Topikal steroid		
32	26-K	10,6	4	Darband UVB		
33	55-K	12,4	7	Darband UVB		
34	35-K	17,2	12	Darband UVB		

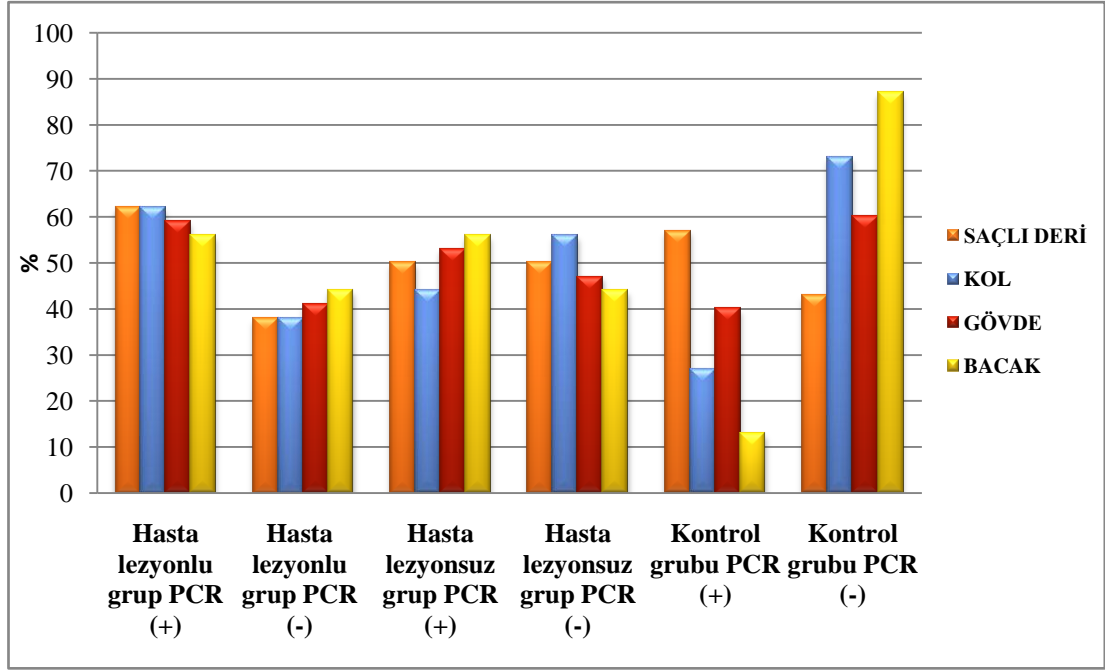
PCR(+)’liğinin hasta grubunun kendi içerisinde lezyonlu ve lezyonsuz bölgeleri kıyaslandığında sırasıyla saçlı deride (%61.8 ve %50.0), kolda (%61.8 ve %44.1), gövdede (%58.8 ve %52.9) lezyonlu deride daha yüksek olduğu, bacak bölgesinden alınan örneklerde ise hem lezyonlu hem de lezyonsuz bölgede PCR(+)’liğinin eşit sıklıkta (%55.9 ve %55.9) olduğu tespit edildi. Ancak istatistiksel olarak hastaların lezyonlu ile lezyonsuz saçlı deri, kol, gövde ve bacakta PCR pozitifliği değerleri karşılaştırıldığında, lezyonlu ve lezyonsuz bölgeler arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Kontrol grubunda PCR(+)’liğinin hasta grubu lezyonlu ve lezyonsuz alanlardan alınan örnekler ile karşılaştırıldığında; kontrol grubunda kolda (%26.7), gövdede (%40.0) ve bacakta (%13.3) PCR(+)’liğinin diğer gruplara göre daha düşük olduğu saptandı. Kontrol grubu saçlı derisinde (%56.7) ise hasta grubu lezyonsuz saçlı derisinden (%50.0) alınan örneklere göre PCR (+)’lik oranının daha yüksek olduğu bulundu. Hasta lezyonlu deri ile kontrol grubunun saçlı deri, kol, gövde ve bacakta PCR pozitifliği değerleri karşılaştırıldığında, saçlı deri ($p=0.679$) ve gövdede ($p=0.133$) istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı, ancak kol ($p=0.005$) ve bacakta ($p=0.001$) hasta lezyonlu deri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi. Hasta lezyonsuz deri ile kontrol grubunun saçlı deri, kol, gövde ve bacakta PCR pozitifliği değerleri karşılaştırıldığında, saçlı deri, kol ve gövdede istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı ($p>0.05$), bacakta ise anlamlı farklılık olduğu belirlendi ($p=0.001$).

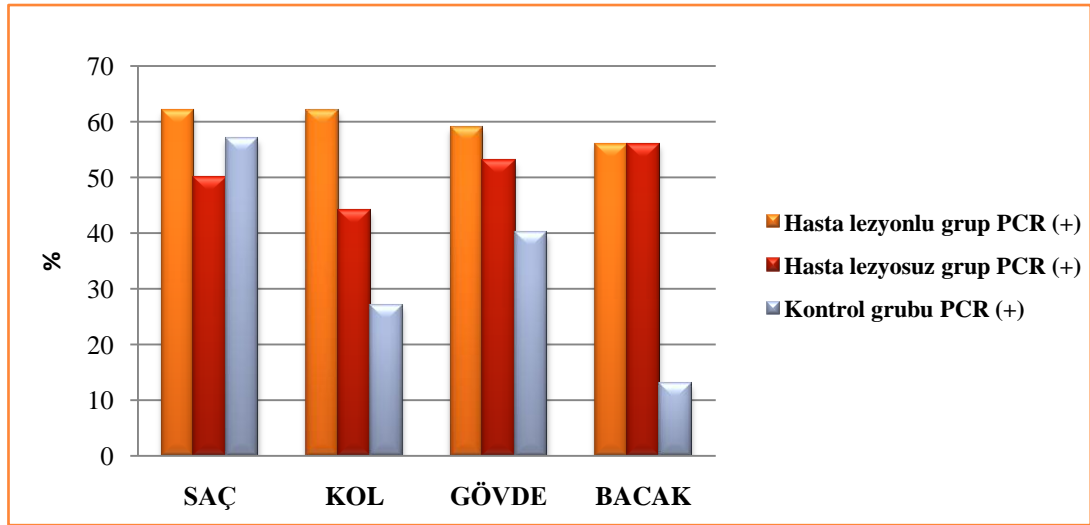
Psoriasis’li hastalar ile kontrol grubunun bahsedilen PCR sonuç sıklığının, vücut lokalizasyonuna göre karşılaştırılması tablo 7’de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun PCR sonuçlarının örneklerin alındığı yerlere göre değerlendirilmesi şekil 6’da gösterilmiştir. Ayrıca PCR pozitif saptanan hasta ve kontrol grubunun örneklerin alındığı yerlere göre değerlendirilmesi şekil 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Psoriasis’li hastalar ile kontrol grubunun PCR sonuç sıklığının, vücut lokalizasyonuna göre karşılaştırılması.

LOKALİZASYON	HASTA GRUBU [LEZYONLU BÖLGE]			HASTA GRUBU [LEZYONSUZ BÖLGE]			KONTROL GRUBU		
	PCR SONUÇLARI			PCR SONUÇLARI			PCR SONUÇLARI		
	POZİTİF	NEGATİF	TOTAL	POZİTİF	NEGATİF	TOTAL	POZİTİF	NEGATİF	TOTAL
SAÇLI DERİ	21 (%61.8)	13 (%38.2)	34 (%100)	17 (%50.0)	17 (%50.0)	34 (%100)	17 (%56.7)	13 (%43.3)	30 (%100)
KOL	21 (%61.8)	13 (%38.2)	34 (%100)	15 (%44.1)	19 (%55.9)	34 (%100)	8 (%26.7)	22 (%73.3)	30 (%100)
GÖVDE	20 (%58.8)	14 (%41.2)	34 (%100)	18 (%52.9)	16 (%47.1)	34 (%100)	12 (%40.0)	18 (%60.0)	30 (%100)
BACAĞ	19 (%55.9)	15 (%44.1)	34 (%100)	19 (%55.9)	15 (%44.1)	34 (%100)	4 (%13.3)	26 (%86.7)	30 (%100)



Şekil 6: Hasta ve kontrol grubunun PCR sonuçlarının örneklerin alındığı yerlere göre değerlendirilmesi.



Şekil 7: PCR pozitif saptanan hasta ve kontrol grubunun örneklerin alındığı yerlere göre değerlendirilmesi.

Hastalardan alınan cilt örneklerinde saptanan *Malassezia* türlerinin PCR ve kültür sonuçlarının dağılımı tablo 8’de, kontrol grubundan alınan cilt örneklerinde saptanan *Malassezia* türlerinin PCR ve kültür sonuçlarının dağılımı tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 8: Hastalardan alınan cilt örneklerinde saptanan Malassezia türlerinin PCR ve kültür sonuçlarının dağılımı.

Malassezia türleri	Lezyonlu saçlı deri		Lezyonlu kol		Lezyonlu gövde		Lezyonlu bacak		Lezyonsuz saçlı deri		Lezyonsuz kol		Lezyonsuz gövde		Lezyonsuz bacak	
	PCR	Kültür	PCR	Kültür	PCR	Kültür	PCR	Kültür	PCR	Kültür	PCR	Kültür	PCR	Kültür	PCR	Kültür
<i>M. Furfur</i>	9	9	7	7	8	8	8	8	6	6	4	4	7	7	7	6
<i>M. Restricta</i>	1	1	0	0	3	2	4	4	0	0	1	0	1	1	3	3
<i>M. Globosa</i>	13	11	12	12	9	9	7	7	8	8	10	9	7	7	8	8
<i>M. Sympodialis</i>	0	0	2	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1
<i>M. Slooffiae</i>	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Malassezia spp.</i>	2	2	3	3	3	3	4	4	4	4	1	1	5	5	5	5
<i>M. Obtusa</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Üreme yok	13	15	13	15	14	15	15	15	17	17	19	21	16	16	15	16

Tablo 9: Sağlıklı bireylerden alınan cilt örneklerinde saptanan *Malassezia* türlerinin PCR ve kültür sonuçlarının dağılımı.

	saçlı deri		kol		gövde		bacak	
	PCR	Kültür	PCR	Kültür	PCR	Kültür	PCR	Kültür
<i>M. Furfur</i>	1	1	1	1	2	2	1	1
<i>M. Restricta</i>	13	12	1	1	2	2	0	0
<i>M. Globosa</i>	7	7	5	4	11	11	3	3
<i>M. Sympodialis</i>	2	2	4	4	6	6	2	2
<i>M. Slooffiae</i>	1	1	0	0	4	4	0	0
<i>Malassezia spp.</i>	3	3	1	1	3	3	0	0
<i>M. Obtusa</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
Üreme yok	13	14	22	23	18	18	26	26

Hasta grubunda bazı kökenlerde kültür izolasyon rakamları ile PCR sonuçları arasında lezyonlu saçlı deri, lezyonlu kol, lezyonlu gövde ve lezyonsuz kol, lezyonsuz bacak örneklerinde küçük farklılıklar olduğu tespit edilmiştir.

Kontrol grubunda da saçlı deride PCR ile 13 *M. Restricta* varlığı tespit edilirken, kültürde 12 köken izole edilmiştir. Ayrıca, bu grupta benzer olarak kolda 5 sağlıklı bireyde PCR ile *M. Globosa* varlığı tespit edilirken kültür ile bu sayı 4 olarak bulunmuştur.

Hastaların lezyonsuz derisi ile kontrol grubunun derisini tespit edilen Malassezia türleri açısından karşılaştırdığımızda;

Saçlı deride *M. Furfur*, (hasta lezyonsuz deri ve kontrol grubu olarak sırasıyla) 34 kişiden 6'sında (%17.6) ve 30 kişiden 1'inde (%3.3) ($p=0.109$),
Saçlı deride *M. Globosa* 8'inde (%23.5) ve 7'sinde (%23.3) ($p=0.985$),
Saçlı deride *M. Restricta* 0 (%0.0) ve 13 (%43.3) ($p=0,000$ - anlamlı),
Saçlı deride *M. Symptodialis* 1'inde (%2.9) ve 2'sinde (%6.7) ($p=0.596$),
Saçlı deride *M. Slooffiae* 0 (%0.0) ve 1'inde (%3.3) ($p=0.469$),
Tanımlanamayan Malassezia türleri olarak bildirilen *Malassezia spp. (Malassezia speciens)* saçlı deride 4 (%11.8) ve 3 (%10.0) ($p=1.000$).

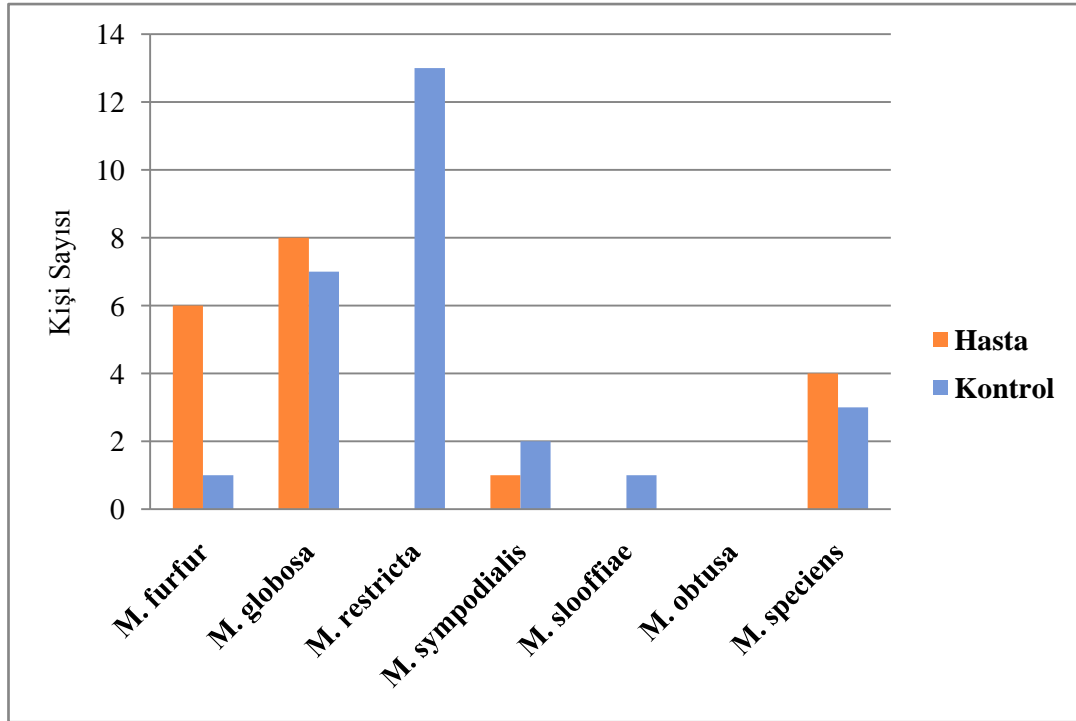
Gövdede *M. Furfur*, (hasta lezyonsuz deri ve kontrol grubu olarak sırasıyla) 34 kişiden 8'inde (%23.5) ve 30 kişiden 2'sinde (%6.7) ($p=0.088$),
Gövdede *M. Globosa* 7'sinde (%20.6) ve 11'inde (%36.7) ($p=0.153$),
Gövdede *M. Restricta* 1'inde (%2.9) ve 2'sinde (%6.7) ($p=0.596$),
Gövdede *M. Symptodialis* 0 (%0.0) ve 6'sında (%20.0) ($p=0.008$ - anlamlı),
Gövdede *M. Slooffiae* 0 (%0.0) ve 4'ünde (%13.3) ($p=0.043$ - anlamlı),
Gövdede *M. Speciens* 5 (%14.7) ve 3 (%10.0) ($p=0.713$).

Kolda *M. Furfur*, (hasta lezyonsuz deri ve kontrol grubu olarak sırasıyla) 34 kişiden 4'ünde (%11.8) ve 30 kişiden 1'inde (%3.3) ($p=0.360$),
Kolda *M. Globosa* 10'unda (%29.4) ve 5'inde (%16.7) ($p=0.230$),
Kolda *M. Restricta* 1'inde (%2.9) ve 1'inde (%3.3) ($p=1.00$),
Kolda *M. Symptodialis* 0 (%0.0) ve 4'ünde (%13.3) ($p=0.043$ - anlamlı),
Kolda *M. Slooffiae* her iki grupta da saptanmadığından karşılaştırma yapılamadı.
Kolda *M. Speciens* 1 (%2.9) ve 1 (%3.3) ($p=1.00$).

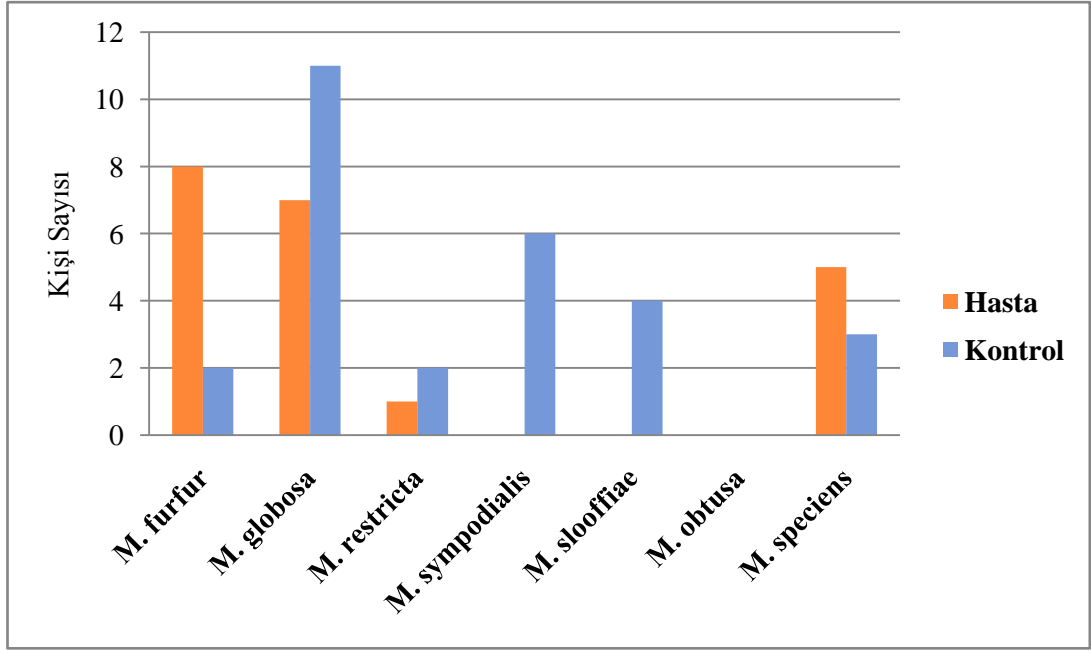
Bacakta *M. Furfur*, (hasta lezyonsuz deri ve kontrol grubu olarak sırasıyla) 34 kişiden 7'sinde (%20.6) ve 30 kişiden 1'inde (%3.3) ($p=0.058$),
Bacakta *M. Globosa* 8'inde (%23.5) ve 3'ünde (%10.0) ($p=0.152$),

Bacakta *M. Restricta* 3'ünde (%8.8) ve 0 (%0.0) (p=0.241),
Bacakta *M. Sympodialis* 1 (%2.9) ve 2'sinde (%6.7) (p=0.596),
Bacakta *M. Slooffiae* her iki grupta da saptanmadığından karşılaştırma yapılamadı.
Bacakta *M. Speciis* 0 (%0.0) ve 5 (%14.7) (p=0.055) saptandı.

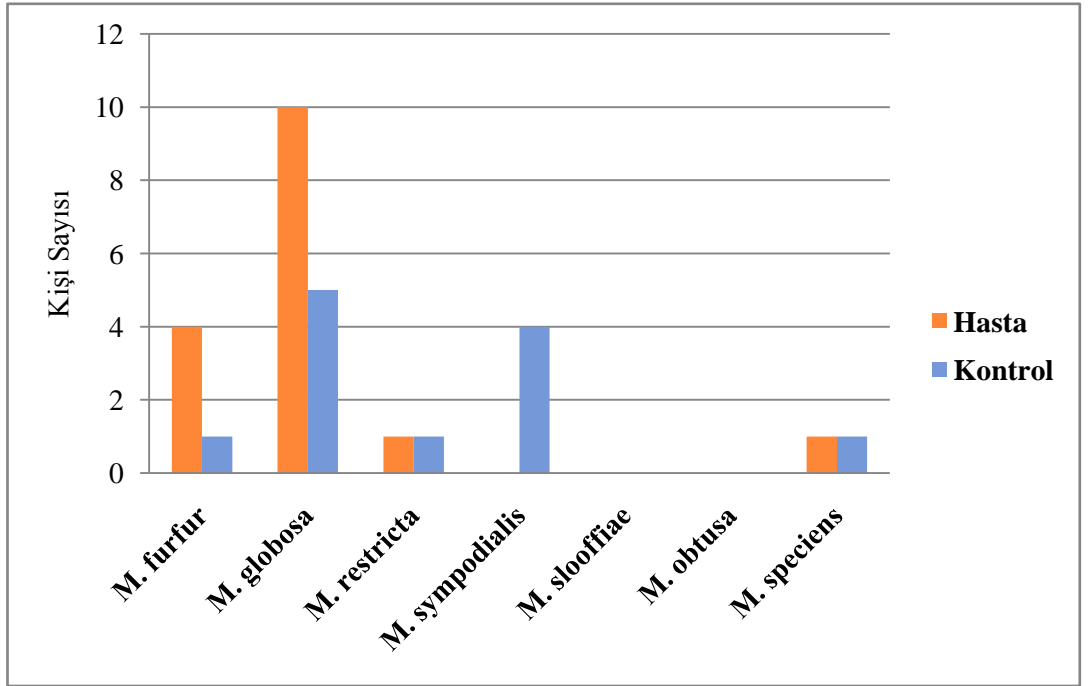
Hastaların lezyonsuz derisi ile kontrol grubunun derisindeki lokalizasyona göre tespit edilen Malassezia türleri açısından karşılaştıran grafikler şekil 8-11'de gösterilmiştir.



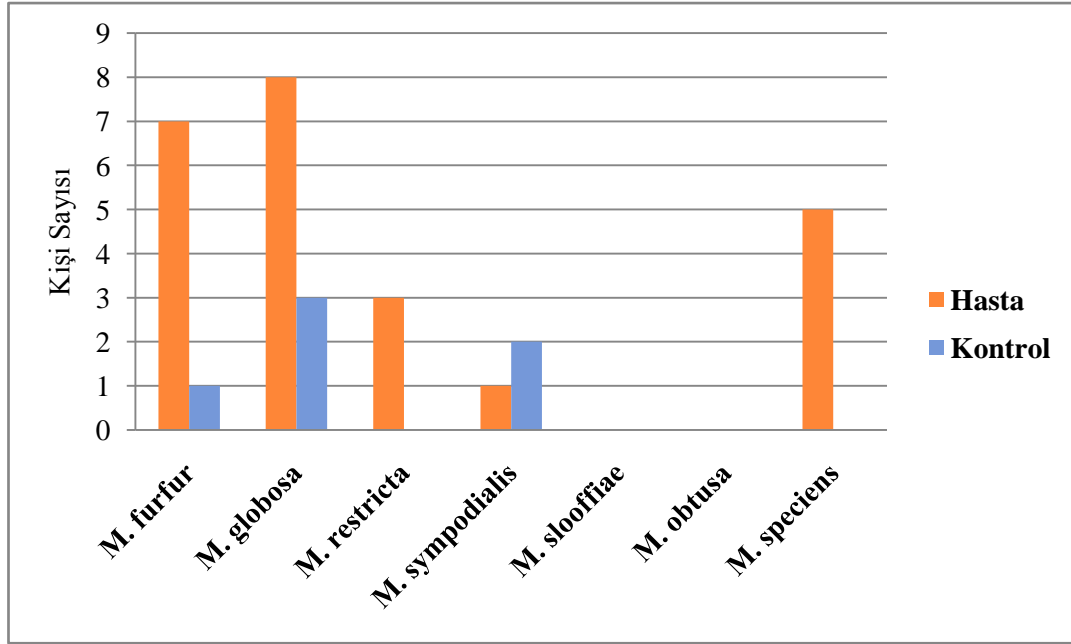
Şekil 8: Hastaların lezyonsuz saçlı derisi ile kontrol grubunun saçlı derisinin Malassezia türleri bakımından karşılaştırılması.



Şekil 9: Hastaların lezyonsuz gövdesi ile kontrol grubunun gövdesinin Malassezia türleri bakımından karşılaştırılması.



Şekil 10: Hastaların lezyonsuz kolu ile kontrol grubunun kolunun Malassezia türleri bakımından karşılaştırılması.



Şekil 11: Hastaların lezyonsuz bacak ile kontrol grubunun bacak derisinin Malassezia türleri bakımından karşılaştırılması.

Hastanın lezyonlu derisi ile kontrollerin lezyonsuz derisini tespit edilen Malassezia türleri açısından karşılaştırdığımızda;

Saçlı deride *M. Furfur*, (hasta lezyonlu deri ve kontrol grubu olarak sırasıyla) 34 kişiden 9’unda (%26.5) ve 30 kişiden 1’inde (%3.3) ($p=0.015$ -anlamlı),

Saçlı deride *M. Globosa* 13’ünde (%38.2) ve 7’inde (%23.3) ($p=0.199$),

Saçlı deride *M. Restricta* 1 (%2.9) ve 13 (%43.3) ($p=0.000$ - anlamlı),

Saçlı deride *M. Sympodialis* 1’inde (%2.9) ve 2’inde (%6.7) ($p=0.216$),

Saçlı deride *M. Slooffiae* 0 (%0.0) ve 1’inde (%3.3) ($p=0.469$),

Saçlı deride *M. Speciens* 2 (%5.9) ve 3 (%10.0) ($p=0.659$).

Gövdede *M. Furfur*, (hasta lezyonlu deri ve kontrol grubu olarak sırasıyla) 34 kişiden 8’inde (%23.5) ve 30 kişiden 2’inde (%6.7) ($p=0.088$),

Gövdede *M. Globosa* 9’unda (%26.5) ve 11’inde (%36.7) ($p=0.380$),

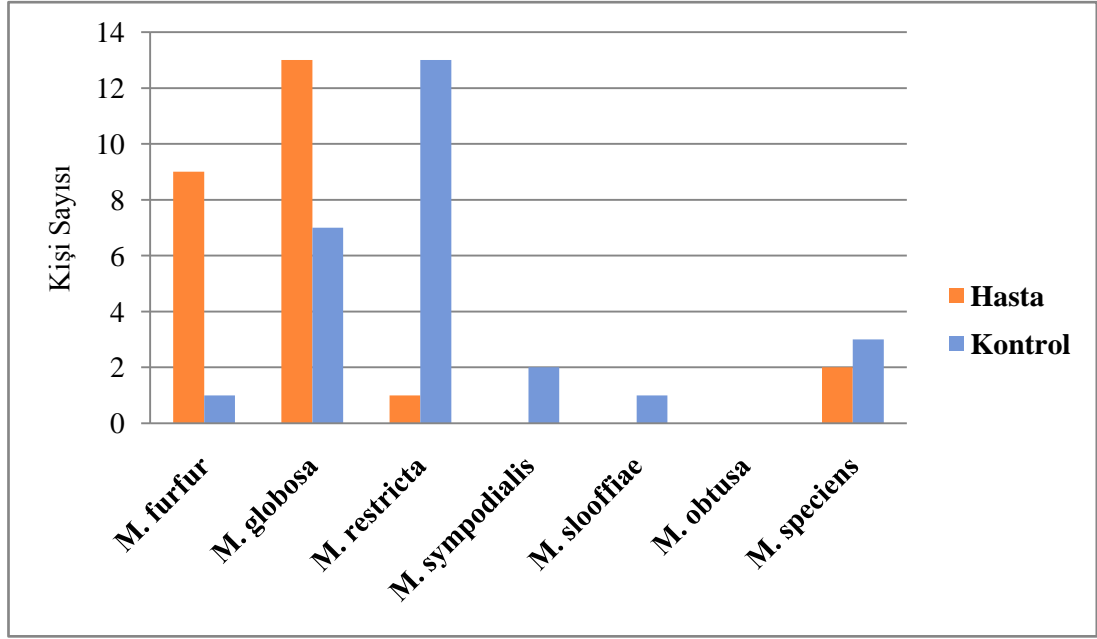
Gövdede *M. Restricta* 3'ünde (%8.8) ve 2'sinde (%6.7) (p=1.000),
Gövdede *M. Sympodialis* 0 (%0.0) ve 6'sında (%20.0) (p=0.008- anlamlı),
Gövdede *M. Slooffiae* 0 (%0.0) ve 4'ünde (%13.3) (p=0.043- anlamlı),
Gövdede *M. Specimens* 3 (%8.8) ve 3 (%10.0) (p=1.000).

Kolda *M. Furfur*, (hasta lezyonlu deri ve kontrol grubu olarak sırasıyla) 34 kişiden 7'sinde (%20.6) ve 30 kişiden 1'inde (%3.3) (p=0.058),
Kolda *M. Globosa* 12'sinde (%35.3) ve 5'inde (%16.7) (p=0.092),
Kolda *M. Restricta* 0 (%0.0) ve 1'inde (%3.3) (p=0.469),
Kolda *M. Sympodialis* 2'sinde (%5.9) ve 4'ünde (%13.3) (p=0.407),
Kolda *M. Slooffiae* 1'inde (%2.9) ve 0 (%0.0) (p=1.00),
Kolda *M. Specimens* 3'ünde (%8.8) ve 1 (%3.3) (p=0.616).

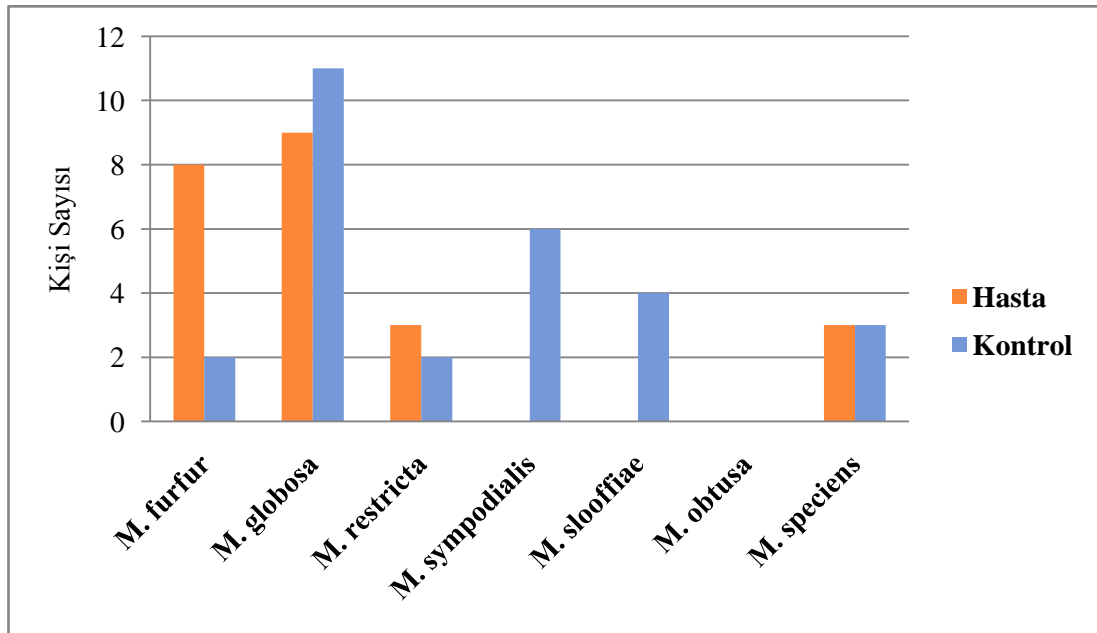
Bacakta *M. Furfur*, (hasta lezyonlu deri ve kontrol grubu olarak sırasıyla) 34 kişiden 8'inde (%23.5) ve 30 kişiden 1'inde (%3.3) (p=0.029- anlamlı),
Bacakta *M. Globosa* 7'sinde (%20.6) ve 3'ünde (%10.0) (p=0.313),
Bacakta *M. Restricta* 4'ünde (%11.8) ve 0 (%0.0) (p=0.116),
Bacakta *M. Sympodialis* 1'inde (%2.9) ve 2'sinde (%6.7) (p=0.596),
Bacakta *M. Slooffiae* her iki grupta da saptanmadığından karşılaştırma yapılamadı.
Bacakta *M. Specimens* 4'ünde (%11.8) ve 0 (%0.0) (p=0.116).

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden alınan örneklerin hiçbirisinde *M. Obtusa* izole edilmedi.

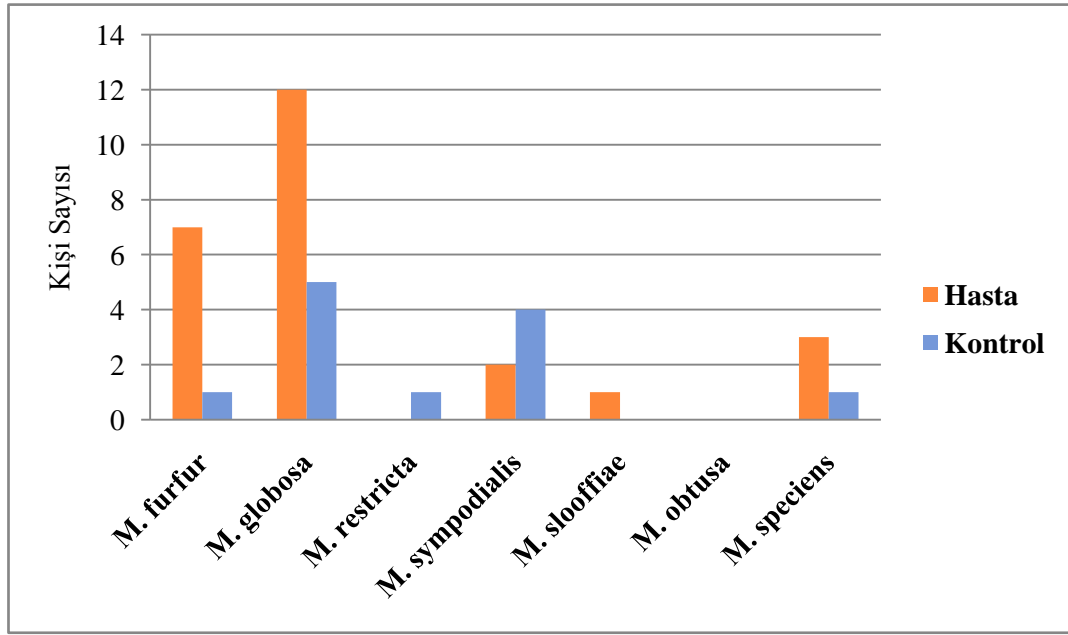
Hastaların lezyonlu derisi ile kontrol grubunun derisindeki lokalizasyona göre tespit edilen Malassezia türleri açısından karşılaştıran grafikler, şekil 12-15'de gösterilmiştir.



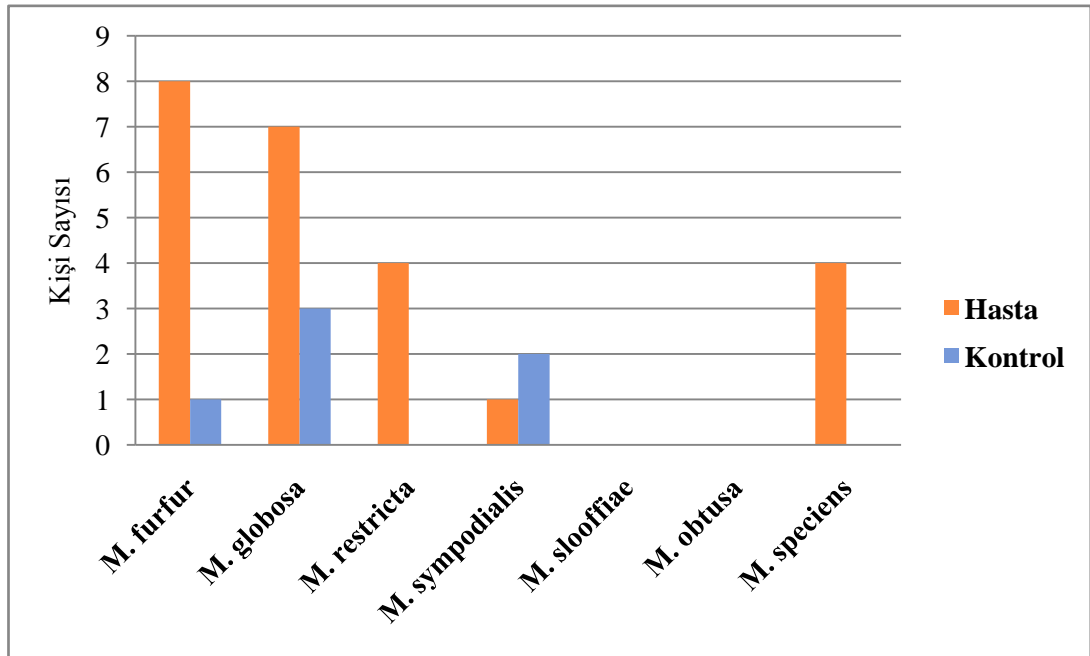
Şekil 12: Hastaların lezyonlu saçlı derisi ile kontrol grubunun saçlı derisinin *Malassezia* türleri bakımından karşılaştırılması.



Şekil 13: Hastaların lezyonlu gövdesi ile kontrol grubunun gövdesinin *Malassezia* türleri bakımından karşılaştırılması.



Şekil 14: Hastaların lezyonlu kolu ile kontrol grubunun kolunun *Malassezia* türleri bakımından karşılaştırılması.



Şekil 15: Hastaların lezyonlu bacak ile kontrol grubunun bacak derisinin *Malassezia* türleri bakımından karşılaştırılması.

Hastalar kendi içerisinde lezyonlu deri ile lezyonsuz deri bölgelerinde saptanan *Malassezia* türleri açısından karşılaştırıldığında, hiçbir bölgede istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

PV'li hastaların lezyonlu ve lezyonsuz deri bölgelerinde genelde en sık *M. Globosa* saptansa da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Hasta grubu lezyonlu ve lezyonsuz deride *M. Furfur*, *M. Globosa*'ya yakın sıklıkta saptandı. Bununla birlikte, *M. Furfur* üremesinin hasta grubu lezyonlu deri bölgeleri ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında; lezyonlu deri açısından saçlı deri ($p=0.015$) ve bacadaki ($p=0.029$) *M. Furfur* üremesinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda ise en sık *M. Restricta* (saçlı deri) ve ikinci sıklıkta *M. Globosa* (gövde, saçlı deri) izole edildi. İstatistiksel olarak, hastaların lezyonlu/lezyonsuz derisi ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; kontrol grubunda *M. Restricta*, *M. Sympodialis*, *M. Slooffiae* anlamlı olarak fazlaydı. Alınan tüm örneklerin bir kısmında mikst *Malassezia* kolonizasyonu tespit edildi.

Yaş, cinsiyet, hastalık süresi ile *Malassezia* üremesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaların 34 kişiden 18'i (%52.9) darband UVB, 9'u (%26.5) topikal steroid, 1'i (%2.9) oral asitretin almaktaydı. Hastalardan 6'sı (%17.6) herhangi bir tedavi almıyordu. Hastaların almakta oldukları tedaviler ile *Malassezia* üremesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaların hastalık şiddetini gösteren PAŞİ değeri ile *Malassezia* türlerinin deri kolonizasyonu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak hiçbir *Malassezia* türü için anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Psoriasisli hastalarda PCR ile tespit edilen *Malassezia* türlerinin dağılımı tablo 10'da, kontrol grubunda PCR ile tespit edilen *Malassezia* türlerinin dağılımı ise tablo 11'de verilmiştir.

PCR ile tespit edilen *Malassezia* türlerinin, örneklerin alındığı bölgelere göre dağılımı tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 10: Psoriasisli hastalarda PCR ile tespit edilen *Malassezia* türlerinin dağılımı.

	<i>Hasta grubu</i>							
	lezyonlu				lezyonsuz			
	saç	kol	gövde	bacak	saç	kol	gövde	bacak
1	MG	-	MG	MG	-	-	-	MG
2	MF	MF	MF	MF	MF	MF	-	MF
3	MG	-	MG	MG	MG	-	-	MG
4	MF	MF+ MG	MF	MF+ MSpp	-	MF+ MG	MF	MF+ MSpp
5	-	MSpp.	-	-	-	-	-	-
6	-	MG	MF	-	-	MG	MSpp	-
7	MG	-	MG	MG	-	-	MG	MG
8	MF	-	MF	MF	MF	-	MF	MF
9	MG	MF	MF+ MG	MG	MG	-	MF+ MSpp	MG
10	MR	MSym	MR+ MSpp	MR+ MSpp	-	-	MG	MR+ MSpp
11	MF	-	MF	MF+ MSym	MF	-	-	MSym
12	MF+ MG+ MSpp	-	MG	MF+ MG	MSpp	MSpp	MG	MF+ MG
13	MF+ MG	MG	MR+ MG	MF+ MG	-	MG	MF	MF
14	MF+ MG	MF	MSpp	MG	MF+ MG	-	-	MG
15	-	MG+ MSpp	-	MR	-	MG	MG	-
16	-	MG	-	-	-	MG	-	-
17	-	-	-	-	-	-	MR	-
18	-	MG	-	MR	-	MG	MSpp	MR
19	-	MG	-	-	-	-	-	-
20	MSpp	MG	MSpp	-	MSym+ MSpp	-	MF+ MSpp	-
21	MG	-	MG	-	MG	-	MG	MG
22	-	MG+ MSloof	MR	MSpp	-	MG	-	MSpp
23	MF	MF+ MSpp	MF	MF	MF	MF	MF	MF
24	MG	MSym	-	-	MG	-	-	-
25	-	-	-	MSpp	-	-	-	-
26	MG	MF	-	MR	MG	MR	-	MR+ MG+ MSpp
27	-	MG	-	-	-	MG	-	-
28	MG	-	-	-	-	-	-	-
29	MG	-	MG	-	MG	-	MG	-
30	-	-	-	-	MSpp	-	MSpp	-
31	-	MF	-	-	-	MF	-	MSpp
32	MG	MG	MG	-	MG	MG	MG	-
33	MF	-	MF	MF	MF	-	MF	MF
34	-	MG	-	-	MSpp	MG	-	-

MF: *M. Furfur*, **MG:** *M. Globosa*, **MR:** *M. Restricta*, **MSloof:** *M. Slooffiae*, **MSym:** *M. Sympodialis*, **MSpp:** *Malassezia speciens*.

Tablo 11: Kontrol grubunda PCR ile tespit edilen *Malassezia* türlerinin dağılımı.

	<i>Kontrol grubu</i>			
	Saç	Kol	Gövde	Bacak
1	MR	-	-	-
2	MR+MG	-	-	-
3	MG	MG	MG+MSym	-
4	MF+MR+MSym+MSpp	MF+MR+MSym	MF+MR+MG+MSym	MF+MSym
5	MR+MG	MG	MG+MSym+MSloof+MSpp	MG
6	-	-	-	-
7	-	-	-	-
8	MR	-	-	-
9	-	-	-	-
10	MG+MSloof	-	MSloof	-
11	-	-	-	-
12	MR	MSpp	-	-
13	-	-	-	-
14	MR	-	MG	-
15	MR	MSym	MG+MSym	-
16	MR+MG	MG	MG	-
17	-	-	-	-
18	MR	-	-	-
19	-	-	MF+MG	MG
20	-	-	-	-
21	-	-	MG	-
22	-	-	-	-
23	MR+MG+MSpp	MG+MSym	MG+MSym	MG+MSym
24	-	-	-	-
25	MR	-	-	-
26	MR	-	-	-
27	MG+MSym	MG+MSym	MR+MG+MSloof+MSym+MSpp	-
28	-	-	-	-
29	-	-	MG+MSloof+MSpp	-
30	MSpp	-	-	-

MF: *M. Furfur*, **MG:** *M. Globosa*, **MR:** *M. Restricta*, **MSloof:** *M. Slooffiae*, **MSym:** *M. Sympodialis*, **MSpp:** *Malassezia speciens*.

Tablo 12: PCR ile tespit edilen *Malassezia* türlerinin örneklerin alındığı bölgelere göre dağılımı.

	hasta	saç			kol			gövde			bacak		
		Llu	Lsuz	kontrol	Llu	Lsuz	kontrol	Llu	Lsuz	kontrol	Llu	Lsuz	kontrol
MF	12	6	5	0	5	3	0	7	5	0	4	5	0
MG	23	10	7	1	9	9	3	7	7	3	5	6	2
MR	6	1	0	8	0	1	0	1	1	0	3	1	0
MSloof	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
MSym	3	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	1	0
MSpp	11	1	3	1	1	1	1	2	3	0	2	2	0
MF+MG	5	2	1	0	1	1	0	1	0	1	2	1	0
MF+MSpp	3	0	0	0	1	0	0	0	2	0	1	1	0
MF+MSym	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
MF+MG+MSpp	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MF+MR+MSym	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
MF+MR+MSym+MSpp	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MF+MR+MG+MSym	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
MG+MSloof	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
MG+MSym	0	0	0	1	0	0	2	0	0	3	0	0	1
MG+MSpp	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
MG+MSloof+MSpp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
MG+MSym+MSloof+MSpp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
MR+MG	1	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0
MR+MSpp	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0
MR+MG+MSpp	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
MR+MG+MSloof+MSym+MSpp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
MSym+MSpp	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	70	21	17	17	21	15	8	20	18	12	19	19	4
Üreme olmayan	0	13	17	13	13	19	22	14	16	18	15	15	26

5. TARTIŞMA

Psoriasis, etiyojisi halen tam olarak bilinmeyen, genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerle ilişkili kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (43,53). Hastalığı tetikleyici faktörler arasında Malassezia ve Candida gibi deri mikroflora elemanları bulunmaktadır. Son zamanlarda psoriatik hastaların deri irritasyonunun şiddeti ile Malassezia mayası varlığı arasında önemli bir korelasyon olduğu ve psoriasis ağırlaştırılabileceği bildirilmektedir (4-7). Ancak bu mayaların psoriatik lezyonların alevlenmesini nasıl tetiklediği halen tam olarak açıklanamamıştır. Bu etkenlere karşı gelişen immün yanıtın patogeneze sorumlu olabileceği düşünülmektedir (8).

Çalışmamızda psoriasisli olgularda, saçlı deri, gövde, kol ve bacağın sağlam deri ve lezyonlu deri bölgelerinden, kontrol olgularının da aynı anatomik bölgelerinden alınan kazıntı örneklerinin modifiye-Dixon agara ekimleri yapıldı. Tür tanımlaması PCR-RFLP ile yapıldı. Sağlıklı bireylerden alınan toplam 120 örnekte PCR ile 41'inde (%34.2) , kültür ile 39'unda (%32.5) Malassezia mayaları izole edildi. Psoriasisli hastaların lezyonlu alanlarından alınan 136 örnekte PCR ile 81'inde (%59.6) ve kültür ile 76'sında (%55.9) pozitif sonuç tespit edildi. Yine psoriasisli hastaların lezyonsuz alanlarından alınan 136 örnekte PCR ile 69'unda (%50.7) ve kültür ile 66'sında (%48.5) pozitif sonuçlar elde edildi. Hastaların lezyonlu derisinden alınan örneklerde PCR ve kültür pozitifliği oranının, hastaların lezyonsuz derisinden ve kontrol grubunun derisinden alınan örneklere göre daha yüksek olduğu saptandı. Kontrol grubunun PCR ve kültür sonuçlarının ise psoriasisli hastalara göre daha düşük oranlarda olduğu belirlendi.

Yapmış olduğumuz çalışmaya benzer şekilde, Zomorodian ve arkadaşları (7) tarafından yapılan çalışmada da psoriasisli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Yapışkan bant yardımı ile alınan örnekler Leeming-Notman ortamına inoküle edilmiş ve daha sonra izole edilen koloniler modifiye Dixon agar'da subkültüre ve pürifiye edilmiş. Malassezia türlerinin tanımlanması amacıyla PCR-RFLP metodunu uygulanmış. Araştırmacılar, Malassezia'ya yönelik yapılan kültürde 123 sağlıklı bireyin deri örneklerinin %87'sinde, 110 psoriatik hastanın deri örneklerinin ise %62'sinde pozitif sonuçlar saptamışlardır. Ancak bizim çalışmamızdan farklı şekilde, genel olarak kültür pozitifliğinin hasta grubuna göre kontrol grubunda daha yüksek olduğu belirlenmişse de sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Yine aynı çalışmada, sağlıklı kontrol grubu ile psoriatik hastalarda vücut bölümlerine göre kültür sonuç sıklığı açısından karşılaştırma yapılmış. Buna göre, kültür sonucu pozitifliği hasta grubunda, baş bölgesinde %46.2, gövdede %35.6, ekstremitelerde %46.9, kontrol grubunda ise baş bölgesinde %74, gövdede %77.2, ekstremitelerde %36.6 olarak saptanmış. Hastaların baş ve ekstremitelerde, kontrol grubunun ise baş ve gövde bölgesinde kültür pozitifliğinin daha yüksek olduğu görülmüştür (7).

Çalışmamızda psoriasisli hasta grubunun kendi içerisinde lezyonlu ve lezyonsuz deri bölgeleri PCR(+)’liği yönünden karşılaştırıldığında; sırasıyla, saçlı deride (%61.8 ve %50.0), kolda (%61.8 ve %44.1), gövdede (%58.8 ve %52.9) oranların lezyonlu deride daha yüksek olduğu saptandı. Bacak bölgesinden alınan örneklerde PCR(+)’liğinin (%55.9 ve %55.9) ile hem lezyonlu hem de lezyonsuz bölgesinde eşit sıklıkta olduğunu tespit edildi. Kontrol grubunda PCR(+)’liğinin hasta grubu lezyonlu ve lezyonsuz alanlardan alınan örnekler ile karşılaştırıldığında; kontrol grubunda; kolda (%26.7), gövdede (%40.0) ve bacakta (%13.3) PCR(+)’liğinin daha düşük olduğu saptandı. Kontrol grubu saçlı derisinde (%56.7) ise hasta grubu lezyonsuz saçlı derisinden alınan örneklere göre PCR(+)’lik oranının daha yüksek olduğu bulundu.

PCR(+)’liği hasta grubunda ve kontrol grubunda anatomik lokalizasyona göre karşılaştırıldığında; Zomorodian’ın (7) çalışmasındaki bulgulara benzer şekilde,

hasta grubunda lezyonlu saçlı deri ve kolda PCR(+)’liğinin yüksek olduğu, kontrol grubunda saçlı deri ve gövdede PCR(+)’liğinin yüksek olduğu saptandı. Genel olarak PCR(+)’liği hasta grubu lezyonlu deride diğer gruplara göre daha yüksek bulundu. Ancak Zomorodian’ın (7) çalışmasında hastaların lezyonsuz deri bölgelerinin değerlendirmeye alınmadığı görüldü. Yapmış olduğumuz çalışma adı geçen çalışmadan daha detaylı bir çalışma olup, hasta grubunun lezyonsuz deri bölgelerini de kapsamaktadır. Buna göre, hasta grubu lezyonsuz deri bölgesinin değerlendirilmesinde, gövde ve bacak bölgesinde PCR(+)’liğinin yüksek olduğu tespit edildi.

Javidi ve arkadaşlarının (143) yaptıkları, 50 psoriasisli hasta ve 50 sağlıklı bireyin dahil edildiği çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak, psoriatik hastaların gövdesinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük oranda *Malassezia infestasyonu* saptanmış. Bu durumu, normal bireylerin psoriatik hastalara kıyasla, göğüs bölgesinde daha fazla *Malassezia* mayasına sahip olduğu şeklinde yorumlamışlar. Çalışmamızdaki bulgulara benzer olarak ise bu çalışmada, saçlı derinin *Malassezia infestasyonu* hastalarda sağlıklı bireylere göre daha fazla bulunmuş, ancak iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış. Yine benzer şekilde, *M. Restricta*’nın normal derideki sıklığının, psoriatik deriden daha fazla olduğunu bildirmişler ve bu duruma lipofilik *Malassezia* mayaları için psoriasis lezyonlarındaki kuru deri ortamı gibi uygun olmayan şartların neden olabileceğini düşünmüşler. Dolayısıyla, *Malassezia* türlerinin üremesi için, normal derinin psoriatik deriden daha uygun bir ortam olduğunu ifade etmişlerdir.

Psoriasisli hastalarda *Malassezia* türlerinin rolünü araştırmak amacıyla, Amaya ve arkadaşlarının (141) yapmış olduğu çalışmada, 22 psoriasisli hasta, 36 atopik dermatitli hasta ve 30 sağlıklı birey incelenmiş. Bu amaçla nested-PCR yöntemi kullanılarak psoriasisli hastalarda *Malassezia* mikroflorası analiz edilmiş ve elde edilen sonuçlar atopik dermatitli ve sağlıklı bireylerin sonuçları ile karşılaştırılmış. Lezyonlu ve lezyonsuz deride *M. Restricta* (%96), *M. Globosa* (%82) ve *M. Sympodialis* (%64) saptanmış olup diğer türlerin (*M. Furfur*, *M. Dermatis*, *M. Slooffiae*, *M. Obtusa*, *M. Japonica*, *M. Yamatoensis*) daha az oranlarda olduğu tespit edilmiş. Ancak, lezyonlu ve lezyonsuz deri bölgeleri arasında anlamlı bir fark saptanmamış. Psoriasisli ve atopik dermatitli hastaların deri mikroflorasının

sağlıklı bireylere göre daha büyük bir çeşitlilik gösterdiği vurgulanmış. Yine aynı çalışmada, psoriasisli hastalar, atopik dermatitli hastalar ve sağlıklı bireylerde baskın türün *M. Restricta* ve *M. Globosa* olduğu ve türlerin varyasyonu bakımından önemli farklılık olmadığı rapor edilmiştir.

Paulino ve arkadaşlarının (144) orta şiddette psoriasisli 3 hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, hastaların lezyonlu ve lezyonsuz deri bölgelerini içeren çeşitli anatomik bölgelerinden alınan örneklerde, *Malassezia* türlerinin saptanması amaçlanmıştır. Bunun için multipleks realtime PCR yöntemi kullanılmış. Yapmış oldukları bu çalışmanın sonunda, hastaların lezyonlu ve lezyonsuz deri örneklerinde en fazla *M. Restricta* olmak üzere *M. Globosa* da yüksek oranda saptanmıştır. Ancak lezyonlu ve lezyonsuz deri bölgeleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Zomorodian (7) tarafından yapılan çalışmada, psoriasisli hastalar ve sağlıklı bireylerden alınan örneklerin *Malassezia* türlerine göre yapılan dağılımında, bazı bölgelerde birden çok türde *Malassezia* türü saptanmıştır. En sık tespit edilen *Malassezia* türleri; baş bölgesinde psoriasisli hastalarda *M. Globosa* (%47.2), *M. Furfur* (%36.1), kontrol grubunda *M. Globosa* (%68.1), *M. Furfur* (%14.3), gövdede psoriasisli hastalarda *M. Globosa* (%33.3), *M. Furfur* (%33.3), *M. Sympodialis* (%19), kontrol grubunda *M. Globosa* (%70.5), *M. Furfur* (%14.8), ekstremitelerde psoriasisli hastalarda *M. Globosa* (%35.5), *M. Furfur* (%26.6), *M. Sympodialis* (%11.1), kontrol grubunda *M. Globosa* (%64.5), *M. Furfur* (%17.8) şeklinde tanımlanmıştır. Örneklerin az bir kısmında *M. Restricta* ve mikst *Malassezia* saptanmıştır. Kontrol grubunun baş ve gövde derisinden elde edilen kültürlerde, psoriatik hastalardan elde edilen kültürlerle göre, önemli derecede daha yüksek pozitif sonuçlar bildirilmiştir. Bunun aksine, psoriatik hastaların ekstremitelerindeki *Malassezia* kolonizasyonunun sağlıklı bireylere göre hafifçe daha yüksek olup sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir.

Gupta ve arkadaşları (139) tarafından yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada, 28'i psoriasisli olmak üzere, çeşitli dermatozları bulunan toplam 110 hasta ile 20 sağlıklı birey karşılaştırılmıştır. Bu bireylerin çeşitli anatomik bölgelerinden *Malassezia* türlerinin izolasyonu için kantitatif kültürler yapılmıştır.

Hastalarda *Malassezia* türlerinin saptanma oranları, *M. Globosa* (%57.7), *M. Sympodialis* (%30.8) ve *M. Slooffiae* (%11.5) olarak tespit edilmiştir. Psoriasisli ve seboreik dermatitli hastalarda sıklıkla *M. Globosa* izole edilmiş olup, atopik dermatitli, pityriasis versikolorlu hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda ise genellikle *M. Sympodialis* izole edilmiştir. Dermatozlu hastaların yanısıra sağlıklı bireylerin anatomik bölgelerinde de birden fazla *Malassezia* türü tespit edilmiş. *M. Globosa* saçlı deri, alın ve gövdede eşit sıklıkta saptanmış olup, kol ve bacakta daha az sıklıkla izole edilmiş. *M. Restricta* ve *M. Slooffiae* saçlı deri ve alın gibi vücudun üst kısımlarında, alt kısımlarına göre daha sık tespit edilmiştir.

Prohic'in (138), saçlı deri tutulumu olan 40 psoriasisli hastayı aynı sayıda sağlıklı bireylerle karşılaştırdığı, saçlı derilerindeki *Malassezia* türlerinin dağılım analizini amaçlayan çalışmada, saçlı deriden alınan örnekler modifiye Dixon agar'da inkübe edilmiş. Bu çalışmada Gupta ve arkadaşlarının çalışmasına (139) benzer olarak, *M. Globosa* %55'lik bir oran ile baskın tür olarak saptanmış olup, bunu takiben *M. Slooffiae* (%18), *M. Restricta* (%10), *M. Furfur* (%8) ve *M. Sympodialis* (%3) izole edilmiştir. *M. Restricta* sağlıklı bireylerin saçlı derisinde en yaygın izole edilen tür olarak saptanmıştır. Psoriasisli hastalar ile sağlıklı bireyler arasında, saçlı deride *Malassezia* türlerinin dağılımı bakımından ve saçlı deri tutulumunun şiddeti ile tespit edilen *Malassezia* türleri açısından önemli farklılık bulunduğunu belirlemişlerdir.

Çalışmamızda, PCR-RFLP ile tespit edilen *Malassezia* türleri açısından, psoriasisli hastaların lezyonsuz derisi ile kontrol grubunun derisini karşılaştırdığımızda, iki grup arasında anlamlı fark olduğunu belirledik. Kontrol grubunda, saçlı deride *M. Restricta*, gövdede *M. Sympodialis*, *M. Slooffiae*, kolda *M. Sympodialis* türlerine rastlanmıştır. Hasta grubunun lezyonsuz derisinde bu türlere rastlanmamıştır. Hasta grubunun lezyonlu derisi ile kontrol grubunun derisi karşılaştırıldığında; hasta grubunda, saçlı deride ve bacakta *M. Furfur* daha fazla izole edildi. Kontrol grubunda ise saçlı deride *M. Restricta*, gövdede *M. Sympodialis* ve *M. Slooffiae* türlerinin daha fazla ürediği belirlendi. Diğer bölgelerde, diğer mantar türlerinin üremesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. *Malassezia speciens* olarak belirtilen üremeler, tür tanımlaması yapamadığımız mayalar için kullanıldı. *M. Speciens*, PV'li hasta grubu lezyonlu deriden alınan

örneklerin %8.8'inde, hasta grubu lezyonsuz deriden alınan örneklerin %11.0'inde ve kontrol grubunun %5.8'inde saptandı. Çalışmaya dahil edilen bireylerin hiçbirinde *M. Obtusa* üremedi.

Araştırmamızda, anatomik lokalizasyona göre PCR pozitifliği en yüksek olan, lezyonlu saçlı deri olup diğer çalışmalara (138,139) benzer şekilde en sık *M. Globosa* izole edilmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hasta grubu lezyonlu ve lezyonsuz 4 anatomik bölgeden alınan örneklerin genelinde en sık *M. Globosa* ürediği gözlene de istatistiksel olarak hasta ve kontrol grubu arasında hiçbir bölgede anlamlı farklılık tespit edilmedi. Genel olarak hasta grubu lezyonlu ve lezyonsuz deride *M. Globosa*'ya yakın sıklıkta saptanan *M. Furfur*, diğer *Malassezia* türlerine göre daha fazla izole edildi. Kontrol grubu ile lezyonlu derideki *M. Furfur* üremesi karşılaştırıldığında, lezyonlu bölge açısından saçlı deride ve bacakta istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu belirlendi. Ancak, hastaların kendi içindeki lezyonlu ve lezyonsuz deri bölgeleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bazı araştırmalarda (140,141,144) psoriasisli hastalarda baskın türün *M. Restricta* olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda, kontrol grubunun tüm bölgelerindeki PCR pozitifliği tüm hasta gruplarına göre en az oranda saptandı. Javidi'nin çalışmasında (143) olduğu gibi, bizdeki kontrol grubunda da saçlı deri bölgesinde en fazla izole edilen tür *M. Restricta* idi. Bunu gövde ve saçlı deride daha fazla olmak üzere *M. Globosa* takip etmekteydi. Ancak bazı çalışmalarda sağlıklı bireylerde baskın türün *M. Globosa* (99,103,145,146), *M. Sympodialis* (109) olduğu bildirilmiştir.

Psoriasisli hastalarımızda, *Malassezia* türleri ile PAŞİ skoru arasında ilişki olmadığı saptandı. Aynı zamanda türlere özgü kolonizasyonun, yaşa, cinsiyete veya tedaviye bağlı olmadığı tespit edildi.

Sonuçlarımız, Amaya ve arkadaşlarının (141) yakın zamanda yaptığı çalışma ile kimi yönlerden benzerlik göstermektedir. Onlar yapmış oldukları çalışmada sağlıklı bireylere göre psoriatik hastalarda *Malassezia* türlerinin sayısının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yine çalışmamızdaki gibi, türe özgü kolonizasyonun, yaşa, cinsiyete, anatomik bölgeye, hastalığın şiddetine veya

tedaviye bağılı olmadığını ve psoriasisli hastalarda *Malassezia* türleri ile PAŞİ skoru arasında ilişki olmadığını belirlemiştir.

Yapmış olduğumuz araştırmada, psoriasisli hastaların lezyonlu ve lezyonsuz derisinde ve sağlıklı bireylerin derisinde olmak üzere, bazı bölgelerde mikst *Malassezia* kolonizasyonu tespit edildi. Modifiye Dixon agar besiyerinin ve PCR-RFLP tekniğinin kullanımı, PV'li hasta lezyonlu/lezyonsuz deri ve sağlıklı bireylerin derilerindeki *Malassezia* türlerinin mikst kolonizasyonlarının tanımlanmasına olanak sağlamıştır.

Daha önce yapılmış olan çoğu çalışmadaki kanıtlara göre her deri örneğinde birden daha fazla tür ortaya çıkarılabilmektedir (104,147). Kültür ortamında hızlı büyüyen türler, genellikle *M. Restricta* gibi yavaş büyüyen türlere göre daha hızlı büyür. Bundan dolayı primer kültürlerde birkaç türün bir arada bulunması olasıdır ve teknisyenler bir türün bulunduğu bir örnek içinde 2 veya daha fazla türü izole edebilir ve yanlış tanımlayabilirler (104,139,147). PCR-RFLP tekniğinin kullanımı psoriatik deri ve sağlıklı bireylerin derilerindeki *Malassezia* türlerinin mikst kolonizasyonlarının tanımlanmasını sağlamaktadır. Ayrıca *Malassezia* türlerinin tespiti için Nested-PCR yöntemine göre daha güvenilir ve doğru bir yöntemdir (148). Bu nedenle tarafımızca PCR-RFLP yöntemi kullanılmıştır.

Malassezia türleri en sık yüz, saçlı deri ve gövde (sternum üzeri ve interskapuler bölge) gibi vücudun lipidden zengin bölgelerinde dağılım gösterir ve lipaz üretebilmektedirler. Brunke ve arkadaşları (128) tarafından yürütülen bir çalışmaya göre *M. Furfur*'un yüksek enzimatik aktiviteye ve lipaz aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak psoriasisin hiperproliferatif sürecinde görev alan ve deri inflamasyon mediatörleri olarak bilinen araşidonik asit ve metabolitlerinin *M. Furfur*'un lipaz sekrete etmesi aracılığıyla epitelial hücre membranlarından serbestleşerek psoriatik semptomların alevlenmesini provoke edebileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalarda da *M. Furfur* istatistiksel olarak oldukça anlamlı sıklıkta izole edilmiştir.

Tüm bu bilgiler ışığında sağlıklı bireylerin cildine göre psoriatik lezyonlarda daha yüksek sıklıkta izole edilen ve daha yüksek enzimatik aktiviteye sahip olan *M.*

Furfur, psoriasis'deki inflamatuvar cevabı ve hiperproliferatif dermatozu daha ilerletiyor olabilir (7).

Psoriatik saçlı deride antifungal tedavinin önemini destekleyen yayınlar (6,134,135,138) mevcut olup, çalışmamızda PV'li hasta grubunda *Malassezia* türlerinin yüksek oranda izole edilmesi, psoriasisin etiyolojisinde *Malasseziaların* ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Araştırmamızda aldığımız psoriasisli hasta sayısının az olması, 14 çeşit *Malassezia* türünden 6 tanesinin (*M. Furfur*, *M. Globosa*, *M. Restricta*, *M. Slooffiae*, *M. Sympodialis*, *M. Obtusa*) PCR ile tanımlanabilmesi ve diğer tanımlanamayan türlerin *M. Specimens* olarak belirtilmesi çalışmamızın eksiklikleridir.

Bizim çalışmamız psoriasisli hastaların hem lezyonlu hem de lezyonsuz derisi ile sağlıklı bireylerin derisini karşılaştıran detaylı bir araştırmadır. Çalışmamız ile önceki çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıklar, *Malassezia* izolasyon metodlarının farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Daha önce yapılmış olan çalışmaların bir kısmı farklı ülkelerde uygulanmış olup popülasyonlar üzerinde yapılan incelemelerde bu türlerin coğrafik varyasyonlarının dışlanması gerekmektedir.

Yapılan diğer araştırmalarda da *Malassezia* türlerinin saptanması ve hatta bazı araştırmalarda aynı türlerin saptanmış olması *Malassezia* türlerinin Psoriasis etiyopatogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Moleküler biyolojik temelli çalışmalar, tür tanımlaması yapılamayan maya mantarlarının da belirlenmesini sağlayabilecektir. Bu nedenle, bu lipofilik mayaların özelliklerinin tespiti için daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmaya psoriasis vulgaris tanısı konulan 34 hasta ile 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastaların lezyonlu ve lezyonsuz derisinden, kontrol grubunun sağlıklı derisinden dört anatomik bölgeden (saçlı deri, gövde, kol, bacak) toplam 392 deri kazıntı örneği alınarak modifiye-Dixon agara ekimleri yapıldı. Tür tanımlaması için konvansiyonel kültür metotları ve PCR-RFLP kullanıldı.

2. Alınan örneklerin PCR ve kültür pozitifliği hasta grubu lezyonlu deride, hasta grubu lezyonsuz deri ve kontrol grubu derisine göre daha yüksek, kontrol grubunda ise diğerlerinden daha az olarak bulundu.

3. Kültür ve PCR sonuçları açısından gruplar karşılaştırıldığında, hasta grubu lezyonlu alan ile kontrol grubu arasında oldukça anlamlı fark vardı. Hasta grubu lezyonsuz alan ile kontrol grubu arasında ise yine istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi.

4. PCR ve kültür pozitifliği lokalizasyona göre kol ve bacakta, lezyonlu deri ile kontrol grubu arasında, lezyonlu deri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Lezyonsuz deri ve kontrol grubu arasında ise sadece bacakta lezyonsuz deri açısından anlamlı fark olduğu belirlendi.

5. PCR sonuçlarına göre, hastaların lezyonsuz derisi ile kontrol grubunun derisi tespit edilen *Malassezia* türleri açısından karşılaştırıldığında; kontrol grubunda saçlı deride *M. Restricta*, gövdede *M. Sympodialis* ve *M. Slooffiae*, kolda *M.*

Sympodialis üremesi daha fazla olup, anlamlı fark vardı. Diğer bölgelerde diğer mantar türleri arasında üreme açısından anlamlı fark yoktu.

6. Hastaların lezyonlu derisi ile kontrol grubunun derisi tespit edilen *Malassezia* türleri bakımından karşılaştırıldığında; hasta grubu açısından saçlı deride ve bacakta *M. Furfur* üremesi daha fazla olup, iki grup arasında anlamlı fark vardı. Kontrol grubunda ise, saçlı deride *M. Restricta*, gövdede *M. Sympodialis* ve *M. Slooffiae* üremesi daha fazla olup, anlamlı fark bulundu. Diğer bölgelerde ise diğer mantar türleri arasında üreme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

6. Hastaların kendi içerisindeki lezyonlu ve lezyonsuz deri bölgeleri arasında saptanan *Malassezia* türleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

7. Anatomik lokalizasyona göre PCR pozitifliği en yüksek lezyonlu grup saçlı deri örneklerinde olup, bunlarda en sık *M. Globosa* saptandı. Ancak diğer gruplarla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Genel olarak hasta grubu lezyonlu ve lezyonsuz 4 anatomik bölgeden alınan örneklerin hemen hemen tümünde en sık *M. Globosa* ve buna yakın sıklıkta *M. Furfur* izole edildi.

8. Kontrol grubunun tüm bölgelerinde PCR pozitifliği diğerlerine göre en az oranda idi. Kontrol grubunda en fazla izole edilen tür saçlı deri bölgesinde *M. Restricta* idi. Bunu gövde ve saçlı deride daha fazla olmak üzere *M. Globosa* takip etmekteydi.

9. Alınan tüm örneklerin bir kısmında mikst *Malassezia* kolonizasyonu tespit edildi.

10. Psoriasisli hastalarda *Malassezia* türleri ile PAŞİ skoru arasında ilişki olmadığı saptandı.

11. Türlerle özgü kolonizasyonun yaş, cinsiyet, hastaların hastalık süresi ve almakta oldukları tedavi ile ilişkili olmadığı belirlendi.

12. Yapılan diğer çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da *Malassezia* türlerinin saptanması ve hatta bazı araştırmalarda aynı türlerin saptanmış

olması *Malassezia* türlerinin Psoriasis etiopatogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

13. Moleküler biyolojik temelli çalışmalar, tür tanımlaması yapılamayan maya mantarlarının da belirlenmesini sağlayabilecektir. Bu nedenle, bu lipofilik mayaların özelliklerinin tespiti için daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Van de Kerkhof PCM, Schalkwijk J. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier 2008; 115-35.
- 2- Braun-Falco O, Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C.: *Dermatology*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2000; 585-608.
- 3- Menter A, Steff B. *Psoriasis*. UK: Manson Publishing Ltd; 2010.
- 4- Waldman A, Gilhar A, Duek L, Berdicevsky I. Incidence of *Candida* in psoriasis-a study on the fungal flora of psoriatic patients. *Mycoses* 2001 May; 44 (3-4):77-81.
- 5- Paulino LC, Tseng CH, Strober BE, Blaser MJ. Molecular analysis of fungal microbiota in samples from skin and psoriatic lesions. *J Clin Microbiol*. 2006 Aug; 44(8):2933-41.
- 6- Faergemann J, Diehl U, Bergfelt L, Brodd A, Edmar B, Hersle K, et al. Scalp psoriasis: synergy between the *Malassezia* yeasts and skin irritation due to calcipotriol. *Acta Derm Venereol*. 2003; 83(6):438-41.
- 7- Zomorodian K, Mirhendi H, Tarazooie B, Zeraati H, Hallaji Z, Balighi K. Distribution of *Malassezia* species in patients with psoriasis and healthy individuals in Tehran, Iran. *J Cutan Pathol*. 2008 Nov; 35(11):1027-31.
- 8- Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1999 Apr; 140 (Suppl. 54): 1-7.
- 9- Neimann AL, Porter SB, Gelfand JM. The epidemiology of psoriasis. *Expert Rev Dermatol*. 2006;1(1):63-75.
- 10- Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*. 7th ed. New York USA: McGraw-Hill, 2008:169-93.
- 11- Bell LM, Sedlack R, Beard CM, Perry HO, Michet CJ, Kurland LT. Incidence of psoriasis in Rochester, Minn, 1980-1983. *Arch Dermatol*. 1991 Aug; 127(8):1184-7.

- 12- Duffy DL, Spelman LS, Martin NG. Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol.*1993 Sep; 29(3):428-34.
- 13- Braathen LR, Botten G, Bjerkedal T. Prevalence of psoriasis in Norway. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1989; 142:5-8.
- 14- Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001 Jan; 15(1):16-7.
- 15- Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population- based study. *Arch Dermatol.* 2005 Dec; 141(12):1537-41.
- 16- Gülekon A. Psoriasis ve Benzeri Dermatozlar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Sungur O, Aksungur LA. *Dermatoloji.* 3 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008; 745-56.
- 17- Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: ii37-9.
- 18- Van Steensel MAM, Steijlen PM. Genetics of psoriasis. *Clinics in Dermatology.* 1997 Sep; 15(5):669-75.
- 19- Andressen C, Henseler T. Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Hautarzt.* 1982; 33:214-7.
- 20- Henseler T. The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997 Aug;37(2 Pt 3):1-11.
- 21- Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007 Nov-Dec; 25(6): 616–24.
- 22- Henseler T. Genetics of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 1998 Sep;290(9):463-76.
- 23- Jullien D, Barker JN. Genetics of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006 Nov; 20:42–51.
- 24- Voorhees JJ, Christophers E, Chia N, Stuart P, Jenisch S, Henseler T, et al. The genetics of psoriasis 2001: the odyssey continues. *Arch Dermatol* 2001 Nov; 137 (11): 1447–54.

- 25- Tiilikainen A, Lassus A, Karvonen J, Vartiainen P, Julin M. Psoriasis and HLA-Cw6. *Br J Dermatol* 1980 Feb; 102(2):179–84.
- 26- 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 Feb; 148(2): 233–5.
- 27- Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Jonsson HH, et al. Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients—an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol* 2006 Apr;126(4):740–5.
- 28- Fan X, Yang S, Sun LD, Liang YH, Gao M, Zhang KY, et al. Comparison of clinical features of HLA-Cw*0602-positive and -negative psoriasis patients in a Han Chinese population. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(4):335–40.
- 29- Türsen Ü. Psoriasis Etiyolojisi. *Dermatoz* 2010;1(2):91-108.
- 30- Helms C, Cao L, Krueger JG, Wijsman EM, Chamian F, Gordon D. et al. A putative RUNX1 binding site variant between SLC9A3R1 and NAT9 is associated with susceptibility to psoriasis. *Nat Genet*. 2003;35(4):349-56.
- 31- Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64 (Suppl 2): ii30-6.
- 32- Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol*. 2005 Jun;152(6):1098-107.
- 33- Detmar M. Evidence for vascular endothelial growth factor (VEGF) as a modifier gene in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2004 Jan; 122(1): xiv-xv.
- 34- Yazıcı AC, Karabulut AA. Psoriasisin genetik özellikleri ve patogenezi. *Dermatose*. 2003; 2: 95-102.
- 35- Tagami H. Triggering factors. *Clinics in Dermatology*. 1997; 15:677-85.
- 36- Lober CW, Belew PW, Rosenberg EW, Bale G. Patch tests with killed sonicated microflora in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 1982 May; 118(5):322-5.

- 37- Rosenberg EW, Belew P, Bale G. Effect of topical applications of heavy suspensions of killed *Malassezia ovalis* on rabbit skin. *Mycopathologia* 1980 Nov; 72(3):147-54.
- 38- Narang T, Dogra S, Kaur I, Kanwar AJ. *Malassezia* and psoriasis: Koebner's phenomenon or direct causation? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Sep; 21(8):1111-2.
- 39- Bunse T, Mahrle G. Soluble *Pityrosporum*-derived chemoattractant for polymorphonuclear leukocytes of psoriatic patients. *Acta Derm Venereol*. 1996 Jan; 76(1):10-2.
- 40- Gudjonsson JE, Thorarinsson AM, Sigurgeirsson B, Kristinsson KG, Valdimarsson H. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol*. 2003 Sep;149(3):530-4.
- 41- Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Sigurdsson MI, Petersen H, et al. Improvement of psoriasis after tonsillectomy is associated with a decrease in the frequency of circulating T cells that recognize streptococcal determinants and homologous skin determinants. *J Immunol*. 2012 May 15; 188(10):5160-5.
- 42- Mallbris L, Wolk K, Sánchez F, Ståhle M. HLA-Cw*0602 associates with a twofold higher prevalence of positive streptococcal throat swab at the onset of psoriasis: a case control study. *BMC Dermatol*. 2009 May; 9:1-5.
- 43- Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol*. 2004 Jan;135(1):1-8.
- 44- Basavaraj KH, Navya MA, Rashmi R. Stress and quality of life in psoriasis: an update. *Int J Dermatol*. 2011 Jul; 50(7):783-92.
- 45- Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol*. 2010 Dec; 49(12):1351-61.
- 46- Farkas A, Kemény L. Psoriasis and alcohol: is cutaneous ethanol one of the missing links? *Br J Dermatol*. 2010 Apr; 162(4):711-6.
- 47- Cassano N, Vestita M, Apruzzi D, Vena GA. Alcohol, psoriasis, liver disease, and anti-psoriasis drugs. *Int J Dermatol*. 2011 Nov; 50(11):1323-31.

- 48- Qureshi AA, Dominguez PL, Choi HK, Han J, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident psoriasis in US women: a prospective study. *Arch Dermatol*. 2010 Dec; 146(12):1364-9.
- 49- Attwa E, Swelam E. Relationship between smoking-induced oxidative stress and the clinical severity of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jul; 25(7):782-7.
- 50- Li W, Han J, Choi HK, Qureshi AA. Smoking and risk of incident psoriasis among women and men in the United States: a combined analysis. *Am J Epidemiol*. 2012 Mar 1; 175(5):402-13.
- 51- Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol*. 2005 Oct; 153(4):706-14.
- 52- Ricketts JR, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Nutrition and psoriasis. *Clin Dermatol*. 2010 Nov-Dec; 28(6):615-26.
- 53- Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Mar;54 (3 Suppl 2):S67-80.
- 54- Mak RKH, Hundhausen C, Nestle FO. Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2009; 100(Suppl 2): 2–13.
- 55- Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25 high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol*. 2005 Jan; 174(1):164-73.
- 56- Erkek E. Dermatolojik Hastalıklarda Tırnak-1: Psoriasis ve Liken Planus. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2007; 3(30):12-9.
- 57- Onsun N. Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. *Türkderm*. 2008; 42(Ek: 2): 31-41.
- 58- Ortonne JP. A paradigm for the systemic treatment of plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Nov; 20 (Suppl. 2): 77–9.
- 59- 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 Apr;60(4):643-59.

- 60- Mrowietz U, Reich K. Psoriasis—new insights into pathogenesis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009 Jan; 106(1–2): 11–8.
- 61- Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002 Mar;146(3):351-64.
- 62- Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004 Mar; 50(3):416-30.
- 63- Şavk E. Foto(kemo)terapinin İmmünolojisi. *Türkderm* 2010; 44 özel sayı 2:62-6.
- 64- 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 Jan;62(1):114-35.
- 65- 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. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009 Sep;61(3):451-85.
- 66- 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 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011 Jul;65(1):137-74.
- 67- Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, Cameron G, Li L, Heredia EE, et al. Anti-Interleukin-12 Monoclonal Antibody Ixekizumab in Chronic Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2012 Mar;366:1190-9.
- 68- Papp KA, Leonardi C, Menter A, Ortonne JP, Krueger JG, Kricorian G, et al. Brodalumab, an Anti-Interleukin-17- Receptor Antibody for Psoriasis. *N Engl J Med* 2012 Mar;366:1181-9.
- 69- Reich K, Langley RG, Papp KA, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, et al. A 52-week trial comparing Briakinumab with Methotrexate in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2011; 365:1586-96.
- 70- Ergun T. Psoriasisın sistemik tedavi kılavuzu: yöntem seçimi ve izlemele ilgili pratik öneriler, tartışmalı konular. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2007; 1: 8-14.

- 71- Galadari I, Sharif MO, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. *Clin in Dermatol* 2005;23(5):491-502.
- 72- Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23 Suppl 2: 5-70.
- 73- 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 May;58(5):826-50.
- 74- Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010; 362:118-28.
- 75- Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M. Comorbidities associated with psoriasis: An experience from the Middle East. *Journal of Dermatology* 2010 Feb; 37(2): 146–55.
- 76- Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in Psoriasis Patients. *Semin Cutan Med Surg* 2010 Mar;29(1):10-5.
- 77- Kantarcıoğlu AS, Yücel A. Malassezia türleri: taksonomi, mikoloji, immünoloji, patogenezi, vücuttaki dağılımı ve ilişkili enfeksiyonlar, laboratuvar tanımı, antifungallere duyarlılığı. *Cerrahpaşa J Med.* 2005;36: 134-54.
- 78- Ashbee HR, Evans EGV. Immunology of diseases associated with Malassezia species. *Clin Microbiol Rev* 2002 Jan; 15:21-57.
- 79- Ljubojevic S, Skerlev M, Lipozencic J, Basta-Juzbasic A. The role of Malassezia furfur in dermatology. *Clin Dermatol* 2002 Mar-Apr; 20(2):179-82.
- 80- Guého E, Midgley G, Guillot J. The genus Malassezia with description of four new species. *Antonie Leeuwenhoek* 1996 May; 69(4): 337-55.
- 81- Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, Bassukas ID, Velegraki A. The Malassezia genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Jan; 25(1):106-41.
- 82- Cabañes FJ, Vega S, Castellá G. Malassezia cuniculi sp. nov., a novel yeast species isolated from rabbit skin. *Med Mycol.* 2011 Jan; 49(1):40-8.

- 83- Crespo-Erchiga V, Gómez-Moyano E, Crespo M. Pityriasis versicolor and the yeasts of genus *Malassezia*. *Actas Dermosifiliogr*. 2008 Dec; 99(10):764-71.
- 84- Leeming JP, Notman FH. Improved methods for isolation and enumeration of *Malassezia furfur* from human skin. *J Clin Microbiol* 1987 Oct; 25(10): 2017-9.
- 85- Ran Y, Yoshiike T, Ogawa H. Lipase of *Malassezia furfur*: some properties and their relationship to cell growth. *J Med Vet Mycol*. 1993; 31(1):77-85.
- 86- Plotkin LI, Mathov I, Squiquera L, Leoni J. Arachidonic acid released from epithelial cells by *Malassezia furfur* phospholipase A2: a potential pathophysiologic mechanism. *Mycologia*. 1998; 90: 163-9.
- 87- Brasch J, Christophers E. Azelaic acid has antimycotic properties in vitro. *Dermatology*. 1993; 186(1):55-8.
- 88- Leeming JP, Holland KT, Bojar RA. The in vitro antimicrobial effect of azelaic acid. *Br J Dermatol*. 1986 Nov; 115(5): 551-6.
- 89- Mittag H. Fine structural investigation of *Malassezia furfur*. II. The envelope of the yeast cells. *Mycoses*. 1995 Jan- Feb;38 (1-2):13-21.
- 90- Thomas DS, Ingham E, Bojar RA, Holland KT. In vitro modulation of human keratinocyte pro- and anti-inflammatory cytokine production by the capsule of *Malassezia* species. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2008 Nov;54(2):203-14.
- 91- Kesavan S, Holland KT, Ingham E. The effects of lipid extraction on the immunomodulatory activity of *Malassezia* species in vitro. *Med Mycol*. 2000 Jun; 38(3):239-47.
- 92- Belew PW, Rosenberg EW, Jennings BR. Activation of the alternative pathway of complement by *Malassezia ovalis* (*Pityrosporum ovale*). *Mycopathologia*. 1980;70(3):187-91.
- 93- Richardson MD, Shankland GS. Enhanced phagocytosis and intracellular killing of *Pityrosporum ovale* by human neutrophils after exposure to ketoconazole is correlated to changes of the yeast cell surface. *Mycoses*. 1991 Jan-Feb; 34(1-2):29-33.
- 94- Ertam İ, Aytimur D. *Malassezia* spp. ve Dermatoloji'deki Yeri. *Türkderm* 2006; 40(1):7-10.

- 95- Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL Jr. Skin diseases associated with *Malassezia* species. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Nov; 51(5):785-98.
- 96- Bergbrant IM, Faergemann J. Variations of *Pityrosporum orbiculare* in middle-aged and elderly individuals. *Acta Derm Venereol*. 1988; 68(6):537-40.
- 97- Gupta AK, Kohli Y. Prevalence of *Malassezia* species on various body sites in clinically healthy subjects representing different age groups. *Med Mycol*. 2004 Feb; 42(1):35-42.
- 98- Leeming JP, Notman FH, Holland KT. The distribution and ecology of *Malassezia furfur* and cutaneous bacteria on human skin. *J Appl Bacteriol*. 1989 Jul; 67(1):47-52.
- 99- Tarazooie B, Kordbacheh P, Zaini F, Zomorodian K, Saadat F, Zeraati H, et al. Study of the distribution of *Malassezia* species in patients with pityriasis versicolor and healthy individuals in Tehran, Iran. *BMC Dermatol* 2004 May 1; 4:5.
- 100- Jang SJ, Lim SH, Ko JH, Oh BH, Kim SM, Song YC, et al. Investigation on the Distribution of *Malassezia* Yeasts on the Normal Korean Skin by 26S rDNA PCR-RFLP. *Ann Dermatol*. 2009 Feb; 21(1):18-26.
- 101- Faergeman J, Fredriksson T. Age incidence of *Pityrosporum orbiculare* on human skin. *Acta Dermatol- Venerol* 1980; 60(6): 531-3.
- 102- Schmidt A. *Malassezia furfur*: a fungus belonging to the physiological skin flora and its relevance in skin disorders. *Cutis*. 1997 Jan; 59(1):21-4.
- 103- Aspiroz C, Ara M, Varea M, Rezusta A, Rubio C. Isolation of *malassezia globosa* and *M. sympodialis* from patients with pityriasis versicolor in Spain. *Mycopathologia* 2002; 154(3): 111-7.
- 104- Morishita N, Sei Y, Sugita T. Molecular analysis of *Malassezia* microflora from patients with pityriasis versicolor. *Mycopathologia* 2006; 161: 61-5.
- 105- Sunenshine PJ, Schwartz RA, Janniger CK. Tinea versicolor. *Int J Dermatol* 1998 Sep; 37(9):648-55.
- 106- Faergemann J. Management of seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor. *Am J Clin Dermatol* 2000 Mar-Apr; 1(2):75-80.

- 107- Gupta AK, Bluhm F, Summerbell R. Pityriasis versicolor. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002 Jan;16(1):19-33.
- 108- Morishita N, Sei Y, Takiuchi I, Sugita T. Examination of the causative agent of pityriasis versicolor. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi.* 2005; 46(3):169-70.
- 109- Bélec L, Testa J, Bouree P. Pityriasis versicolor in the Central African Republic: a randomized study of 144 cases. *J Med Vet Mycol.* 1991; 29(5):323-9.
- 110- Kiremitçi Ü, Alyanak A, Tüzün Y. Pitiriyazis versikoloda yeni eğilimler. *Dermatose* 2004;3(2):92-7.
- 111- Sei Y. Malassezia related diseases. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi.* 2006; 47(2):75-80.
- 112- Difonzo EM, Faggi E. Skin diseases associated with Malassezia species in humans. Clinical features and diagnostic criteria. *Parassitologia.* 2008 Jun;50(1-2): 69-71.
- 113- Gupta AK, Nicol K, Batra R. Role of antifungal agents in the treatment of seborrheic dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2004; 5(6):417-22.
- 114- Gupta AK, Bluhm R. Seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004 Jan; 18(1):13-26.
- 115- Tajima M. Malassezia species in patients with seborrheic dermatitis and atopic dermatitis. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi.* 2005; 46(3):163-7.
- 116- Tajima M, Sugita T, Nishikawa A, Tsuboi R. Molecular analysis of Malassezia microflora in seborrheic dermatitis patients: comparison with other diseases and healthy subjects. *J Invest Dermatol.* 2008 Feb; 128(2):345-51.
- 117- Prohic A. Distribution of Malassezia species in seborrheic dermatitis: correlation with patients' cellular immune status. *Mycoses.* 2010; 53(4):344-9.
- 118- Sugita T, Takashima M, Shinoda T, Suto H, Unno T, Tsuboi R. New yeast species, malassezia dermatis, isolated from patients with atopic dermatitis. *J Clin Microbiol* 2002; 40(4): 1363-7.
- 119- Sugita T, Suto H, Unno T, Tsuboi R, Ogawa H, Shinoda T, et al. Molecular analysis of Malassezia microflora on the skin of atopic dermatitis patients and healthy subjects. *J Clin Microbiol.* 2001 Oct; 39(10):3486-90.

- 120- Rosenberg EW, Noah PW, Skinner RB. Microorganisms and Psoriasis. *J Nati Med Assoc.* 1994;86(4):305-10.
- 121- Baroni A, Paoletti I, Ruocco E, Agozzino M, Tufano MA, Donnarumma G. Possible role of *Malassezia furfur* in psoriasis: modulation of TGF- β 1, integrin, and HSP70 expression in human keratinocytes and in the skin of psoriasis-affected patients. *J.Cutan Pathol.* 2004 Jan; 31(1):35-42.
- 122- Mokronosova MA, Arzumanian VG, Gervazieva VB. Yeast-like fungi malassezia (*pityrosporum*): clinical and immunological aspects fo study. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 1998; (5):47-50.
- 123- Lintu P, Savolainen J, Kalimo K. IgE antibodies to protein and mannan antigens of *pityrosporum ovale* in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy.* 1997 Jan; 27(1):87-95.
- 124- Squiquera L, Galimberti R, Morelli L, Plotkin L, Milicich R, Kowalckzuk A, et al. Antibodies to proteins from *Pityrosporum ovale* in the sera from patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 1994 Jul; 19(4):289-93.
- 125- Aydogan K, Tore O, Akcaglar S, Oral B, Ener B, Tunalı S, Saricaoglu H. Effects of *Malassezia* yeasts on serum Th1 and Th2 cytokines in patients with guttate psoriasis. *Int J Dermatol.* 2012 Apr 18. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05280.x. [Epub ahead of print]
- 126- Kanda N, Tani K, Enomoto U, Nakai K, Watanabe S. The skin fungus-induced Th1- and Th2-related cytokine, chemokine and prostaglandin E2 production in peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *Clin Exp Allergy.* 2002 Aug;32(8):1243-50.
- 127- Baroni A, Orlando M, Donnarumma G, Farro P, Iovene MR, Tufano MA, et al. Toll-like receptor 2 (TLR2) mediates intracellular signalling in human keratinocytes in response to *Malassezia furfur*. *Arch Dermatol Res* 2006 Jan; 297(7):280-8.
- 128- Brunke S, Hube B. MfLIP1, a gene encoding an extracellular lipase of the lipid-dependent fungus *Malassezia furfur*. *Microbiology.* 2006 Feb; 152 (Pt 2):547-54.
- 129- Mayser P, Schutz M, Schuppe HC, Jung A, Schill WB. Frequency and spectrum of *Malassezia* yeasts in the area of the prepuce and glans penis. *BJU Int.* 2001 Oct; 88:554-8.

- 130- Barker BS, Powles A, Garioch JJ, Hardman C, Fry L. Differential T-cell reactivity to the round and oval forms of *Pityrosporum* in the skin of patients with Psoriasis. *Br J Dermatol* 1997 Mar; 136(3):319-25.
- 131- Mathov I, Plotkin L, Abatangelo C, Galimberti R, Squiquera L, et al. Antibodies from patients with Psoriasis recognize N-acetylglucosamine terminals in glycoproteins from *pityrosporum ovale*. *Clin Exp Immunol*. 1996 Jul; 105(1):79-83.
- 132- Shemer A, Nathansohn N, Kaplan B, Weiss G, Newman N, Trau H. Treatment of scalp seborrheic dermatitis and psoriasis with an ointment of 40% urea and 1% bifonazole. *Int J Dermatol*. 2000 Jul; 39(7):532-4.
- 133- Alford RH, Vire CG, Cartwright BB, King LE Jr. Ketoconazole's inhibition of fungal antigen-induced thymidine uptake by lymphocytes from patients with psoriasis. *Am J Med Sci*. 1986 Feb;291(2):75-80.
- 134- Rosenberg EW, Belew PW. Improvement of psoriasis of the scalp with ketoconazole. *Arch Dermatol*.1982 Jun; 118(6):370-1.
- 135- Farr PM, Krause LB, Marks JM, Shuster S. Response of scalp psoriasis to oral ketoconazole. *Lancet*. 1985 Oct 26; 2(8461):921-2.
- 136- Crutcher N, Rosenberg EW, Belew PW, Skinner RB, Eaglstein NF, Baker SM. Oral Nystatin in the Treatment of Psoriasis. *Arch Dermatol*. 1984 Apr; 120(4):435-6.
- 137- Van de Kerkhof PC, Franssen ME. Psoriasis of the scalp. Diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2001; 2(3):159-65.
- 138- Prohic A. Identification of *Malassezia* species isolated from scalp skin of patients with psoriasis and healthy subjects. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2003; 11(1):10-6.
- 139- Gupta AK, Kohli Y, Summerball RC, Faergemann J. Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatoses. *Med. Mycol*. 2001 Jun; 39(3):243-51.
- 140- Takahata Y, Sugita T, Hiruma M, Muto M. Quantitative analysis of *Malassezia* in the scale of patients with psoriasis using a real-time polymerase chain reaction assay. *Br J Dermatol*. 2007 Oct; 157(4):670-3.
- 141- Amaya M, Tajima M, Okubo Y, Sugita T, Nishikawa A, Tsuboi R. Molecular analysis of *Malassezia* microflora in the lesional skin of psoriasis patients. *J Dermatol*. 2007 Sep; 34(9):619-24.

- 142- Midgley G, Gueho E, Guillot J. Disease caused by *Malassezia* species. Topley and Wilson's Microbiology and microbial infections. 9th edition. Edited by: Ajello L, Hay RJ. London: Arnold; 1998; 4: 201-11.
- 143- Javidi Z, Maleki M, Fata, Nahidi Y, Esmaeili H, Hosseini AR. Psoriasis and infestation with *Malassezia*. Medical Journal of the Islamic Republic of Iran. 2007;21(1):11-6.
- 144- Paulino L, Tseng C, Blaser MJ. Analysis of *Malassezia* microbiota in healthy superficial human skin and psoriatic lesions by multiplex real-time PCR. FEMS Yeast Res. 2008; 8:460-71.
- 145- Aspiroz C, Moreno LA, Rezusta A, Rubio C. Differentiation of three biotypes of *Malassezia* species on human normal skin. Correspondence with *M. globosa*, *M. sympodialis* and *M. restricta*. Mycopathologia. 1999; 145(2):69-74.
- 146- Salah SB, Makni F, Marrakchi S, Sellami H, Cheikhrouhou F, Bouassida S, et al. Identification of *Malassezia* species from Tunisian patients with pityriasis versicolor and normal subjects. Mycoses. 2005 Jul;48(4):242-5.
- 147- Gaitanis G, Velegraki A, Frangoulis E, Mitroussia A, Tsigonia A, Tzimogianni A, et al. Identification of *Malassezia* species from patient skin scales by PCR-RFLP. Clin Microbiol Infect 2002 Mar; 8(3): 162-73.
- 148- Oh BH, Song YC, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Comparison of Nested PCR and RFLP for Identification and Classification of *Malassezia* Yeasts from Healthy Human Skin. Ann Dermatol. 2009 Nov;21(4):352-7.

8. EKLER

PASI SKORUNUN HESAPLANMASI

PASI Skorunda kullanılan parametreler :

Skor	0	1	2	3	4	5	6
Eritem (E) İnfiltrasyon (I) Deskuamasyon (D)	Yok	Hafif	Orta	Belirgin	Oldukça belirgin		
Psoriasis Vücut Tutulum Alanı (%A)	0	%0- %10	%10- %30	%30- %50	%50- %70	%70- %90	%90- %100

PASI Skorunun Hesaplanması:

PASI Skoru	
Saçlı Deri	$A \times (E+I+D) \times 0.1$
Üst Ekstremiteler	$A \times (E+I+D) \times 0.2$
Gövde	$A \times (E+I+D) \times 0.3$
Alt Ekstremiteler	$A \times (E+I+D) \times 0.4$
Toplam	

9. ÖZGEÇMİŞ

Ebru ÇELİK, 1972 yılında İstanbul'da doğdu. 1989'da İstanbul Kandilli Kız Lisesi'ni, 1995 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirdi. Kars, Siirt, Diyarbakır ve Mardin (Nusaybin) illerinde, Sağlık Bakanlığı'na bağlı Sağlık Ocakları ve Ana Çocuk Sağlığı Merkezleri'nde 13 yıl pratisyen hekim olarak çalıştı. 2008 yılında araştırma görevlisi olarak Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda çalışmaya başladı ve 2012 yılında uzmanlık eğitimini tamamladı. Evli ve üç çocuk sahibidir.