



T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERMATOLOJİ KLİNİĞİ

**PSORİASİSLİ HASTALARDA GÖZ BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. FATMA MÜDERRİSOĞLU SALIŞ

TEZ DANIŞMANI
Uzm. Dr. İLGÜL BİLGİN

İZMİR-2015

**T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERMATOLOJİ KLİNİĞİ**

**PSORİASİSLİ HASTALARDA GÖZ BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. FATMA MÜDERRİSOĞLU SALIŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Uzm. Dr. İLGÜL BİLGİN**

İZMİR-2015

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Fatma MÜDERRİSOĞLU SALIŞ

TEŞEKKÜRLER

İyi bir hekim olmak amacıyla çıktığım bu yolun başından beri her anlamda bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve benimle fikirlerini paylaşarak bu teze başlamamı sağlayan, tezimin her aşamasında özveriyle ve sabırla bana yol gösteren sayın hocam Uzm. Dr. İlgül Bilgin'e;

Uzmanlık eğitimimde bana her konuda destek olan ve her sorunumda anlayışla yaklaşan sayın hocalarım Prof. Dr. Şemsettin Karaca ve Prof. Dr. Ali Karakuzu'ya;

Klinik çalışmalarımnda bana her zaman yardımcı olan sayın hocam Doç. Dr. Fatma Şule Afşar'a;

Bana her zaman içtenlikle yaklaşan ve yardımcı olan sayın hocam Doç. Dr. Kıymet Handan Kelekçi'ye, Uzm. Dr. Sila Şeremet'e, Uzm. Dr. Güngör Yılmaz'a ve Uzm. Dr. Selçuk Özyurt'a;

Tezimin oluşmasında büyük emeği geçen ve bana her zaman sabırla yardımcı olan sayın Göz hekimisi Op. Dr. Emine Deniz Gümüş Eğrilmez'e;

Çalışkanlığından feyz aldığım ve Dahiliye bilgisinden çok faydalandığım sayın Doç. Dr. Dilek Ersil Soysal'a;

Patoloji bilgilerinden faydalandığım sayın Uz. Dr. Murat Ermete'ye;

Birlikte çok güzel zamanlar geçirdiğim ve her sıkıntılı anımda yanımda olan çok sevgili arkadaşlarım Dr. Sevil Gizlenti Çatal'a ve Dr. Hatice Duran'a;

Yoğun iş yükünü taşımamızda sağ kolumuz olan hemşirelerimize ve klinik personelimize;

Polikliniğimize huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan sekreterimiz Onur Sakin'e;

Bana verdikleri emeklerinden ve karşılıksız desteklerinden dolayı sevgili aileme;

Teknik olarak tezimi hazırlamamda yardımcı olan ve her zaman desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Oğuzhan Salış'a;

Bana sevgisiyle güç veren sevgili oğlum Ömer Mete Salış'a;

teşekkür ederim...

Dr. Fatma Müderrisoğlu Salış

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	
İÇİNDEKİLER	
KISALTMALAR	
TABLO LİSTESİ	
1. GİRİŞ VE AMAÇ	
2.GENEL BİLGİLER.....	
2.1.Psoriasis.....	
2.2. Psoriasisle ilişkili fizksel bulgular	
2.3. Klinik skorlama.....	
2.4.Histopatolojik Özellikler.....	
2.5. Psoriasisle Eşlik Eden Komorbiditeler.....	
2.6. Tanı.....	
2.7. Tedavi.....	
2.8. Psoriasisle Göz Bulguları.....	
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	
4. BULGULAR	
5. TARTIŞMA	
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	
7. ÖZET.....	
8. SUMMARY	
9. KAYNAKLAR	

KISALTMALAR

- ACE:** Anjiotensin dönüştürücü enzim
- AGEP:** Akut generalize ekzantematöz püstülozis
- BUN:** Kan üre nitrojeni
- BUT:** Göz yaşı kırılma zamanı
- cAMP:** Siklik adenozin monofosfat
- CLA:** Kutanöz lenfosit ilişkili antijen
- DH:** Dendritik hücre
- DYKI:** Dermatoloji yaşam kalite indeksi
- GM-CSF:** Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
- HLA:** İnsan lökosit antijeni
- HIV:** İnsan immün yetmezlik virüsü
- ICAM :** Hücreler arası adezyon molekülü
- IDF:** Uluslararası diabet kuruluşu
- IFN:** İnterferon
- IL:** İnterlökin
- IMID:** İmmun aracılı inflamatuvar hastalık
- KAH:** Koroner arter hastalığı
- KCFT:** Karaciğer fonksiyon testleri
- LFA:** Lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen

LS-PGA: Lattice global hekim değerlendirme sistemi

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

Mİ: Myokard infarktüsü

MÖ: Milattan önce

MS: Milattan sonra

NK: Doğal öldürücü

NSAİİ: Steroid dışı anti-enflamatuar ilaçlar

PAŞİ: Psoriasis alan şiddet indeksi

PCMS: Periferal korneal erime sendromu

PDS: Pigment dispersiyon sendromu

PLEVA: Pitriasis likenoides et varioliformis acuta

PPD: Safılaştırılmış protein türevi

PUVA: Psoralen ultraviyole A

TcM: Santral bellek T-hücresi

TCR: T-hücresi reseptörü

Te: Efektör T-hücresi

TeM: Efektör bellek T-hücresi

TGF: Transforme edici büyüme faktörü

Th: Yardımcı T lenfosit hücresi

TNF: Tümör nekroz faktör

Treg: T düzenleyici

UVA: Ultraviyole A

UVB: Ultraviyole B

VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1:** Klinik varyantlara ve yerleşim yerine göre psoriasis ayırıcı tanısı
- Tablo 2:** Hasta ve kontrol grubu olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalaması dağılımı
- Tablo 3:** Hasta grubu olguların hastalık süreleri, PAŞİ ve DYKİ değerleri ortalama dağılımı
- Tablo 4:** Hasta grubu olgularının tırnak, dil ve eklem tutulumları dağılımı
- Tablo 5:** Hasta ve kontrol grubu olguların klinik özellikleri dağılımı
- Tablo 6:** Hasta grubu olguların cinsiyetlerine göre göz bulguları dağılımı
- Tablo 7:** Hasta grubu olguların dil tutulumuna göre göz bulguları dağılımı
- Tablo 8:** Hasta grubu olguların tırnak tutulumuna göre göz bulguları dağılımı
- Tablo 9:** Hasta grubu olguların artrit varlığına göre göz bulguları dağılımı
- Tablo 10:** Hasta grubu olguların baş-boyun tutulumuna göre göz bulguları dağılımı
- Tablo 11:** Hasta grubu olguların PAŞİ şiddeti varlığına göre göz bulguları dağılımı
- Tablo 12:** Hasta grubu olgularının DYKİ şiddeti varlığına göre göz bulguları dağılımı
- Tablo 13:** Hasta ve kontrol grubu olguların Schirmer-1, BUT test sonuçları ortalama dağılımı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis, genetik ve çevresel faktörler tarafından başlatılan immünolojik mekanizmalarla sürdürülen ve dünya popülasyonunun %1-3'ünü etkileyen kronik bir hastalıktır. İmmun aracılı inflamatuvar hastalık (IMID: Immune Mediated Inflammatory Disease) olarak tanımlanan kronik inflamatuvar hastalıklardan biri olan bu hastalık deri, saçlı deri, tırnak ve eklemleri tutar. Remisyon ve aktivasyon dönemleriyle seyreden psoriasisin mukozaları tutabildiği ve oküler tutulum da gösterebildiği saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda; psoriasisle blefarit, inferior punktat korneal opasite, konjonktivit, göz kuruluğu, punktat epitelopati, superfisyal punktat keratit, iritis, kronik iridosiklit, üveit, pigment dispersiyonu, trikiyazis, semblefaron, katarakt, episklerit ve periferal korneal erime sendromu gibi göz bulguları saptanmış ve psoriasisle ilişkilendirilmiştir.

Bu çalışmada; psoriasisli hastalar göz tutulumunu araştırmak amacıyla, Göz hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirildi. Hastalara biyomikroskopik muayene ve fundus bakışı yapıldı. Göz kuruluğunu saptamak için Schirmer-1 testi ve BUT (break-up time: gözyaşı kırılma zamanı) testi yapıldı. Schirmer-1 testi lokal anestezi kullanılmadan yapılır ve refleks, bazal göz yaşı salgısı miktarı ölçülür. BUT ile gözyaşı kırılma zamanı ölçülerek gözyaşı kalitesi saptanır.

Ayrıca; hastaların psoriasis tipi, hastalık süreleri, tırnak, eklem ve oral mukoza tutulumları sorgulandı. PAŞİ (Psoriasis Alan Şiddet İndeksi) ve DYKİ (Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi) ölçekleri kullanıldı. Tüm bu parametreler ile psoriasisli hastalarda saptanan göz bulguları arasındaki ilişki araştırıldı. Psoriasisli hastalardaki göz bulguları, yaş ve cinsiyet parametreleriyle eşleştirilmiş kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Psoriasis

2.1.1.Tanım:

Psoriasis, genetik ve çevresel faktörler tarafından başlatılan immünolojik mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülen ve dünya popülasyonunun %1-3'ünü etkileyen kronik bir hastalıktır. Psoriasis immunopatolojisinde T hücre aktivasyonu ve TNF α başta olmak üzere artmış sitokin aktivitesi söz konusudur [1]. İmmün aracılı mekanizmalarla geliştiği için immün aracılı inflamatuvar hastalık olarak tanımlanan kronik inflamatuvar hastalıklardan biri olan psoriasis dışında, bu grupta ülseratif kolit, Crohn hastalığı gibi gastrointestinal sistem hastalıkları, psoriatik artrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi romatolojik hastalıklar da bulunmaktadır. Psoriasis, IMID grubu hastalıklar içinde en sık görülendir [2].

2.1.2.Tarihçe:

Psoriasis hakkındaki ilk bilgiler antik çağa kadar uzanmaktadır. Hipokrat (M.Ö. 416-377) psoriasis benzer tablolar için “psora” terimini kullanmıştır. Yunancada “psora” kaşıntılı ve kepekli anlamına gelmektedir. Celsus (M.Ö.25-M.S.45) psoriasis impetigo grubu hastalıklar içine dahil etmiştir. Galen (M.S. 133-200) hastalığı daha detaylı tanımlayan isimdir. Hastalığın tipik özelliklerini tanımlayan Robert Willian (1798'de) ise hastalığın lepradan farklı bir hastalık olduğunu belirtmiştir. Hastalığı günümüzdeki şekliyle ilk kez tanımlayan ve “psoriasis” olarak isimlendiren kişi ise Ferdinand Hebra (1841 yılında) olmuştur. 1871 yılında Koebner kendi ismiyle anılan fenomeni tanımlamıştır. 1889'da Duncan Bukley 1000 olguluk psoriasis serisi bildirmiştir. Kaposi ise 1890'da hastalığa ait diğer fenomenleri tanımlamıştır[3-6].

2.1.3.Epidemiyoloji:

Hastalığın dünya popülasyonundaki prevalansı %1-3'tür [1]. Ülkemizdeki prevalansı %1,3'tür [7]. Hastalık erken erişkinlik döneminde ve 5.-6. dekadlarda pik yapar [1]. Hastalık görülme sıklığı her iki cinsiyette eşittir ancak kadınlarda daha erken yaşlarda başlar. Her yaşta görülebilir [3,8,9].

Popülasyon çalışmalarına göre aile öyküsü olmayan bir çocukta psoriasis gelişme riski %1-2 iken, bir ebeveyninde psoriasis varsa %10, her iki ebeveyninde psoriasis varsa %50 olmaktadır. Yine aynı çalışmada, erken başlangıçlı psoriasisli ebeveynlerin çocuklarında psoriasis gelişme riskinin geç başlangıçlı olanlara göre daha fazla olduğu da saptanmıştır [10]. Almanya'da yapılan bazı çalışmalarda akrabasında psoriasis olan kişilerde psoriasis gelişme riskinin arttığı, aile hikayesi olanlarda prevalans %14 iken aile hikayesi olmayanlarda prevalansın %3 olduğu bulunmuştur [11].

Farklı ülkelerde ailesel psoriasisın farklı oranlarda bulunması, hastalığın farklı ülkelerdeki değişik yatkınlık genleri tarafından düzenlendiğini düşündürmektedir [8,12].

Kromozom 6p lokusunda yerleşen ve ilk tanımlanan psoriasis geni PSORS1dir. Bunu takiben farklı lokalizasyonlarda bulunan diğer psoriasis genleri tanımlanmıştır. Son çalışmalarda bulunan psoriasis ilişkili diğer genler; PSORS1:6p21.3, PSORS2:17q24-q25, PSORS3:4q32-35, PSORS4:1q21.3, PSORS5:3q21, PSORS6:19p13-q13, PSORS7:1p34-35, PSORS8:16q12-q13, PSORS9:4q28-q31 [8,13,14]. Bu gen lokuslarının insan lökosit antijeni (HLA) kompleksini etkilediği ve etkilenen HLA tipine göre de hastalığın farklı seyrettiği gösterilmiştir [13].

Son yayınlarda başlangıç yaşıyla doku antijenleri arasındaki ilişki netleştirilerek psoriasisın klinik bulguları aynı fakat başlangıç yaşları, genetik özellikleri ve seyirleri farklı iki tipi tarif edilmiştir.

1. Erken başlangıç tipi: Kırk yaşından önce başlar. HLA–Cw6, HLA–B57 ve HLA–DR7 genel popülasyondan daha sık saptanır. Ailesel kalıtım vardır. Hastalıktan sorumlu genler kromozom 4q6p, 16q, 17q ve 20q üzerinde yer alır[10,15].

2. Geç başlangıç tipi: Kırk yaşından sonra başlar. HLA birlikteliği zayıftır. Ailesel risk artışı yoktur. Eklem ve tırnak tutulumu daha belirgindir. En sık HLA-Cw2 ile birliktelik görülür [10,15].

Psoriatik artrit HLA–B27 ile, eritrodermik psoriasis HLA-B13 ve HLA-B17 ile, guttat psoriasis HLA-Cw6 ile, püstüler psoriasis HLA-B17 ve HLA-B27 ile daha sık birliktelik gösterir [9].

Psoriasiste HLA lokusundan farklı lokalizasyonlardaki genler de tespit edilmiştir. Bir çalışmada 72 psoriasisli hastada alfa-1 antitripsin geninin MZ fenotipi eksik bulunmuş ve bu hastalarda görülebilen karaciğer hastalıklarının düşük alfa-1 antitripsin seviyeleri ile ilişkili olabileceği saptanmıştır[12]. Bazı çalışmalarda ise apolipoprotein E ve interlökin-1 reseptör antagonisti genindeki polimorfizm ile erken başlangıç ve daha şiddetli seyir arasında ilişki saptanmıştır [12,16].

2.1.4.Etiyoloji:

Psoriasisın ortaya çıkmasında genetik yatkınlığı olan kişilerde bazı endojen veya ekzojen faktörler rol oynamaktadır. Bu faktörler hastalığı tetikleyebileceği gibi, var olan hastalığın şiddetini de arttırabilmektedir.

Obezite: Yapılan bir çalışmaya göre obez hastalarda psoriasisın sıklıkla vücut yüzey alanının (VYA) %20'sinden fazlasını tuttuğu saptanmış ve bu sonuca göre obezitenin psoriasis şiddetini artırıcı etkisi olduğu sonucu çıkarılmıştır [17]. Ancak, psoriasisın başlamasında obezitenin rolü olduğu düşünülmemektedir [18].

Sigara: Günde 20 adetten fazla sigara içenlerde, şiddetli psoriasis riskinin iki katına çıktığı tespit edilmiştir [19]. Obeziteden farklı olarak hastalığın başlamasında da etkili olduğu tespit edilmiştir [18]. Sitokrom P450 geni CYP1A1 enzim düzeyleri

düşük olan hastalarda sigaranın psoriasis üzerine etkisi olduğuna dair yeni yayınlar vardır [20].

Enfeksiyon: Streptokokkal üst solunum yolu enfeksiyonlarının guttat psoriasisine sebep olduğu bilinmektedir [21,22]. Streptokokkal üst solunum yolu enfeksiyonunun ayrıca önceden var olan kronik plak psoriasisini şiddetlendirdiği de tespit edilmiştir[23].

İnsan immün yetmezlik virüsü tip I (HIV-I), psoriasisde ciddi alevlenmelere sebep olabilir. HIV ilişkili psoriasisde genel popülasyondaki psoriasis gibi HLA-Cw6 varlığı tespit edilmiştir [24]. İlginç olarak HIVli hastalardaki psoriasis prevalansı genel popülasyondan farklı saptanmamıştır [24]. Bu tespit HIV enfeksiyonunun hastalığı başlatıcı değil arttırıcı etkisi olduğunu göstermektedir. İmmün yetmezliğin ilerlemesiyle psoriasis şiddetlenir ancak hastalığın terminal fazında psoriasis geriler [25,26]. Psoriasisın bu paradoksal seyri HIV enfeksiyonunun seyriyle ilişkilidir. Düzenleyici (regulator) T hücrelerinin sayıları azalırken CD8 T lenfositlerin aktivitelerinin arttığı dönemde psoriasis geriler [27]. HIV(+) psoriasis hastalarındaki alevlenme, anti-retroviral tedaviyle geriletebilir [28, 29].

İlaçlar: Psoriasisini uyardığı bilinen başlıca ilaçlar; lityum, beta adrenerjik reseptör blokerleri, antimalaryal ilaçlar, NSAİİ (steroid dışı anti-enflamatuar ilaçlar), ACE (anjiotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri, tetrasiklinler, interferonlar, imikimod ve gemfibrozildir. İmikimod, plazmositoid dendritik hücreler üzerine etki ederek IFN α üretimini uyarmaktadır ve IFN α hem doğal immunitiyi hem de Th1 yanıtını güçlendirmektedir [30]. Lityumun keratinositlerdeki kalsiyum salınımını etkilerken β blokerlerin hücre içi cAMP (siklik adenozin monofosfat) seviyelerini etkileyerek psoriasisini uyardığı düşünülmektedir [31]. Diğer ilaçların hangi mekanizmalarla psoriasisini alevlendirdiğine dair yeterli bilgi yoktur [32].

Travma (Koebner fenomeni): Travma sonucu psoriasisli hastaların sağlam derilerinde lezyonların ortaya çıkması izomorfik yanıt ya da Koebner fenomeni olarak tanımlanır. Mekanik, ultraviyole ışınları, yanık, cerrahi gibi fiziksel ve kimyasal travmalar genetik olarak yatkın bireylerde psoriasisini kötüleştirebilir veya şiddetli relapslara neden olabilir [33].

Emosyonel stres: Klinik çalışmalarda olguların yaklaşık %30–40'ında stresin psoriasisı kötüleştirdiği gösterilmiştir [34].

Alkol: Alkol kullanımı psoriasis seyrini olumsuz etkileyen ve mortaliteyi arttıran bir faktördür. Alkol kullanma sıklığı psoriasisli hastalarda %17-30 arasında değişmektedir [35]. Kundakçı ve ark. psoriasis hastalarında alkol kullanım oranını %12 [7], Tekin ve ark. ise %19.6 olarak bildirmişlerdir [36]. Psoriasis prevalansı, alkolizm tedavisi alanlarda 3 kat daha siktir. Psoriasis alkolizmden çok alkol kullanımı ile ilişkilidir. Alkol kullanımının hücrel immunitiyi baskılaması, mitojen uyarılmış lenfosit proliferasyonunu artırması ve proinflamatuvar sitokinleri artırması nedeniyle psoriasisı şiddetlendirdiği düşünülmektedir [37].

Hipokalsemi: Hipokalsemi, yatkın bireylerde özellikle von Zumbusch tipi püstüler psoriasis ve impetigo herpetiformise zemin hazırlar [38].

2.1.5.Patogenezi:

Psoriasis histopatolojisindeki karakteristik özellikler keratinosit hiperproliferasyonu, epidermiste ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dermis damarlarında genişlemedir. Bu değişiklikler hem doğal (naive) hem de kazanılmış (adaptive) immün sistemin aktivasyonu sonucu oluşmaktadır [39,40]. Doğal immünitinin efektör hücreleri nötrofiller, doğal öldürücü hücreler (NK), plazmositoid dendritik hücreler ve miyeloid dendritik hücrelerdir ve bu hücreler patojenlere karşı ilk yanıtı genelde ilk birkaç saat içerisinde verirler. Doğal immün yanıtın sonra immünolojik bellek oluşmaz. Buna karşın kazanılmış immün yanıt T lenfositlerce, daha yavaş; genellikle günler içerisinde oluşturulur ve sonrasında reaksiyon verilen etkene karşı uzun süreli bellek gelişir. Psoriasisın klinik seyrinde immün sistemin bu iki kolundan birinin zaman zaman öne çıkabildiği saptanmıştır. Psoriasisın birçok fenotipi olduğu ve hastalık sürecinde bir tipten diğer tipe (plak psoriasisden püstüler psoriasis veya tam tersi) geçiş olabildiği bilinmektedir. İmmunopatolojideki gelişmeler, bu fenotip değişimlerinin T hücre aracılı patolojiden doğrudan inflamatuvar nötrofilik paterne geçiş ile olabileceğini göstermektedir. Bu fizyopatolojide “birçok neden” anahtar rol oynayabilmektedir [41-43].

Dendritik hücreler: Psoriatik lezyonlarda bol miktarda dendritik hücre (DH) bulunur. Bunlar Langerhans hücreleri, dermal dendrositler, plazmositoid ve myeloid dendritik hücrelerdir. DHler hem psoriasisteki antijeni alıp işler ve naive T-lenfosit sunar, hem de saldığı sitokinler aracılığıyla T hücresinin hangi türe dönüşeceğini belirler. Bu nedenlerle DH'ler immün yanıtın gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini, gerçekleşecek ise ne yönde gelişeceğini belirleyen anahtar hücrelerdir [44]. Plazmositoid dendritik hücreler tetikleyici faktörlerle uyarılırlar ve patogenezin erken döneminde çok önemli rolü olan IFN α 'yı diğer hücrelerden 1000 kat fazla üretirler [42]. Psoriasis lezyonlarında plazmositoid dendritik hücrelerinin arttığı ve IFN- α yolağının aktive olduğu tespit edilmiştir [45]. Psoriasis patogenezinde görevli diğer bir DH türü olan myeloid dendritik hücreler ise TNF- α üretmekte ve naive T hücrelerinin Th1 ve Th17'ye dönüşümünü sağlamaktadır [46].

T hücreleri: Herhangi bir antijene maruz kalındığında DH'ler bu antijeni tutarak hücre içine alırlar. Başlangıçta immatür olan DH'lerin içerisinde antijen işlenerek peptit denilen küçük parçacıklar haline getirilir. Bu peptitler hücre içerisinde bulunan majör doku uygunluk kompleksi (MHC) peptitleri ile birleşerek hücre yüzeyine göçer. Bu süreçte başlangıçta immatür olan DH olgunlaşır, migrasyon yeteneği artar ve bölgesel lenf noduna göçer. Lenf noduna ulaşan DH yüzeyindeki antijeni naive (doğal) T-hücreye sunmak için T-lenfosit bağlanır. Bu bağlanma 'immünolojik sinaps' olarak adlandırılır. İmmünolojik sinaps, en az 3 farklı basamağın tamamlanması sonucunda gelişir. Birinci basamak, DH yüzeyindeki peptit-MHC kompleksi ile naive T-lenfositin yüzeyindeki T-hücresi reseptörünün (TCR) bağlanmasıdır. İkinci basamak, yardımcı uyarı moleküllerinin (co-stimulatory molecules) devreye girmesiyle gerçekleşir. DH yüzeyinde bulunan CD80, CD86 gibi yardımcı uyarı molekülleri ile T lenfosit yüzeyindeki CD152, CD28 gibi moleküller birleşir. Bu basamaklardan sonra T-hücresinin apoptozla yok olması engellenir. Üçüncü basamakta ise IL-12, IL-22 gibi sitokinler aracılığıyla DH yüzeyinde sergilenen ICAM-1 ve LFA-3 ile T-lenfosit yüzeyindeki LFA-1 ve CD2 bağlanır, böylece sinaps stabilize edilir [47,48]. Bu aktivasyon sonrası 3 tür T-lenfosit oluşmaktadır:

1. Efektör T-hücre (Te): Hızla inflame dokuya göç eder ve efektör fonksiyonlarını yerine getirdikten sonra apoptoza uğrar.
2. Efektör bellek T-hücre (TeM): Başlıca periferik dokularda ve inflamasyon bölgelerinde yer alır. Kan ve periferik dokular arasında sürekli göç eder ve dokuda bir uyaran ile karşılaşınca sitokin salarlar.
3. Santral bellek hücre (TcM): Lenfoid organlarda bulunur. Lenf nodu ile kan arasında göç eden ancak ikincil bir uyaran olunca çoğalarak efektör fonksiyonlarını gerçekleştiren hücrelerdir. Psoriasis lezyonlarındaki T-lenfositlerin çoğunluğunu efektör bellek T-hücrelerinin oluşturduğu tespit edilmiştir [42]. Efektör bellek T-hücreleri, tanıdıkları antijenle tekrar karşılaştıklarında hedef dokuya göç etmelerini sağlayan yüzey antijenlerine sahiptirler. Psoriasis ve diğer inflamatuvar hastalıklarda efektör bellek T-hücrelerinin deriye göçünü sağlayan yüzey antijeni kutanöz lenfosit ilişkili antijen (CLA)'dir. Antijenle tekrar karşılaştıktan sonra CLA pozitif T-lenfositlerin dokuya göçü çok sayıda kemokin aracılığıyla olmaktadır [39,49].

“Naive” T-lenfositler ürettikleri sitokinlerin türüne ve işlevlerine göre Th1, Th2, Th17 ve Treg olmak üzere 4 farklı tipe dönüşmektedirler. Psoriasis ve bu dönüşümü belirleyen temel faktör DH'lerden salınan sitokinlerdir. Plazmositoid dendritik hücrelerden salınan IFN- γ ve myeloid dendritik hücrelerden salınan IL-12, “naive” T hücrelerin Th1'e dönüşümünü sağlar. Th1 yolağı, hücre içi patojenlere ve tümöre yönelik immün yanıtta görev alır. Th1 yanıtında bozulma otoimmüniteye neden olur. Psoriasis Th1 yolağında bozulmayla giden bir hastalıktır. Th1 dışında IL-6, TGF- β aracılığıyla gelişen Th17 hücrelerinin de psoriasis ve diğer inflamatuvar hastalıklarda önemli rolü olduğu tespit edilmiştir [39,41].

Sonuç olarak psoriasis ve diğer inflamatuvar hastalıklarda henüz tanımlanmamış antijene spesifik CLA+ TeM, Th1 ve Th17 alt gruplarına dönüşmekte ve uyarı olduğunda dokudan salınan kemokinler aracılığıyla deriye göç ederek efektör fonksiyonlarını yerine getirmektedir [42,47,48].

Nötrofiller: Nötrofillerin erken evre lezyonlarda, epidermis içinde özellikle de parakeratotik alanlarda yoğun olarak bulunurken eski lezyonlarda az sayıda bulunmaları hastalığın oluşumunda erken evrede önemli rolleri olabileceğini

düşündürmektedir [42,43,50]. Yapılan çalışmalarda nötrofillerin lökosit elastaz enzimleri aracılığıyla epidermal antijenleri ortaya çıkardığı ve keratinosit proliferasyonunu arttırdığı saptanmıştır [39,43]. Nötrofiller özellikle püstüler psoriasis ve guttat psoriasis patogenezinde önemli rol oynamaktadırlar [41].

Makrofajlar: Antijen sunan hücrelerden olup hastalık patogenezinde en önemli katkıları TNF α üretmeleridir [39,42]. Psoriatik lezyonlarda bazal membranın altına yerleşirler ve IL-6,IL-8 üreterek keratinositleri uyarırlar [51].

Keratinositler: Keratinositler TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 olmak üzere çok sayıda sitokin üreterek derideki inflamatuvar reaksiyonu yönetebilmektedirler. TGF- α , psoriatik deride VEGF düzeyini artırarak anjiogenezisi uyarır [39]. Psoriasisdeki epidermal proliferasyonu uyaran en temel faktör Th1 ve Th17 hücrelerince üretilen IL-20 ve IL-22'dir [49,50]. IL-22 ayrıca psoriatik deride önemli antimikrobial peptitlerden β -defensinlerin yapımını da uyarır [51].

Endotel hücreleri ve adezyon molekülleri: Psoriatik lezyonlardaki dilate kapillerlerde endotel hücrelerinin de proliferere olduğu gösterilmiştir. Endotel hücreleri uyarıldıklarında nötrofil, T hücre alt grupları ve monositlerin adezyonu için hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), E-selektin ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) moleküllerinin ekspresyonunu artırır [49,52]

Sitokinler ve kemokinler: Sitokinler ve kemokinler, doğal ve kazanılmış immün sistemin fonksiyonlarını ve hücreler arası iletişimi sağlayan moleküllerdir. Psoriasis lezyonlarında aktive T lenfositler tarafından salınan ve Tip 1 sitokinler olarak tanımlanan IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF α , IFN- γ ve ayrıca IL-17, IL-18, IL-20, IL-23'ün düzeyleri yüksektir [49]. Hastalıkta görülen kronik inflamasyondan ve keratinosit proliferasyonundan bu sitokinler sorumlu tutulmaktadır [39]. IL-2 en güçlü T-lenfosit büyüme faktörüdür. IL-6; TNF α , IFN- γ ve kendi üretimini uyarır. IL-8 nötrofil kemotaksisini, keratinosit proliferasyonunu ve anjiogenezisi uyarır. IL-12 T-lenfositlerin ve NK hücrelerin proliferasyonu ve fonksiyonları için önemlidir. Bu hücrelerden TNF α , IFN- γ salınımını uyarırken T-lenfositlerin Th1 hücrelerine dönüşümünü ve DH ile T lenfosit bağlanmasını sağlar. IL-17 keratinositlerin IL-6, IL-8, GM-CSF ve ICAM-1 salmasını ve dendritik hücrelerin matürasyonunu sağlar.

IL-20 keratinosit proliferasyonundan sorumludur ve derideki inflamatuvar reaksiyonları düzenler. IL-23 psoriatik deride yüksek seviyede bulunarak Th1 ve sitotoksik T lenfosit yanıtını düzenler. IFN- γ tüm lenfosit alt-gruplarının ve endotel hücrelerinin aktivasyonunu ve çok sayıda sitokin salınımını sağlar. TNF- α ise psoriasisdeki inflamasyondan ve anjiogenezden sorumludur [40,42,49].

Regülatuvar hücreler: T-reg hücreler, normal koşullarda IL-10, TGF β gibi sitokinleri salarak Th1 ve Th17 hücrelerini inhibe ederler ve immün aktivasyonu baskırlar [48,50]. Psoriasisde T-reg hücrelerin regülatuvar fonksiyonlarının bozuk olduğu saptanmıştır [53]. Sonuç olarak Treg hücrelerindeki fonksiyonel bozukluk psoriasisdeki ana efektör hücreler olan Th1 ve Th17'nin inhibe edilememesine sebep olur ve bu durum patogeneizde önemli bir rol oynar. Bu hücrelerin hastalık patogenezinde önemli olabileceğini destekleyen bir diğer veri de Alefacept (CD 2'yi hedefleyen füzyon proteini) tedavisi ile uzun süreli remisyona giren psoriasis hastalarında TeM/T-reg oranının tedavi sonrası 8'den 0'a düşmesidir [54].

2.1.6.Klinik:

Genelde simetrik tutulum yapmaya meyilli olan psoriasisin klasik lezyonu keskin sınırlı, eleve, eritemli ve sedefi skuamlı plaklardır. Lezyonsuz derinin travmaya uğramasıyla o alanda lezyon gelişmesine Koebner fenomeni (izomorfik yanıt) denir. Psoriasisde Koebner fenomeni pozitifdir ve travmatize alanda sıklıkla 7-14 gün sonra gerçekleşir. Hastalığın aktive olduğu dönemlerde daha şiddetli seyreder. Koebner fenomeni psoriasisde spesifik değildir ancak tanıda yardımcıdır [34].

Lezyonlar morfolojik özelliklerine göre; psoriasis vulgaris, psoriasis guttata, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis, foliküler psoriasis ve seboreik psoriasis olarak sınıflandırılabilir. Yerleşim yerlerine göre saçlı deri psoriasis, palmoplantar psoriasis, tırnak psoriasis, psoriatik artrit, invers psoriasis, genital ve perianal psoriasis ve napkin psoriasis olarak sınıflandırılabilir [10, 34].

Lezyonlar büyüklüklerine ve şekillerine göre de adlandırılmaktadır. 1-5 mm çapında nokta şeklinde lezyonların görüldüğü form "psoriasis punktata", 5-10 mm

apında damla Şeklinde lezyonların görüldüğü form "psoriasis guttata" olarak adlandırılmaktadır. Klinikte en sık karŐılaŐılan formlardan "psoriasis nummularis" 1-4 cm, madeni para büyüklüğünde; "psoriasis en plaque" ise 4-10 cm arasında olup tüm yaş grupları arasında en sık bildirilen klinik formdur [10,34]. Lezyonlar ortadan iyileŐerek ya da birkaçı birleşerek halka Şekli alırlarsa "psoriasis annularis", küçük, ayrıık lezyonlar birleşerek kenarları haritayı andıran tarzda girintili çıkıntılı plaklar oluŐtururlarsa "psoriasis geografika" adını almaktadır. Lezyonlar tam bir halka oluŐturmayıp dalgalı veya sirsine Őekiller oluŐturursa "psoriasis girata" olarak, uzun, kavisli plaklar ise "psoriasis serpijinoza" olarak adlandırılmaktadır. Bazı kronik olgularda skuamın kalın bir tabaka oluşturarak lezyonları örttüğü, lezyonların üzerinde fissürler oluŐtuĐ izlenir ki bu durum "psoriasis inverta" olarak adlandırılır. Eski lezyonlardaki sert infiltrate plaklar üzerindeki kalın koni biçiminde birikmiŐ skuamlar istiridye kabuğuna benzer görünüme yol açarlar ve bu lezyonlar "rupioid psoriasis" adını alırlar [10,34].

Kronik plak psoriasis: Hastaların %90'ında görülen psoriasis formudur. Özellikle ekstremitelerin ekstensör yüzeylerinde, saçlı deride, lomber bölgede ve umblikusta lokalize eritemli, keskin sınırlı, sedefi skuamlı plaklar ile seyreder [32].

Guttat psoriasis: Özellikle gövdenin üst kısmında ve ekstremitelerin proksimal kısmında lokalize 0,5-1,5 cm çapındaki küçük papüllerle karakterizedir. Generlerde daha sık görülür. HLA-Cw6 ile birlikteliğ en sık olan formdur[55]. Streptokokkal st solunum yolu enfeksiyonları en önemli tetikleyici faktör olsa da antibiyotik tedavisinin hastalık prognozunu etkilemediğ gösterilmiştir [56].

İnvers psoriasis: Aksilla, inguinal bölge ve ense gibi kıvrım yerlerinde görülen lokalize psoriasis formudur. Skuamlanma sıklıkla minimaldir veya yoktur. Keskin sınırlı, parlak eritemli lezyonlar Şeklinde seyreder. Etkilenen alanlarda terleme azalmıştır [57].

Eritrodermik psoriasis: Hastalığın generalize formudur ve bütün vücut bölgeleri tutulur. Eritrodermik psoriasisli hastalarda generalize vazodilatasyon olduğ için hipotermi gelişebilir. Dilate damarlardan protein kaybı olup alt

ekstremitte ödem gelişebilir. Yüksek debili kalp yetmezliği ve buna sekonder karaciğer ve böbrek disfonksiyonları da gelişebilecek komplikasyonlardır [32].

Püstüler psoriasis: Püstüler psoriasis, eritemli, skuamli plaklar zemininde steril püstüllerle seyredir. Nadir görülür. Sistemik steroid tedavisinin aniden kesilmesi, enfeksiyonlar, gebelik, katran gibi iritan topikal ajanlara maruziyet ve lityum, indometazin, salisilik asit gibi ilaçların kullanımı hastalığın başlamasında ve alevlenmesinde etkili olabilir [32].

Püstüler psoriasisın klinik varyantları [32]:

- Generalize püstüler psoriasis (von Zumbusch tipi)
- Anuler püstüler psoriasis
- İmpetigo herpetiformis
- Lokalize püstüler psoriasis
- Palmoplantarpüstülosis
- Akrodermatitis kontinuadır.

Çocuklarda püstüler psoriasisın komplikasyonu steril, litik kemik lezyonları şeklinde görülebilmektedir [58,59]. Püstüler psoriasisın diğer bir birlikteliği SAPHO (sinovit, akne, püstülosis, hiperosteosis, osteoit) sendromu şeklinde karşımıza çıkabilir [60].

Generalize püstüler psoriasis (von Zumbusch): Birkaç gün içinde geçen ateş ve generalize püstüler erüpsiyonlar şeklindeki ataklarla seyredir. Enfeksiyon, oral steroid tedavisinin aniden kesilmesi ve irritasyon sonucu gelişen Koebner fenomeni tetikleyici faktörlerdir [61]. Bakteriyel enfeksiyon, sepsis ve dehidratasyon gibi hayatı tehdit edici komplikasyonlar gelişebilir [62].

Ekzantematöz püstüler psoriasis: Sıklıkla viral enfeksiyon sonrası gelişen generalize plak psoriasis zemininde püstüler lezyonlarla karakterizedir. Von Zumbusch tipinden farklı olarak konstitusyonel semptomlar yoktur ve hastalık nüks etme eğiliminde değildir [63].

Anuler püstüleri psoriasis: Anuler şekilli olup üzerinde steril püstüllerin olduğu eritemli plaklarla seyrederek. Nadir görülür [32].

İmpetigo herpetiformis: Püstüleri psoriasisin gebelikte görülen şeklidir. İmpetigo herpetiformis genelde 3. trimester başında başlayıp doğuma kadar devam eder. Tekrarlayan gebeliklerde daha erken dönemde nüks etmeye meyillidir. İmpetigo herpetiformisli hastalarda genelde özgeçmişte veya aile hikayesinde psoriasis öyküsü yoktur [64]. İmpetigo herpetiformise sıklıkla hipokalsemi eşlik eder [61].

Lokalize püstüleri psoriasis: Lokalize püstüleri psoriasisin palmoplantar püstülozis ve akrodermatitis continua olmak üzere iki alt grubu olduğu düşünülmektedir. Sadece palmoplantar bölgede lokalize kronik püstüleri lezyonlarla seyreden ve sık nüks etmesi, tedaviye direnç göstermesi karakteristik özelliği olan palmoplantar püstülozisin psoriasisin bir alt grubu mu olduğu yoksa ayrı bir antite mi olduğu konusu hala tartışmalıdır. Ancak günümüzde pek çok yazar ayrı bir antite olarak değerlendirmektedir [65]. El ve ayak parmaklarının distal falanklarından başlayıp yavaş yavaş proksimale doğru ilerleyen, steril püstüllerle karakterli, nadir görülen bir dermatoz olan akrodermatitis continua bazı yazarlar tarafından ayrı bir antite sayılsa da pek çok yazar özellikle generalize püstüleri psoriasisine dönüşebilmesi nedeniyle püstüleri psoriasisin alt grubu içinde saymaktadır [66].

Sebopsoriasis: Seboreik bölgelerde yerleşen psoriasis tipidir. Pityrosporumun etyolojideki rolü tam olarak kanıtlanmamış olsa da antifungal ajanlar faydalı olabilir [67].

Napkin psoriasis: Sıklıkla 3-6. ayda görülür. Bez bölgesinde küçük, eritemli papüller şeklinde başlayıp papüller zamanla birleşerek yaygın, parlak bir eritem oluşturur. Papüllerin üzerinde psoriasisin tipik özelliği olan beyaz skuamalar bulunur. Psoriasisin diğer formlarından farklı olarak 1 yaşından sonra kaybolur [32].

Lineer psoriasis: Çok nadir bir formdur. Dermatome hattı boyunca lokalize lineer lezyonlarla karakterizedir [32].

2.2.Psoriasisle ilgili fiziksel bulgular

2.2.1.Tırnak bulguları

Hastaların %40'ında tırnak değişiklikleri görülebilir [68]. Sadece tırnak tutulumuyla seyreden psoriasis nadirdir. İleri yaşlarda ve psoriatik artritli hastalarda tırnak tutulumu daha sıktır. Tırnaktaki belli başlı morfolojik değişiklikler şunlardır [34]:

1. Pitting, tırnak plağında çukurcuklar şeklinde görülür ve proksimal tırnak kıvrımının dorsal yüzündeki keratinizasyon defektine bağlıdır. El tırnaklarında daha sıktır.
2. Onikolizis, tırnağın tırnak yatağından ayrılması sonucunda gelişir. Genellikle el parmaklarında ve ayak başparmağında görülür.
3. Subungual hiperkeratoz, tırnak yatağında aşırı keratin üretimi sonucunda gelişir. Özellikle ayak başparmağında görülür.
4. Yağ lekesi, tırnak yatağında sarımsı maküler lezyon olarak görülür.
5. Onikodistrofi, tırnak matriksinin psoriatik tutulumuna sekonder gelişir.

2.2.2.Mukoza tutulumu

Coğrafik dil, benign migratuar glossit veya glossitis areata migrans olarak da isimlendirilir. Coğrafik dil, filiform papillaların lokal kaybıyla seyreden idiopatik inflamatuvar bir hastalıktır. Klinik olarak haritaya benzer serpijinöz sınırlı eritemli plaklar şeklinde görülür. Bu lezyonların karakteristik özelliği migratuar lezyonlar olmalarıdır. Histopatolojisinde psoriasis lezyonlarına benzer şekilde akantoz, fokal parakeratoz, nötrofilik infiltrat ve retelerde uzama görülmesiyle psoriasisin oral formu sayılmaktadır. Ayrıca, psoriasis hastalarında coğrafik dil prevalansı artmıştır. Psoriasisle spesifik değildir ve psoriasis ile olan ilişkisi aydınlatılmalıdır [69].

2.2.3.Psoriatik artrit

Psoriasis hastalarının yaklaşık %40'ında saptanabilen ve seronegatif bir artrit olan psoriatik artritte 5 tutulum şekli vardır:

1. Asimetrik oligoartiküler tip: En sık görülen psoriatik artrit paternidir. Psoriatik artritli hastaların %70'inde bu tutulum şekli saptanır. Sıklıkla el ve ayakların distal ve proksimal interfalanjiyal, ayakların metatarsofalanjiyal eklemleri tutulur. Tenosinovit de eklenirse sosis parmak görünümü ortaya çıkar. Diz, ayak ve el bileği gibi büyük eklemlerden birinin tutulumu sıklıkla tabloya eşlik eder.
2. Simetrik poliartiküler tip: Psoriatik artrit olgularının %15'ini oluşturur. Romatoid artrite benzer.
3. Distal interfalangial tip: Psoriatik artrit %5'ini oluşturur. En sık tutulan eklem distal interfalangial eklemdir.
4. Sakroileit ve/veya spondilit: Psoriasisite oluşan sakroileit ve spondilit, ankilozan spondilitte görülenin aksine daha çok asimetrik seyreder. Periferik eklem tutulumu da eşlik edebilir.
5. Arthritis mutilans: En az görülen klinik tip olup falanks ve metakarpal kemiklerin osteolizi sonucu şekil bozukluğu yapar [10, 34].

2.3.Klinik skora

Psoriasisite en sık kullanılan skora yöntemi Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ)'dir [10]. PAŞİ, dört vücut bölgesindeki (baş [b], gövde [g], üst ekstremité [u], alt ekstremité [a]), eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) derecesinin belirlenmesi ile hesaplanır.

PAŞİ hesaplamasında kullanılan formül: $0.1 \times (E_b + I_b + D_b) \times A_b + 0.2 \times (E_u + I_u + D_u) \times A_u + 0.3 \times (E_g + I_g + D_g) \times A_g + 0.4 \times (E_a + I_a + D_a) \times A_a$.

Formülde 'A' için verilecek değer psoriasis lezyonlarının tuttuğu alana göre belirlenir. Buna göre psoriasis lezyonlarının yaygınlığı %10'un altında ise 1, %10-29 ise 2, %30-49 ise 3, %50-69 ise 4, %70-89 ise 5, %90-100 ise 6 olarak belirtilir. Eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) için verilecek değerler semptom yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, belirgin ise 3, şiddetli ise 4 olarak belirtilir [10]. PAŞİ skoru 10'dan büyük olan hastalar için sistemik tedavi gereklidir [70].

2.4.Histopatolojik Özellikler

Başlangıç lezyonu: Başlangıç lezyonu makül olabilir. Maküler lezyonda dermis üst kısmında mononükleer hücre infiltrasyonu ve belirgin ödem saptanır [71]. Epidermis zamanla spongiotik hale gelir ve granüler tabakada fokal kayıp veya incelme gelişir. Dermis üst kısmındaki venüllerde dilatasyon gelişir ve mononükleer hücre infiltrasyonu başlar [72]. Bu bulgular erken dönemde gelişen maküllerde, papüllerde ve bazen lezyon etrafındaki normal deride saptanabilir [73,74]. Bu özelliklerin olduğu döneme pre-psoriatik evre denir.

Gelişmekte olan lezyon: Epidermis kalınlaşır [72]. Epidermal hücrelerin metabolik aktivitesi artmıştır. Stratum korneum hücrelerinin proliferasyonunun yanı sıra mast hücrelerinin, dermal makrofajların da proliferasyonu gerçekleşir ve mast hücre degranulasyonu artar [72]. Ayrıca psoriatik deride dermal T lenfositlerin ve DH'lerin sayılarının arttığı saptanmıştır [75,76]. Lezyonun merkezine doğru "marjinal zon" denilen epidermal kalınlığın arttığı, parakeratoz ve kapiller elongasyonun arttığı, lenfosit ve makrofajdan zengin perivasküler infiltrasyonun olduğu bir bölge tanımlanmıştır. Bu dönemde parakeratozun tipik özelliği fokal oluşudur [32].

Olgun lezyon: Psoriasisın olgun lezyonları retelerde uniform elongasyon ve dermal papillalar üzerindeki epidermin incelmesiyle karakterizedir [72]. Epidermal kalınlık 3-5 katına çıkmıştır ve bazal tabaka üzerinde çok sayıda mitozun devam etmekte olduğu histopatolojik incelemede görülebilir. Normal deride bazal keratinositlerin %10'u sıklusa dahil olurken psoriatik deride bu oran %100'dür [77]. Keratinositler arasındaki ekstrasellüler boşluk genişlemiştir ancak gelişmekte olan

lezyona göre daha az belirgindir. Başlangıç lezyonundan ve gelişmekte olan lezyondan farklı olarak lenfositler sadece dermiste değil epidermiste de bulunurlar. Nötrofillerin parakeratotik stratum korneumda birikmesi sonucu Munro mikroabseleri, stratum spinosumda birikmeleri sonucunda Kogoj'un spongiform püstülleri gelişir. Epidermiste ve stratum korneumda serum birikmesi de görülebilir [78].

2.5.Psoriasise eşlik eden komorbiditeler

Kardiyovasküler hastalık: Hospitalize edilen veya üçüncü basamak sağlık kuruluşlarına başvuran psoriasis hastalarının özgeçmişleri incelendiğinde psoriasisli hastalarda okluziv vasküler hastalık riskinin artmış olduğu saptanmıştır [79,80]. İlk değerlendirmelerde vazo-okluziv hastalık prevalansındaki artış psoriasisli hastalarda psikososyal nedenlerle artmış olan obezite ve sigara kullanımıyla ilişkilendirilmiştir [7,81-84]. Geniş çaplı bir araştırmada obezite, sigara kullanımı, diyabet, hipertansiyon gibi majör kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak psoriasis hastalarında, özellikle de şiddetli psoriasisli olan hastalarda myokard infarktüsü (Mİ) riskinin artmış olduğu saptanmıştır [85]. Benzer şekildeki başka bir çalışmada, çok şiddetli psoriasisli olan hastalarda kontrol grubuyla kıyaslandığında koroner arter hastalığının artmış olduğu saptanmıştır [86]. Bütün bu çalışmalar sonucunda psoriasisin ateroskleroz ve Mİ gelişimi için bir risk faktörü olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu birliktelik proinflamatuvar sitokinlerin her iki hastalık patogenezinde rol oynamasıyla açıklanmaktadır.

Metabolik sendrom: Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği bir endokrinopatidir [87].

International Diabetes Foundation (IDF)-2005 metabolik sendrom tanı kriterleri şöyledir[88]:

- Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm)ve aşağıdakilerden en az ikisinin mevcudiyeti
- Trigliserid ≥ 150 mg/dl
- HDL: erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl
- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
- Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 diabetes mellitus.

Depresyon: Psoriasis kronik bir hastalık olması, hastanın beden algı imgesini bozabilmesi ve uzun süreli tedaviler gerektirmesi nedenlerinden dolayı depresyonla birliktelik gösterebilmektedir. Psoriasisli hastalarda depresyon prevalansı yaklaşık %24'tür [89]. Depresyondaki hastanın alkol ve sigara kullanımına eğiliminin artması ve tedavisini düzenli uygulamaması da psoriasis prognozunu olumsuz etkileyebilmektedir [87].

Enfeksiyon: Eritrodermik psoriasisli hastalarda stafilokoksik septisemi riskinde belirgin artış saptanmıştır [90,91]. Psoriasis hastalarında atopik dermatit hastalarında olduğu gibi kutanöz bariyer bozulmuş olmasına rağmen kutanöz enfeksiyon oranı artmamıştır [92], çünkü psoriasis hastalarında keratinositlerden anti-bakteriyel protein β -defensin salgılanmaktadır [24].

Maligniteler: Psoriasis patogenezinde immünolojik mekanizmalar önemli bir rol oynadığından hastalarda lenfoma riskinin artabileceğine dair teoriler ortaya atılmıştır. İngiltere'de yapılan bir retrospektif, kohort çalışmada 153.197 psoriasis hastasıyla 765.950 psoriasis olmayan gönüllü karşılaştırılmış; sistemik tedavi alan psoriasis hastaları şiddetli, almayanlar ise hafif derece şiddetli psoriasis hastası olarak sınıflandırılmıştır. Lenfoma riskinin tüm psoriasis hastalarında artmış olduğu saptanmış ama bu riskin şiddetli psoriasis hastalarında daha hafif arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı belirtilmiştir. Lenfoma ve psoriasis arasındaki en kuvvetli ilişki, kutanöz T hücreli lenfoma için bulunmuş ve şiddetli psoriasis hastalarında kutanöz T hücreli lenfoma risk artışının en yüksek olduğu belirtilmiştir. Psoriasis hastalarında, Hodgkin lenfoma sıklığının da arttığı saptanmış,

ancak bu risk psoriasis şiddeti ile ilişkilendirilememiştir. Non-Hodgkin lenfoma riskinin sadece hafif şiddetli psoriasis hastalarında hafif arttığı gözlenmiştir [93].

Psoriatik artrit: Psoriasis hastalarının yaklaşık %40'ında görülen seronegatif inflamatuvar artritir [32].

IMID (Immun Mediated Inflammatory Diseases): Psoriasis IMID grubundan bir hastalıktır ve bu gruptan sayılan Crohn hastalığı prevalansı, psoriasisli hastalarda %7-11 civarında saptanmıştır [94-96].

Birden fazla multipl skleroz hastası olan ailelerde, psoriasis görülme oranının artmış olduğu iki farklı çalışmada saptanmıştır [97, 98].

2.6.Tanı:

Lezyonlar psoriasis için tipikse, klinik bulgular tanı konulması için yeterlidir. Atipik lezyonlarda histopatolojik inceleme yardımcı olabilir. Tanıya yardımcı fenomenler [32]:

Mum lekesi fenomeni: Mum lekesi fenomeni lezyonun bistüri ile kazınması sonucunda lezyon üzerindeki skuamların kuru, beyaz lameller halinde dökülmesidir. Psoriasise spesifik bir fenomendir. Parakeratotik hiperkeratozun bir bulgusudur.

Son zar fenomeni: Psoriasis plağının üzerindeki skuamlar kazınarak kaldırıldıktan sonra kazıma işlemine devam edildiği takdirde lezyonun tabanından yapışık, ince bir zar kaldırılır ki bu fenomene son zar fenomeni denir. Bu zar, epidermisin dermal papillalar üzerindeki son tabakasıdır ve psoriasis için patognomiktir.

Auspitz fenomeni: Psoriasis plağı kazınarak son zar kaldırıldıktan sonra eritemli zeminde noktavi kanama odakları görülür ki bu bulguya Auspitz fenomeni denir. Bu noktavi kanama odakları uzamış dermal papillaların uçlarına denk gelmektedir. Psoriasise spesifik bir bulgu olup tanı koydurucu değerdedir.

Woronoff Halkası: Topikal steroid kullanan veya fototerapi alan hastaların psoriasis lezyonlarının etrafında eritemsiz hipopigmente bir halka oluşur ki bu halkaya Woronoff halkası denir. İyileşmekte olan lezyonlarda görülen bir bulgudur.

2.6.1. Ayırıcı Tanı:

Ayırıcı tanı psoriasis klinik varyantına ve lezyonların yerleşim yerine göre yapılmalıdır [32]. (Tablo 1)

Tablo 1: Klinik varyantlara ve yerleşim yerine göre psoriasis ayırıcı tanısı

KLİNİK VARYANT/YERLEŞİM YERİ	AYIRICI TANI
KRONİK PLAK TİP PSORİASİS	Numuler ekzema Kutanöz T hücreli lenfoma Tinea korporis Pitriasis rubra pilaris Seboreik dermatit Subakut kutanöz lupus eritematozus Hipertrofik liken planus Kontakt dermatit
İNVERS PSORİASİS	Seboreik dermatit Kandida enfeksiyonu İntertrigo Hailey-Hailey hastalığı
GUTTAT PSORİASİS	Pitriasis rosea Pitriasis likenoides kronika Liken planus Küçük plak parapsoriasis PLEVA İlaç erüpsiyonu Sifiliz (2.evre)
ERİTRODERMİK PSORİASİS	İlaç ilişkili eritrodermi Kutanöz T hücreli lenfoma/Sezary Sendromu
PÜSTÜLER PSORİASİS	Pitriasis rubra pilaris Süperfisyal kandidiasis Reaktif artrit sendromu Süperfisyal follikülit Pemfigus foliaceus IgA pemfigusu Sneddon-Wilkinson hastalığı

Tablo 1: Klinik varyantlara ve yerleşim yerine göre psoriasis ayırıcı tanısı

KLİNİK VARYANT/YERLEŞİM YERİ	AYIRICI TANI
SAÇLI DERİ PSORİASİSİ	Seboreik dermatit Tinea kapitis süperfisiyalis Pemfigus foliaseus
PALMOPLANTAR PSORİASİS	Mikozis fungoides Sifiliz II. devir papülleri Edinsel keratodermalar Reiter hastalığı Püstüler bakterid İd reaksiyonu Dishidrotik dermatit
PSORİASİSİN MUKOZA TUTULUMU	Diskoid lupus eritematozus Moniliazis Reiter hastalığı Lökoeritroplaki Plak müköz
YÜZE LOKALİZE PSORİASİS	Seboreik dermatit Diskoid lupus eritematozus Pemfigus foliaseus Pemfigus eritematozus
GENİTAL BÖLGEYE LOKALİZE PSORİASİS	Reiter hastalığı Liken planus Seboreik dermatit Napkin dermatiti Tinea inguinalis
AKRODERMATİTİS KONTİNUA	Bakteriyel, viral ve monilial paronişi Sifilitik paronişi Reiter hastalığı
GENERALİZE PÜSTÜLER PSORİASİS	AGEP Püstüler ilaç erüpsiyonu Subkorneal püstüler dermatoz Pemfigus foliaseus

2.7.Tedavi:

Psoriasis tedavisinde topikal ve sistemik ajanlar kullanılmaktadır. Psoriasis sistemik bir hastalık olduğu için seçilecek tedavinin uzun dönem güvenilirliğinin iyi bilinmesi gerekmektedir.

Sistemik tedavi yöntemleri; PAŞİ>10 ise, DYKİ>10 ise, topikal tedaviye yanıtızlık, psikososyal morbidite veya işlevsel sorun varsa ve hastanın genel sağlık durumu açısından kullanımlarına engel durum yoksa gündeme gelmelidir. Kalsipotriol, metotreksat (MTX) ve asitretin uzun süreli kullanım için uygun ajanlardır. Bu tedavi ajanlarının etkinliği yüksektir ve düşük kümülatif toksisite potansiyelleri vardır. Tersine topikal kortikosteroidler, ditranol, katran, fotokemoterapi ve siklosporin uzun süreli, sürekli kullanım için uygun değildir ve rotasyonel veya kombine tedavi Şekilleri nerilir[99].

Psoriasisde tedavi yöntemleri monoterapi, kombine tedavi, rotasyonel tedavi ve aŐamalı tedavi Őeklinededir. Hafif hastalıkta topikal tedaviler, Şiddetli ve yaygın hastalıkta sistemik tedaviler, ara tedavi olarak da fototerapi tercih edilebilir[100, 101].

2.7.1.Topikal Tedavi:

Psoriasis tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar, topikal kortikosteroidlerdir. Antiproliferatif, anti-inflamatuar ve immünsüpresif özellikleri sayesinde tedavide kullanılırlar. İki ila dört hafta içinde etkisini gösterir. TaŐıflaksi geliŐebilmesi önemli bir sorundur ve taŐıflaksi geliŐmemesi için aralıklı tedavi önerilir (genelde haftasonları ara verilerek uygulanır) [102]. Deri atrofisi, telenjiektazi ve stria oluŐumu, steroid aknesi, hipertrikoz, tedavi kesilmesi sonrası hızlı relaps veya püstüler forma dönüŐüm sık görülen yan etkileridir. Tek başına kullanılabilecekleri gibi diğer topikal ajanlarla da kombine edilebilirler [103].

Topikal tedavide D3 vitamini ve analogları da yer alır. D3 vitamini hücre büyümesini, farklılaŐmasını ve immun fonksiyonları düzenler. D vitamininin keratinosit proliferasyonunu inhibe ettiği ve epidermal diferansiasyonu kolaylaŐtırdıđı hücre kültürlerinde gösterilmiştir. Ayrıca psoriatik T hücre klonlarından salınan IL-2, IFN-γ gibi pro-inflamatuar sitokinleri de inhibe eder [104]. Kalsipotriol bu amaçla kullanılan D vitamini analogu bir ilaçtır. Kısa süreli tedavi rejimlerinde potent topikal steroidler kalsipotriolden üstün bulunmuştur ama kalsipotriolun avantajı, taŐıflaksi geliŐmemesidir [105]. Yan etki olarak hiperkalsemi

gelişebileceği için haftada 100 gramı geçmeyen uygulamalar önerilir. Topikal kortikosteroidlerle kombine edilebilir [106].

Antralin (ditanol), kronik plak psoriasis tedavisi için onay almış bir ilaçtır. Serbest radikaller oluşturarak DNA sentezini inhibe eder ve keratinositler üzerinde doğrudan antimitotik etkiye sahiptir. Özellikle diğer tedavilere dirençli kronik plak psoriasis tedavisinde önerilir. UVB fototerapisiyle kombine edilebilir (Ingram rejimi). Sık görülen yan etkileri iritan kontakt dermatit ve deri, giysi ve eşyaları boyamasıdır. Yüz, genital bölge ve kıvrım yerlerine irritasyon oluşturma riskinden dolayı uygulanmamalıdır [107].

Bir diğer topikal tedavi ajanı kömür katranıdır. DNA sentezini suprese ederek epidermis bazal tabakasındaki mitotik aktiviteyi azaltır ve anti-inflamatuar etkisi vardır. UVB ile kombine edildiği tedavi rejimi, Goeckerman tedavi rejimidir. Salisilik asitle kombine edilerek etkinliği artırılabilir. En sık görülen yan etkisi follikülitir. Deri, giysi ve eşyaları boyayabilir ve kötü kokuludur. Allerjik reaksiyona sebep olabilir ve karsinojendir [107].

Tazaroten, retinoid grubundan bir ilaç olup anti-inflamatuar, keratinosit farklılaşması ve proliferasyonunu düzenleyici etkileri ile psoriasis tedavisinde yer alır. Hafif ve orta şiddetli plak psoriasisde kullanımı önerilir. Skuam ve plak kalınlığını azaltıcı etkileri ön plandadır, ancak eritem üzerindeki etkisi kısıtlıdır. Tek başına kullanıldığı takdirde lokal irritasyona sebep olabilir. Topikal kortikosteroidlerle ve UVB fototerapisiyle kombine edilebilir. Tedavi kesildikten sonra nüks oranı topikal steroidlere göre daha düşüktür [108].

Topikal kalsinörin inhibitörleri olan takrolimus ve pimekrolimus başka bir tedavi seçeneğidir. Takrolimus, immunofilinle bağlanıp kalsinörini inhibe ederek T-lenfosit aktivasyonunu ve IL-2 üretimini baskılar. Pimekrolimus da takrolimus ve siklosporin gibi etki eder. Özellikle yüzde lokalize psoriasis ve invers psoriasis tedavisinde önerilir. En sık görülen yan etkisi uygulama yerinde gelişen yanma hissidir [109,110].

2.7.2.Fototerapi:

Fototerapi, özellikle epidermiste lokalize T lenfositleri baskılayarak etki eder [111]. UVB 290-320 nm dalga boyundadır. Dar-band UVB (312 nm), geniş-band UVB (290-320 nm)'den hem lezyonların iyileşmesi hem de remisyon sürelerinin daha uzun olması nedenleriyle daha etkilidir [112,113]. Özellikle kronik ve hiperkeratotik plak psoriasisde sistemik retinoidin tedaviye eklenmesi UVB tedavi etkinliğini artırır [44,114]. Deneysel çalışmalarda sistemik retinoidin karsinogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir. Dolayısıyla UVB ile kombine edildiğinde hem UVB etkinliğini artırarak hem de UVB'nin karsinojenik potansiyelini inhibe ederek tedaviye yardımcı olur [32].

UVA dalga boyu 320-400 nm arasında olan ultraviyole ışınlarıdır. Psoralen bir fotoduyarlandırıcıdır ve UVA ile kombinasyonu "PUVA tedavisi" olarak adlandırılır. Oksijen bağımlı ve oksijen bağımsız iki mekanizma ile DNA sentezini ve hücre proliferasyonunu engellemektedir. Bu etkileriyle lenfositlerin ve antijen sunan hücrelerden özellikle Langerhans hücrelerinin sayılarını ve fonksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Retinoid ile kombinasyonu tedavi etkinliğini artırır. Kısa dönem yan etkileri bulantı, eritem, kaşıntı ve fototoksitedir. Uzun dönem yan etkileri ise lentigo, skuamöz hücreli karsinom ve malign melanomdur [100].

2.7.3.Sistemik Tedavi:

Sistemik retinoidler: Psoriasis tedavisinde, keratinositlerin proliferasyon ve diferansiasyonunu düzenlemeleri, anti-inflamatuvar ve apoptozu indükleyici etkileri nedeniyle kullanılmaktadır. Psoriasis tedavisinde kullanılan diğer ajanlardan farklı olarak immüsupresyon yapmamaktadırlar [115]. Asitretin, tek başına kullanılabilirdiği gibi kontrendikasyon olmadığı sürece diğer yöntemlerle de kombine edilebilir. En başarılı kombinasyonu, fototerapi ile olan kombinasyondur. Fototerapinin etkinliğini arttırmasının yanı sıra uzun dönemde fototerapiye bağlı gelişebilecek deri kanseri oluşumunu da engelleyebileceğine dair yayınlar mevcuttur [116]. Asitretinin etkinliği ve yan etkileri doz bağımlıdır. Bu yüzden etkili olabildiği

en düşük dozda kullanılması önerilmektedir. Başlangıçta 0,3-0,5 mg/kg doz verilir cevap alınamazsa, haftalar içinde 1-1,5 mg/kg doza çıkılması önerilmektedir. Klinik yanıt, en iyi generalize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasis formlarında alınır. Yan etkileri saç dökülmesi, paronişi, keilit, kuru göz, deride kuruluk, kas ağrısı, diffüz idyopatik hiperostoz ve teratojen olmasıdır. Ayrıca trigliserit, kolesterol ve karaciğer enzimlerinde yükselmeye sebep olabilmektedir. Başlangıçta tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), açlık kan şekeri, kan yağları, BUN, kreatinin ve gebelik testi yapılmalıdır. Tedavi sırasında 4. haftada KCFT, kan yağları, gebelik testi; 8. haftada tam kan sayımı, KCFT, kan yağları, gebelik testi; 12. haftada gebelik testi ve 16. haftada tam kan sayımı, KCFT, kan yağları ve gebelik testi yapılmalıdır [70].

Metotreksat: Dihidrofolat redüktaz inhibisyonu yoluyla keratinosit proliferasyonunu baskılar. Anti-inflamatuar ve immünmodulatuar etkileri de vardır. Kronik plak, lokalize ve generalize püstüler, eritrodermik ve artropatik formların tümünde etkilidir. Başlangıç dozu sıklıkla 5-15 mg/hf'dır. İyi tolere edilirse her iki haftada bir 2,5 mg artırılarak maksimum 30 mg/hf'ya kadar çıkılabilir. Yaşlılarda başlangıç dozu düşük (5-7,5 mg) olmalıdır ve doz yavaş artırılmalıdır. Genelde remisyon için gerekli doz 15-20 mg/hf'dır. Yeterli yanıt alınamazsa parenteral forma geçilmelidir [117-120]. En önemli yan etkisi hepatotoksitesidir. Ayrıca kemik iliği supresyonu, bulantı, halsizlik, alopesi, pulmoner fibrozis gelişebilmektedir. Başlangıçta tam kan sayımı, KCFT, Hepatit B ve C belirteçleri, BUN, kreatinin, akciğer grafisi istenmelidir. Tedaviye folik asit eklenerek gastrointestinal, hematolojik ve karaciğer yan etkileri azaltılabilir [121-123]. Folik asitin optimum dozu bilinmemekle birlikte haftada 1-3 kez, 1 mg dozda verilmesi yeterlidir. Metotreksat ve folikasitin aynı günde verilmemesine dikkat edilmelidir. Kümülatif doz 1,5 gramı geçerse karaciğer biyopsisi önerilir [34, 124].

Siklosporin: Psoriasis tedavisinde kullanılan etkisi en hızlı ortaya çıkan ilaçtır. İmmünespresif etkisini yardımcı ve regülatuar T lenfositler, NK hücreleri, monositler ve antijen sunucu hücrelerin aktivasyonunu baskılayarak yapar. Siklosporin, hızla remisyon sağlamak amacıyla kısa süreli ya da diğer ajanlara dirençli hastalarda 1-2 yıl süreyle kullanılabilir [118,125,126]. Siklosporin tedavisine 3-5 mg/kg dozda

başlanmalıdır. Hızlı remisyona gereken durumlarda ilk seçilecek ajandır. Toksikitesi nedeniyle kullanım süresi kısıtlıdır. Dönüşümlü tedavi kapsamında birkaç aylık kısa sürelerle kullanılabilir. Aralıksız kullanımda en fazla 2 yıl kullanılması önerilir. Yan etkileri hipertansiyon, hiperlipidemi, renal toksisite, karaciğer disfonksiyonu, malignite, hipertrikoz, dişeti hiperplazisi, tremor ve yorgunluktur. İlacın kullanımını kısıtlayan en temel sorun renal toksisitedir. Renal toksisite doz ve süre bağımlıdır. Renal toksisite bazen irreversibl olabilir. Fototerapi ile kombinasyonundan kaçınılmalıdır [70].

2.7.4. Biyolojik Ajanlar:

TNF- α antagonistleri: İnflamatuvar hastalıklarda kullanılan yeni kuşak ilaçlardır. Ülkemizde bulunan TNF- α antagonisti ilaçlar etanersept, infliksimab ve adalimumabdır. Diğer tedavi yöntemlerine dirençli psoriasis hastalarında tercih edilmelidir. Konjestif kalp yetmezliğinde, demiyelinizan hastalıkta, son 5 yılda malignite öyküsü olanlarda, aktif enfeksiyonu olanlarda ve gebelerde kullanılmamalıdır. Tedaviye başlamadan önce enfeksiyon odağı araştırılmalı, PPD ve akciğer grafisi tetkikleri yapılmalıdır. Tüberküloz öyküsü yoksa, akciğer grafisi normal ve PPD<5mm ise biyolojik ajan başlanabilir. Aktif tüberküloz yok, akciğer grafisi normal ve PPD>5mm ise izoniazid başlanmalı ve izoniazid dört hafta kullanıldıktan sonra biyolojik ajan tedavisi başlanmalı ve izoniazid profilaksisi de 9 ay kullanılmalıdır. Aktif tüberküloz saptanırsa tüberküloz tedavi edilmeli ve çok önemli bir zorunluluk yoksa biyolojik ajan verilmemelidir. Takipte her üç ayda bir tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkikler tekrar istenmelidir [116].

Etanersept, rekombinant insan solubl TNF- α reseptör-Fc IgG füzyon proteindir ve solubl TNF- α 'ya bağlanarak TNF- α 'yı nötralize eder. Etanersept dimerik yapıdadır. Psoriasis tedavisinde, haftada iki kez 50mg, subkutan yolla uygulanır. İlk 3 aydan sonra haftada iki kez 25 mg'a düşülmesi önerilmektedir [127].

İnfliksimab, insan ve fare (%25) kökenli, şimerik, monoklonal IgG1 antikorudur. Hem solubl hem de membrana bağlı TNF- α 'ya yüksek afinite ile

bağlanarak stabil kompleksler oluşturur. 0., 2., 6. haftalarda ve ardından 8 haftada bir 5 mg/kg dozunda 2-3 saatlik yavaş infüzyon şeklinde intravenöz uygulanır [128,129].

Adalimumab, tamamen insan kaynaklı monoklonal antikordur. Hem solubl hem de membrana bağlı TNF- α 'ya bağlanır. Subkutan olarak başlangıçta 80 mg, yedi gün sonra 40 mg ve sonrasında her 14 günde bir 40 mg şeklinde tedavi önerilmektedir [128].

Alefacept, lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen 3'ün (LFA-3) dış bölgesi ve insan IgG'nin Fc bölgesini içeren füzyon proteinidir. LFA-3/CD-2 sinyali T hücrelerinin aktivasyonunda önemli rol oynar. Alefacept, geri dönüşümlü olarak CD2 eksprese eden T hücrelerine bağlanır ve LFA-3/CD-2 bağlanması engellenerek T hücre apoptozisi indüklenir. Haftada bir kez 15 mg intramüsküler enjeksiyon şeklinde uygulanır [130].

Ustekinumab, insan sitokinleri IL-12 ve IL-23'deki ortak p40 protein alt birimine bağlanan, tamamıyla insan IgG1 κ monoklonal antikordur. Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ün immün hücre yüzeyinde eksprese olan IL-12R β 1 reseptör proteinine bağlanmalarını engeller. Subkutan yolla uygulanan ustekinumab tedavisi 45 mg'lık ilk dozu takiben 4 hafta sonra 45 mg'lık ikinci doz ve sonrasında her 12 haftada bir 45 mg'lık dozlar şeklinde uygulanır [131].

2.8. Psoriasisste Göz Bulguları:

Psoriasisste görülebilen göz bulguları inferior punktata korneal opasite [132], konjonktivit, üveit [133], göz kuruluğu [134], blefarit, katarakt, periferik korneal erime sendromu, episklerit, punktata epitelyopati ve pigment dispersiyonudur [135,136].

Blefarit, göz kapağı serbest kenarının akut veya kronik seyredabilen enflamasyonudur. Göz kapakları eritemli ve ödemlidir. Kirpiklerin etrafında kepeklenme, göz kapaklarında yanma ve kaşıntı semptomları mevcuttur. Blefaritin kronikleşmesi sonucunda ektropiyon, trikiyazis ve kirpiklerde dökülme gelişebilir [133]. Blefarit tedavisinde kapak hijyeninin sağlanması en önemli

basamaktır. Kapak hijyenini sağlamak için sıcak kompresler, seyreltilmiş bebek şampuanı veya hazır ticari preparatlar kullanılabilir. Ayrıca etkene yönelik topikal antibiyotikler ve topikal kortikosteroidler kullanılır [137].

Konjonktivit, konjonktivanın enflamasyonudur. Konjonktivada kızarıklık, gözlerde yaşarma ve/veya pürülan akıntı ile seyreder. Konjonktivit göz kuruluğuna, semblefarona ve trikiyazise sebep olabilir. Tedavide etkene yönelik topikal antibiyotikler veya topikal kortikosteroidler kullanılabilir [134].

Kuru gözde, gözyaşı salgısı azalmıştır. Konjonktiva ödemlidir ve gözde yanma, batma, yabancı cisim hissi mevcuttur. Göz kuruluğu açısından değerlendirme Schirmer testi ve BUT ile yapılır. Schirmer-1 ve Schirmer-2 testleri vardır. Schirmer-1 testi topikal anestezi damla kullanılmadan yapılırken, Schirmer-2 testi topikal anestezi damla kullanılarak yapılır. Schirmer testi için alt kapağın 1/3 orta ve 1/3 dış kısmının birleştiği bölgede alt konjonktival fornikse 5x35 mm boyutlarındaki standart Schirmer filter kağıdı yerleştirildikten sonra 5 dakika beklenir ve filter kağıdındaki ıslanma miktarı mm olarak ölçülür. Anestezisiz yapılan Schirmer-1 testinde refleks ve bazal sekresyon değerlendirilir, 10 mm altında olması patolojik kabul edilir. Anestezili yapılan Schirmer-2 testinde bazal sekresyon ölçülür, 5 mm altında olması patolojik olarak değerlendirilir. BUT göz yaşı filminin stabilitesini değerlendirmek için uygulanan bir testtir. Bu test sıklıkla kuru göz tanısında kullanılan en etkili ve basit testlerden biri olarak bilinir. Gözyaşının boyanması için floresein damla veya floresein emdirilmiş kağıt şeritler kullanılır. Floreseinin oküler yüzeyde etkili olarak dağılması için hastadan 3–4 kez gözünü kırpması istenir. Biyomikroskopta mavi kobalt ışığı altında son göz kırpmadan sonra ilk kuru nokta oluşana kadar geçen süre saniye olarak kaydedilir. BUT'un normal değeri 10–40 saniyedir. On saniyenin altındaki değerlerde gözyaşı stabilitesi azalmış olarak değerlendirilir. BUT ayrıca floresein boya kullanılmadan invaziv olmayan bir yöntemle de ölçülebilir. Kornea üzerine yansıtılan görüntü üzerinde ilk kuru nokta ortaya çıkana kadar geçen süre saniye olarak belirlenir. Göz kuruluğunun tedavisinde suni göz yaşı damlaları kullanılır [138].

Korneal tutulum örnekleri punktat epitelyopati, korneal opasite ve periferal korneal erime sendromudur. Korneal tutulumda gözde ağrı, rahatsızlık hissi, görme keskinliğinde azalma mevcuttur. Punktat epitelyopati, küçük virgül şeklinde opasitelerden oluşan ve serbest ucu kornea sathından sarkarak hareket eden filamanlar, yarı saydam, beyaz-gri, zeminden kabarık mukus plaklarıdır. Korneal opasite korneanın enfeksiyon veya travma gibi bir nedenle skarlanması sonucunda gelişen opak alanlardır. Kornea hareli veya beyaz görünür. Periferal korneal erime sendromu, nadir görülen ancak ciddi komplikasyonları olan bir klinik antitedir. Bu sendromda, göz kızarıklık ve ağrılı olmasının yanı sıra kornea incelmıştır ve bazen perfore olabilir [136].

Üveit, akut veya kronik seyredabilen uvea enflamasyonudur. Gözde ağrı, fotofobi, gözde sulanma ve kırmızı göz ile seyreder. Anatomik yerleşimine göre anterior, intermediate, posterior veya panüveit şeklinde sınıflandırılır. Anterior üveit kliniğinde fotofobi, ağrı ve gözde sulanma ön plandadır. Intermediate üveitte, hastalar gözlerinin önünde yüzen cisimciklerden rahatsızdırlar ve ağrı nadirdir. Posterior üveit, bulanık görme ve sinek uçuşması gibi şikayetlerle seyreder. Üveit tedavisinde topical steroidler ve sikloplejik ajanlar kullanılır [139].

Katarakt, lens kesafetinde artıştır. Görmede yavaş yavaş azalma, özellikle geceleri ışıklar etrafında parlama, kontrast duyarlılığında azalma hastalarda görülebilen semptomlardır. Fizik muayenede lensin saydamlığını kaybettiği görülür. Tedavisi operasyonla kristalin lensin çıkarılıp yerine suni lensin konmasıdır [135].

Episklerit, sklerayı kaplayan episkleral dokunun enflamasyonudur. Artmış kan akımına sekonder olarak hiperemi, gözde hassasiyet ve sulanma şikayetleriyle seyreder. Tedavisi topikal ve oral kortikosteroidlerle yapılır [140].

PDS (Pigment dispersiyon sendromu), iris pigment epitelinden pigment salınımı ve bu pigmentin ön segment yapılarında birikimi ile oluşan bir durumdur. İris pigment epitelinin lens ve zonüllere devamlı sürtünmesi sonucu pigment salınımı oluşur. İris pigment epitelinde transillüminasyon defektleri ortaya çıkar ve pigment

granülleri korneada, iriste, lenste ve trabeküler ağda birikir. Pigment dispersiyon sendromu sonrası glokom gelişebilir [135].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2012 ile Haziran 2012 tarihleri arasında Dermatoloji polikliniğine başvurmuş ve/veya Dermatoloji servisinde yatarak tedavi görmüş, klinik bulgularla ve/veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış 18 yaş üstü 48 hastanın biyomikroskopik muayenesi, fundus bakısı, BUT ve Schirmer-1 testi değerlendirildi ve bu sonuçlar yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 48 kontrol olgusuna ait parametrelerle karşılaştırıldı. Çalışma için etik kurul onayı alındı.

Fototerapi veya retinoid tedavisi almış veya alıyor olması, kontakt lens kullanıyor olması, çalışma esnasında göz kapağı tutulumu olması, göz tutulumuyla seyreden kronik bir hastalığı olması, gözü etkileyecek sistemik veya topikal ilaç kullanıyor olması, gebe veya 18 yaş altında olmak çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak belirlendi.

Olgulara biyomikroskop ve fundus bakısı, BUT ve Schirmer-1 testleri yapıldı. Ayrıca olguların psoriasis tipi, hastalık süresi, tırnak, eklem ve oral mukoza tutulumları saptandı. PAŞİ ve DYKİ ölçekleri uygulandı. PAŞİ ve DYKİ skorları 10'un altında olanlar "hafif", 10 ve 10'un üzerinde olanlar "şiddetli" psoriasis olarak değerlendirildi. Schirmer-1 testinin 10 mm'nin altında ve BUT'un 10 saniyenin altında saptandığı hastalara "göz kuruluğu" tanısı kondu.

Kontrol grubu, Dermatoloji servisinde yatarak tedavi gören ve/veya Dermatoloji polikliniğine ayaktan başvurduğuz tutulumu yapmayan dermatolojik hastalığı olan, göz şikayetleri olmayan ve yaş, cinsiyet parametreleriyle psoriasis hasta grubuyla eşleştirilmiş hastalardan oluşturuldu.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme:

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 for Windows paket programında %95 güvenle yapıldı. Yapılan Kolmogorov-Smirnov analizinde sürekli verilerin normal dağılıma uygun olmadığı saptandı ($p < 0,05$). Bu nedenle sürekli verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U; kategorik verilerin gruplar arasında

karşılaştırılmasında “Pearson Ki-Kare” ve “Fisher kesin olasılık testi” istatistiksel analizleri kullanıldı, $p < 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen psoriasisli hasta grubu ve kontrol grubu 48'er hastadan oluşmaktaydı. Her iki grup da 21 (%21,9) erkek ve 27 (%28,1) kadından oluşmaktaydı. Her iki grubun yaşları 18-59 yıl arasında değişiyordu ve ortalama yaş psoriasis grubunda $36,96 \pm 12,59$ yıl, kontrol grubunda $37,08 \pm 12,52$ yıl olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubu olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalaması dağılımı

Grup	CİNSİYET	n	%	YAŞ			p
				Ort.±SS	Min.	Max.	
Hasta grubu	Erkek	21	43,75	$37,05 \pm 10,51$	19	57	0,755
	Kadın	27	56,25	$36,89 \pm 14,19$	18	59	
Kontrol grubu	Erkek	21	43,75	$39,43 \pm 14,34$	18	59	0,275
	Kadın	27	56,25	$35,26 \pm 10,82$	20	56	
Hasta grubu		48	100,0	$36,96 \pm 12,59$	18	59	0,991
Kontrol grubu		48	100,0	$37,08 \pm 12,52$	18	59	
Total		96	100,0	$37,02 \pm 12,48$	18	59	

Psoriasis hastalarının hastalık süresi 0,4-25 yıl arasında değişmekteydi. Ortalama hastalık süresi $5,92 \pm 5,4$ yıl olarak saptandı. Psoriasis hastalarının PAŞİ skorları 0,2-37,7 arasında değişmekteydi. Ortalama PAŞİ skoru $10,67 \pm 9,94$ olarak saptandı. Psoriasis hastalarının DYKİ skorları 0-27 arasında değişmekteydi. Ortalama DYKİ skoru $8 \pm 6,94$ olarak saptandı (Tablo 3).

Tablo 3: Hasta grubu olguların hastalık süreleri, PAŞİ ve DYKİ değerleri ortalama dağılımı

	Hasta grubu		
	Ort.±SS	Min.	Max.
HASTALIK SÜRESİ (YIL)	5,92±5,4	0,4	25
PAŞİ	10,67±9,94	0,2	37,7
DYKİ	8±6,94	0	27

Psoriasis hasta grubunda 23 kişide (%47,9) psoriatik tırnak tutulumu, 11 kişide (%22,9) eklem tutulumu, 3 kişide (%6,25) dil tutulumu saptandı (Tablo 4).

Tablo 4: Hasta grubu olgularının tırnak, dil ve eklem tutulumları dağılımı

	Hasta grubu	
	n	%
Tırnak tutulumu	23	%47,9
Eklem tutulumu	11	%22,9
Dil tutulumu	3	%6,25

Göz bulguları her iki grupta da değerlendirildi. Psoriasisli hasta grubunda 1 kişide (%2,1) konjonktivit saptanırken kontrol grubunda saptanmadı. Gruplar arasında konjonktivit varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grupta da 3 kişide punktat epitelyopati (%6,3) saptandı. Gruplar arasında punktat epitelyopati varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grubunda 1 kişide (%2,1) nükleer katarakt saptanırken kontrol grubunda katarakt saptanmadı. Gruplar arasında katarakt varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grubunda 1 kişide korneal opasite (%2,1) saptanırken kontrol grubunda saptanmadı. Gruplar arasında korneal opasite varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grubunda 14 kişide blefarit (%29,2) saptanırken kontrol grubunda 6 kişide blefarit (%12,5) saptandı. Gruplar arasında blefarit varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0,044$). Hasta grubunda 9 kişinin sağ gözünde (%18,8), 7 kişinin de sol gözünde (%14,6) göz kuruluğu saptanırken kontrol grubunda 2 kişinin sağ gözünde (%4,2), 3 kişinin sol gözünde (%6,3) göz kuruluğu saptandı. Sağ göz

kuruluğu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0,025$). Sol göz kuruluğu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki gözden yapılan BUT testi sonuçlarına göre hasta grubunda 30 kişinin (%62,5), kontrol grubunda 12 kişinin (%25) gözyaşı kırılma zamanının azalmış olduğu yani gözyaşı kalitesinin bozulduğu saptandı. Gruplar arasında göz yaşı kalitesinin bozulması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0,000$). Her iki grupta da üveit, episklerit, pigment dispersiyonu saptanmadı (Tablo 5).

Hasta grubu olguların cinsiyetlerine göre göz bulguları dağılımına bakıldığında, 3 erkek hastada (%14,3) ve 11 kadın hastada (%40,7) blefarit saptandığı ve bu oranların gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu tespit edildi ($p:0,045$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6).

Hasta grubu olguların dil tutulumuna göre göz bulguları dağılımı incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

Hasta grubu olguların tırnak tutulumuna göre göz bulguları dağılımı incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Hasta grubu olguların artrit varlığına göre göz bulguları dağılımı incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 9).

Hasta grubu olguların baş-boyun tutulumuna göre göz bulguları dağılımı incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubu olguların klinik özellikleri dağılımı

		Grup				Total		p
		Hasta grubu		Kontrol grubu		n	%	
		n	%	n	%			
ÜVEİT	Var	-	-	-	-	-	-	
	Yok	48	100,0	48	100,0	96	100,0	
KONJONKTİVİT	Var	1	2,1	0	0,0	1	1,0	1,000
	Yok	47	97,9	48	100,0	95	99,0	
PUNKTAT EPİTELYOPATİ	Var	3	6,3	3	6,3	6	6,3	1,000
	Yok	45	93,8	45	93,8	90	93,8	
EPİSKLERİT	Var	-	-	-	-	-	-	
	Yok	48	100,0	48	100,0	96	100,0	
KATARAKT	NÜKLEER	1	2,1	0	0,0	1	1,0	1,000
	Yok	47	97,9	48	100,0	95	99,0	
KORNEAL OPASİTE	Var	1	2,1	0	0,0	1	1,0	1,000
	Yok	47	97,9	48	100,0	95	99,0	
PİGMENT DİSPERSİYONU	Var	-	-	-	-	-	-	
	Yok	48	100,0	48	100,0	96	100,0	
SAĞ KURU GÖZ	Var	9	18,8	2	4,2	11	11,5	0,025
	Yok	39	81,3	46	95,8	85	88,5	
SOL KURU GÖZ	Var	7	14,6	3	6,3	10	10,4	0,181
	Yok	41	85,4	45	93,8	86	89,6	
SAĞ GY KALİTESİ	Var	30	62,5	12	25,0	42	43,8	0,000
	Yok	18	37,5	36	75,0	54	56,3	
SOL GY KALİTESİ	Var	30	62,5	12	25,0	42	43,8	0,000
	Yok	18	37,5	36	75,0	54	56,3	
BLEFARİT	Var	14	29,2	6	12,5	20	20,8	0,044
	Yok	34	70,8	42	87,5	76	79,2	
Total		48	50,0	48	50,0	96	100,0	

Tablo 6: Hasta grubu olguların cinsiyetlerine göre göz bulguları dağılımı

		CİNSİYET				Total		p
		Erkek		Kadın		N	%	
		n	%	n	%			
KONJONKTİVİT	Var	0	0,0	1	3,7	1	2,1	1,000
	Yok	21	100,0	26	96,3	47	97,9	
PUNKTAT EPİTELYOPATİ	Var	0	0,0	3	11,1	3	6,3	0,246
	Yok	21	100,0	24	88,9	45	93,8	
KATARAKT	NÜKLEER	1	4,8	0	0,0	1	2,1	0,438
	Yok	20	95,2	27	100,0	47	97,9	
KORNEAL OPASİTE	Var	0	0,0	1	3,7	1	2,1	1,000
	Yok	21	100,0	26	96,3	47	97,9	
SAĞ KURU GÖZ	Var	5	23,8	4	14,8	9	18,8	0,477
	Yok	16	76,2	23	85,2	39	81,3	
SOL KURU GÖZ	Var	4	19,0	3	11,1	7	14,6	0,683
	Yok	17	81,0	24	88,9	41	85,4	
SAĞ GY KALİTESİ	Var	13	61,9	17	63,0	30	62,5	0,940
	Yok	8	38,1	10	37,0	18	37,5	
SOL GY KALİTESİ	Var	13	61,9	17	63,0	30	62,5	0,940
	Yok	8	38,1	10	37,0	18	37,5	
BLEFARİT	Var	3	14,3	11	40,7	14	29,2	0,045
	Yok	18	85,7	16	59,3	34	70,8	
Total		21	43,8	27	56,3	48	100,0	

Tablo 7: Hasta grubu olguların dil tutulumuna göre göz bulguları dağılımı

		DİL TUTULUMU				Total		p
		Yok		Var		n	%	
		n	%	n	%			
KONJONKTİVİT	Var	1	2,2	0	0,0	1	2,1	1,000
	Yok	44	97,8	3	100,0	47	97,9	
PUNKTAT EPİTELYOPATİ	Var	3	6,7	0	0,0	3	6,3	1,000
	Yok	42	93,3	3	100,0	45	93,8	
KATARAKT	NÜKLEER	1	2,2	0	0,0	1	2,1	1,000
	Yok	44	97,8	3	100,0	47	97,9	
KORNEAL OPASİTE	Var	1	2,2	0	0,0	1	2,1	1,000
	Yok	44	97,8	3	100,0	47	97,9	
SAĞ KURU GÖZ	Var	9	20,0	0	0,0	9	18,8	1,000
	Yok	36	80,0	3	100,0	39	81,3	
SOL KURU GÖZ	Var	7	15,6	0	0,0	7	14,6	1,000
	Yok	38	84,4	3	100,0	41	85,4	
SAĞ GY KALİTESİ	Var	29	64,4	1	33,3	30	62,5	0,547
	Yok	16	35,6	2	66,7	18	37,5	
SOL GY KALİTESİ	Var	29	64,4	1	33,3	30	62,5	0,547
	Yok	16	35,6	2	66,7	18	37,5	
BLEFARİT	Var	13	28,9	1	33,3	14	29,2	1,000
	Yok	32	71,1	2	66,7	34	70,8	
Total		45	93,8	3	6,3	48	100,0	

Tablo 8: Hasta grubu olguların tirnak tutulumuna göre göz bulguları dağılımı

		TIRNAK TUTULUMU				Total		p
		Yok		Var		n	%	
		n	%	n	%			
KONJONKTİVİT	Var	0	0,0	1	4,3	1	2,1	0,479
	Yok	25	100,0	22	95,7	47	97,9	
PUNKTAT EPİTELYOPATİ	Var	0	0,0	3	13,0	3	6,3	0,102
	Yok	25	100,0	20	87,0	45	93,8	
KATARAKT	NÜKLEER	1	4,0	0	0,0	1	2,1	1,000
	Yok	24	96,0	23	100,0	47	97,9	
KORNEAL OPASİTE	Var	1	4,0	0	0,0	1	2,1	1,000
	Yok	24	96,0	23	100,0	47	97,9	
SAĞ KURU GÖZ	Var	6	24,0	3	13,0	9	18,8	0,466
	Yok	19	76,0	20	87,0	39	81,3	
SOL KURU GÖZ	Var	4	16,0	3	13,0	7	14,6	1,000
	Yok	21	84,0	20	87,0	41	85,4	
SAĞ GY KALİTESİ	Var	13	52,0	17	73,9	30	62,5	0,117
	Yok	12	48,0	6	26,1	18	37,5	
SOL GY KALİTESİ	Var	13	52,0	17	73,9	30	62,5	0,117
	Yok	12	48,0	6	26,1	18	37,5	
BLEFARİT	Var	5	20,0	9	39,1	14	29,2	0,145
	Yok	20	80,0	14	60,9	34	70,8	
Total		25	52,1	23	47,9	48	100,0	

Tablo 9: Hasta grubu olguların artrit varlığına göre göz bulguları dağılımı

		ARTRİT				Total		p
		Yok		Var		n	%	
		n	%	n	%			
KONJONKTİVİT	Var	-	-	1	10,0	1	2,1	0,208
	Yok	38	100,0	9	90,0	47	97,9	
PUNKTAT EPİTELYOPATİ	Var	1	2,6	2	20,0	3	6,3	0,106
	Yok	37	97,4	8	80,0	45	93,8	
KATARAKT	NÜKLEER	1	2,6	-	-	1	2,1	1,000
	Yok	37	97,4	10	100,0	47	97,9	
KORNEAL OPASİTE	Var	1	2,6	-	-	1	2,1	1,000
	Yok	37	97,4	10	100,0	47	97,9	
SAĞ KURU GÖZ	Var	7	18,4	2	20,0	9	18,8	1,000
	Yok	31	81,6	8	80,0	39	81,3	
SOL KURU GÖZ	Var	6	15,8	1	10,0	7	14,6	1,000
	Yok	32	84,2	9	90,0	41	85,4	
SAĞ GY KALİTESİ	Var	22	57,9	8	80,0	30	62,5	0,282
	Yok	16	42,1	2	20,0	18	37,5	
SOL GY KALİTESİ	Var	22	57,9	8	80,0	30	62,5	0,282
	Yok	16	42,1	2	20,0	18	37,5	
BLEFARİT	Var	10	26,3	4	40,0	14	29,2	0,448
	Yok	28	73,7	6	60,0	34	70,8	
Total		38	79,2	10	20,8	48	100,0	

Tablo 10: Hasta grubu olguların baş-boyun tutulumuna göre göz bulguları dağılımı

		Baş-boyun tutulumu				Total		p
		Yok		Var		n	%	
		n	%	n	%			
KONJONKTİVİT	Var	-	-	1	2,4	1	2,1	1,000
	Yok	7	100,0	40	97,6	47	97,9	
PUNKTAT EPİTELYOPATİ	Var	-	-	3	7,3	3	6,3	1,000
	Yok	7	100,0	38	92,7	45	93,8	
KATARAKT	NÜKLEER	-	-	1	2,4	1	2,1	1,000
	Yok	7	100,0	40	97,6	47	97,9	
KORNEAL OPASİTE	Var	-	-	1	2,4	1	2,1	1,000
	Yok	7	100,0	40	97,6	47	97,9	
SAĞ KURU GÖZ	Var	2	28,6	7	17,1	9	18,8	0,601
	Yok	5	71,4	34	82,9	39	81,3	
SOL KURU GÖZ	Var	2	28,6	5	12,2	7	14,6	0,267
	Yok	5	71,4	36	87,8	41	85,4	
SAĞ GY KALİTESİ	Var	5	71,4	25	61,0	30	62,5	0,696
	Yok	2	28,6	16	39,0	18	37,5	
SOL GY KALİTESİ	Var	4	57,1	26	63,4	30	62,5	1,000
	Yok	3	42,9	15	36,6	18	37,5	
BLEFARİT	Var	3	42,9	11	26,8	14	29,2	0,400
	Yok	4	57,1	30	73,2	34	70,8	
	Yok	7	100,0	23	56,1	30	62,5	
Total		7	14,6	41	85,4	48	100,0	

Hasta grubu olguların PAŞİ şiddeti varlığına göre göz bulguları dağılımı incelendiğinde, PAŞİ skoru 10'un üzerinde yani şiddetli hastalığı olan 9 kişide (%47,4) blefarit saptanırken PAŞİ skoru 10'un altında yani hafif hastalığı olan 5 kişide (%17,2) blefarit saptandığı ve bu oranların gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu tespit edildi (p:0,025). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 11).

Tablo 11: Hasta grubu olguların PAŞİ şiddeti varlığına göre göz bulguları dağılımı

		PAŞİ şiddeti				Total		p
		<10		>10		n	%	
		n	%	n	%			
KONJONKTİVİT	Var	0	0,0	1	5,3	1	2,1	0,396
	Yok	29	100,0	18	94,7	47	97,9	
PUNKTAT EPİTELYOPATİ	Var	0	0,0	3	15,8	3	6,3	0,056
	Yok	29	100,0	16	84,2	45	93,8	
KATARAKT	NÜKLEER	1	3,4	0	0,0	1	2,1	1,000
	Yok	28	96,6	19	100,0	47	97,9	
KORNEAL OPASİTE	Var	1	3,4	0	0,0	1	2,1	1,000
	Yok	28	96,6	19	100,0	47	97,9	
SAĞ KURU GÖZ	Var	7	24,1	2	10,5	9	18,8	0,286
	Yok	22	75,9	17	89,5	39	81,3	
SOL KURU GÖZ	Var	5	17,2	2	10,5	7	14,6	0,687
	Yok	24	82,8	17	89,5	41	85,4	
SAĞ GY KALİTESİ	Var	15	51,7	15	78,9	30	62,5	0,057
	Yok	14	48,3	4	21,1	18	37,5	
SOL GY KALİTESİ	Var	15	51,7	15	78,9	30	62,5	0,057
	Yok	14	48,3	4	21,1	18	37,5	
BLEFARİT	Var	5	17,2	9	47,4	14	29,2	0,025
	Yok	24	82,8	10	52,6	34	70,8	
Total		45	93,8	3	6,3	48	100,0	

Hasta grubu olguların DYKİ şiddeti varlığına göre göz bulguları dağılımı incelendiğinde, DYKİ skoru 10un üzerinde olan 9 kişide (%50) blefarit saptanırken DYKİ skoru 10un altında olan 5 kişide (%16,7) blefarit saptandığı ve bu oranların gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu tespit edildi ($p:0,014$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Hasta grubunda sağ göz Schirmer-1 testi 4-25 mm, kontrol grubunda 2-30 mm arasında değişmekteydi. Sağ göz Schirmer-1 testinin ortalaması hasta grubunda $14,65\pm5,79$ mm iken kontrol grubunda $18,58\pm6,49$ mm olarak saptandı. Hasta grubunda sol göz Schirmer-1 testi 5-25 mm, kontrol grubunda 2-30 mm arasında değişmekteydi. Sol göz Schirmer-1 testinin ortalaması hasta grubunda $15,31\pm5,42$ mm iken kontrol grubunda $18,31\pm6,26$ mm olarak saptandı. Hasta grubunda sağ göz BUT testi sonucu 2-20 sn, kontrol grubunda 5-25 sn arasında değişmekteydi. Sağ göz BUT testi ortalaması hasta grubunda $8,52\pm4,08$ sn iken kontrol grubunda $12,58\pm5,01$ sn olarak saptandı. Sol göz BUT testi hasta grubunda 2-20 sn iken kontrol grubunda 4-40 sn arasında değişmekteydi. Sol göz BUT testi ortalaması hasta grubunda $8,35\pm3,74$ sn iken kontrol grubunda $12,96\pm6,3$ sn olarak saptandı. Hasta grubu olguların sağ ve sol Schirmer, sağ ve sol BUT değerleri kontrol grubu olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo 12: Hasta grubu olgularının DYKİ şiddeti varlığına göre göz bulguları dağılımı

		DYKİ şiddeti				Total		p
		<10		>10		n	%	
		n	%	n	%			
KONJONKTİVİT	Var	0	0,0	1	5,6	1	2,1	0,375
	Yok	30	100,0	17	94,4	47	97,9	
PUNKTAT EPİTELYOPATİ	Var	2	6,7	1	5,6	3	6,3	1,000
	Yok	28	93,3	17	94,4	45	93,8	
KATARAKT	NÜKLEER	0	0,0	1	5,6	1	2,1	0,375
	Yok	30	100,0	17	94,4	47	97,9	
KORNEAL OPASİTE	Var	1	3,3	0	0,0	1	2,1	1,000
	Yok	29	96,7	18	100,0	47	97,9	
SAĞ KURU GÖZ	Var	8	26,7	1	5,6	9	18,8	0,125
	Yok	22	73,3	17	94,4	39	81,3	
SOL KURU GÖZ	Var	6	20,0	1	5,6	7	14,6	0,231
	Yok	24	80,0	17	94,4	41	85,4	
SAĞ GY KALİTESİ	Var	19	63,3	11	61,1	30	62,5	0,878
	Yok	11	36,7	7	38,9	18	37,5	
SOL GY KALİTESİ	Var	18	60,0	12	66,7	30	62,5	0,644
	Yok	12	40,0	6	33,3	18	37,5	
BLEFARİT	Var	5	16,7	9	50,0	14	29,2	0,014
	Yok	25	83,3	9	50,0	34	70,8	
Total		30	62,5	18	37,5	48	100,0	

Tablo 13: Hasta ve kontrol grubu olguların Schirmer-1, BUT test sonuçları ortalama dağılımı

	Hasta grubu			Kontrol grubu			Total			p
	Ort.±SS	Min.	Max.	Ort.±SS	Min.	Max.	Ort.±SS	Min.	Max.	
SAĞ SCH	14,65±5,79	4	25	18,58±6,49	2	30	16,61±6,43	2	30	0,005
SOL SCH	15,31±5,42	5	25	18,31±6,26	2	30	16,81±6,02	2	30	0,019
SAĞ BUT	8,52±4,08	2	20	12,58±5,01	5	25	10,55±4,98	2	25	0,001
SOL BUT	8,35±3,74	2	20	12,96±6,3	4	40	10,66±5,65	2	40	0,001

5.TARTIŞMA

Psoriasis kronik, inflamatuvar, immün aracılı bir deri hastalığıdır. Psoriasis hastalarında göz bulgularını araştıran az sayıda çalışma vardır. Psoriasis hastalarının yaklaşık %10'unda oküler tutulum saptanmıştır [141]. Göz bulguları erkeklerde daha siktir ve neredeyse her zaman psoriasisin deri bulgularından önce ortaya çıkar [134,139,141,142]. Göz bulguları direk psoriatik plakla ilişkili olabilir veya psoriasisin immunopatogenezinin sekonder gelişebilir. Psoriasis, öncelikle epitelyal bir hastalık olduğu için göz bulguları genellikle göz kapağı ve konjonkiva tutulumuyla seyreder. Oküler semptomlar sıklıkla hastalığın alevlendiği dönemlerde görülür [132,134].

İlk defa 1976 yılında Wagner ve Luckasen generalize püstüler psoriasisli 3 hastada steril konjonktivit saptamışlardır [143].

Lambert ve Wright, 1976 yılında 112 psoriatik artrit hastasının %31,2'sinde oküler inflamasyon tespit etmişlerdir. Bu hastalarda en sık görülen oküler inflamasyon şekilleri konjonktivit (%19,6) ve iritis (%7,1) olmuştur [144]. Oküler inflamasyonun şiddeti eklem tutulumunun yaygınlığı ile ilişkilendirilmemiş ancak deri tutulumunun şiddeti ile ilişkili bulunmuştur [145,146].

Chandran ve arkadaşları 2007 yılında Singapur'da yaptıkları çalışmada, kronik plak psoriasisli 100 hastanın göz taramasını yapmış ve oküler komplikasyonların psoriasis yaygınlığı, şiddeti, aile öyküsü, tedavi ve artrit varlığı ile olan ilişkisini araştırmışlardır. Hastalık şiddeti LS-PGA (Lattice System Physician's Global Assessment) ile değerlendirilmiştir. LS-PGA, lezyonların tuttuğu vücut yüzey alanı ve lezyon özellikleri kullanılarak hesaplanan hastalık şiddetini belirlemeye yönelik bir ölçektir. Psoriasis hastalarının %67'sinde bir tane göz bulgusu saptanırken %20'sinde birden fazla göz bulgusu saptanmıştır. Hastaların %63'ünde katarakt, %2'sinde üveit saptanmıştır. Üveit saptanan hastalardan birinde ayrıca psoriatik artrit saptanmıştır. 50 yaşın altında ve LS-PGA skoru yüksek olan hastalarda katarakt saptanmıştır. LS-PGA skoru yüksek olan hastalarda üveit gelişme riskinin

yüksek olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak Chandran ve arkadaşları LS-PGA skoru 5'in üzerinde olan hastalarda göz muayenesi yapılmasını önermişlerdir [1].

Erbağcı ve arkadaşları, sistemik retinoid veya fototerapi tedavisi almayan 31 psoriasis hastası ile yaşa ve cinsiyete göre eşleştirilmiş 30 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunun göz bulgularını karşılaştırmışlardır. Tam bir göz muayenesi, deri muayenesi yapılmış ve Schirmer-1 testi, BUT ile göz kuruluğu açısından değerlendirme yapılmıştır. Kontrol grubunda oküler bir patoloji saptanmazken psoriasisli hastaların 21 (%67,74)'inde çeşitli ön segment patolojileri saptanmıştır. Ön segment patolojileri saptanan psoriatik hasta grubundaki semptomlar, gözde sulanma ve kaşıntı olarak görülmüş. Kronik blefarokonjonktivit bu hastaların 20 (%64,5)'sinde saptanarak en sık görülen göz bulgusu olmuştur. Ayrıca hastaların %22,5'inde korneada non-spesifik opasiteler ve %16,12'sinde kortikal katarakt tespit edilmiştir. Schirmer-1 testinin ortalama değerlerinde bir fark saptanmazken ortalama BUT değeri hasta grubunda daha kısa saptanmıştır [147]. BUT prekorneal gözyaşı tabakasının stabilitesini değerlendirmekte Schirmer-1 testinden daha kıymetlidir. Gözyaşı tabakasındaki müsin lipid defekti veya Meibom bez disfonksiyonunun gözyaşının yapısını bozarak patolojik BUT değerlerine sebep olduğu düşünülmektedir. Gözyaşı kalitesindeki bu bozulmanın da psoriasis hastalarında blefarokonjonktivitin sık görülmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir [148].

Zengin ve arkadaşları, 70 psoriasis vulgaris hastasının gözyaşı sekresyonunu, gözyaşı stabilitesini ve Meibom bez fonksiyonunu değerlendirmiş ve 125 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırmıştır. Schirmer-1 test sonuçları her iki grupta normal sınırlarda saptanırken psoriasis hastalarında BUT testi sonucunda göz yaşının daha kısa sürede kırıldığı saptanmıştır. Psoriatik hastalarda Meibom bez tıkanıklığının ve kalınlığının artmış olduğu ancak Meibom bezi sekresyonunun normal miktarlarda olduğu saptanmıştır. Bu durum psoriasisli hastalarda Meibom bezi kanalını döşeyen epitelin artmış turn-overı nedeniyle Meibom bezinde gelişen obstrüksiyona bağlanmıştır [148].

Catsarou-Catsari ve Katsambas bütün klinik tipleri kapsayan 101 psoriasis hastasının 18'inde non-spesifik korneal opasite saptamıştır [133]. Non-spesifik

korneal opasitelerin korneada Koebner fenomeninin yansıması olduğu düşünülmektedir. Hastanın kendisinin yapabildiği mikrotravmaların da non- spesifik opasite gelişiminde katkısı olduğu düşünülmektedir [133].

Cram ve arkadaşları psoriasisli hastalarda en sık görülen göz bulgusunun blefarit olduğunu tespit etmişlerdir [149].

Göz kapağı dermatiti, psoriasis hastalarında %2,3-7 sıklıkta görülen diğer yaygın antitedir [150-152]. Fernandes ve arkadaşları, Sjögren sendromu ve püstüler psoriasis olan bir hastanın göz kapağında ödem ve konjonktivit tespit etmişlerdir. Daha sonra püstüllerin göz kapağı kenarında bir araya gelerek fokal periferal steril korneal infiltrat ve punktat epitelyal keratopati oluşturabildiği saptanmıştır [153].

Psoriasis hastalarında en sık görülen konjonktivit şeklinin, kronik non-spesifik konjonktivit olduğu saptanmıştır [133,154]. Palpebral konjonktivada keskin sınırlı, sarımsı-kırmızı plaklar veya bulbar konjonktivada kserotik görünümlü alanlar şeklinde konjonktival lezyonlara rastlanabilir [140,155].

Göz kuruluğu konjonktivitin bir komplikasyonu olarak veya direkt psoriasise bağlı olarak ortaya çıkabilir [156]. Psoriasis hastalarında kuru göz insidansı %18 olarak tespit edilmiştir [157]. Psoriasisde göz kuruluğuna, gözyaşında L-arjinin eksikliğin ve β -defensin üretimindeki artışın sebep olduğu saptanmıştır [158,159]. L-arjinin eksikliği psoriatik derinin stratum granulosum tabakasında L-arjinin insan katyonik asit taşıyıcı protein miktarının azalmış olmasıyla açıklanmaktadır [159].

Evereklioğlu ve arkadaşları iki psoriasis hastasında [160], Chandran ve arkadaşları da bir psoriasis hastasında bilateral pigment dispersiyon sendromu tespit etmişlerdir [1]. Evereklioğlu ve arkadaşları PDS hastalarının %25-50'sinde körlükle sonuçlanabilen pigmenter glokom gelişebildiğinden dermatologların bu sinsi hastalık açısından dikkatli olmaları gerektiğini vurgulamışlardır [160]

Vrabec, oküler psoriasis histopatolojisinin psoriatik deri lezyonlarının histopatolojisine benzer olduğunu ancak parakeratozun daha hafif olduğunu, korneal akantozun olmadığını ve hafif konjonktival akantoz olduğunu saptamıştır. Bu

farklılıkların deri ve göz histolojisindeki farklılıklardan kaynaklandığı belirtilmiştir [140].

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda psoriasisli hasta grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında blefarit, göz kuruluğu ve gözyaşı kalitesinde bozulma istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Psoriasisli hasta grubunda göz bulguları ile cinsiyet, tırnak tutulumu, dil tutulumu, baş-boyun tutulumu, artrit varlığı, PAŞİ ve DYKİ ile olan ilişkisine bakıldığında; blefaritin kadınlarda (%40,7) erkeklere (%14,3) oranla, PAŞİ skoru 10'un üzerinde olan hastalarda(%47,4) PAŞİ skoru 10'un altında olan hastalara(%17,2) oranla ve DYKİ skoru 10'un üzerinde olan hastalarda(%50) DYKİ skoru 10'un altında olan hastalara(%16,7) oranla daha sık görüldüğü saptanmıştır.

Bizim çalışmamızın sonuçları Erbağcı ve arkadaşları ile Zengin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaların sonuçları ile benzerlikler göstermektedir. Erbağcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada psoriasisli hasta grubu 15 erkek (%48,4) ve 16 kadın (%51,6)'dan, kontrol grubu 15 erkek (%50) ve 15 kadın (%50)'dan oluşurken bizim çalışmamızda her iki grup da 21 erkek (%21,9) ve 27 kadın (%28,1)'dan oluşmaktaydı. Erbağcı ve arkadaşlarının çalışmasında psoriasisli hasta grubunda yaş ortalaması $39,2\pm 14,62$ yıl, kontrol grubunda $36,5\pm 14,2$ yıl olarak saptanmışken bizim çalışmamızda psoriasisli hasta grubunda yaş ortalaması $36,96\pm 12,59$ yıl ve kontrol grubunda $37,08\pm 12,52$ yıl olarak saptanmıştır. Erbağcı ve arkadaşlarının çalışmasında psoriasis hasta grubunda ortalama hastalık süresi $9,1\pm 5,67$ yıl iken bizim çalışmamızda ortalama hastalık süresi $5,92\pm 5,4$ yıl olarak saptanmıştır. Erbağcı ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama PAŞİ skoru $11,5\pm 7,06$ iken bizim çalışmamızda ortalama PAŞİ skoru $10,67\pm 9,94$ olarak saptanmıştır. Her iki çalışmada da blefarit ve gözyaşı kalitesindeki bozulma psoriasisli hasta grubunda kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Zengin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde psoriasisli hasta grubunda gözyaşı kalitesinin bozulmuş olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre; özellikle PAŞİ ve DYKİ değerleri yüksek olan psoriasis hastalarının blefarit, göz kuruluğu ve gözyaşı kalitesinde bozulma açısından bir göz hekimi tarafından değerlendirilmesinin uygun olacağı kanısına varılmıştır.

7.ÖZET

Psoriasis, deride özellikle saçlı deri ve ekstansör alanlara yerleşmeye eğilimli, keskin sınırlı, eritemli, üzeri gümüş beyazı skuamlar ile kaplı plak ve papüller şeklinde seyreden kronik bir hastalıktır. Dünya popülasyonunun %1-3'ünü etkileyen psoriasis eklemlerin yanı sıra mukozaları da tutabilir. Coğrafik dil, psoriasisin oral mukoza bulgusu olabilir ve göz kapakları, kornea, uvea, retina ve gözyaşı bezleri gibi göz bölgeleri hastalık seyri sırasında tutulabilir.

Çalışmamızda; erişkin psoriasis hastalarında göz bulgularını değerlendirmeyi ve saptanan göz bulgularının cinsiyet, hastalık şiddeti ve oral mukoza, tırnak, eklem tutulumu ve de baş-boyun bölgesindeki psoriatik plaklar ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya klinik bulgularla ve/veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış 48 hasta ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 48 sağlıklı kontrol olgusu dahil edildi. Olguların psoriasis tipi, hastalık süresi, tırnak, eklem ve oral mukoza tutulumları saptandı. Hastalık şiddeti, Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) ve Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) ölçekleri kullanılarak ölçüldü. PAŞİ ve DYKİ skorları 10'un altında olanlar "hafif", 10 ve 10'un üzerinde olanlar "şiddetli" psoriasis olarak değerlendirildi. Tüm olgulara biyomikroskop ve fundus bakısı ardından gözyaşı kırılma zamanı (BUT) ve Schirmer-1 testleri yapıldı. Schirmer-1 testi 10 mm'nin altında ve BUT testi 10 saniyenin altında olan hastalara "göz kuruluğu" olarak tanı kondu.

Psoriasisli hastaların %2,1'inde konjonktivit, %6,3'ünde punktat epitelyopati, %2,1'inde nükleer katarakt, %2,1'inde korneal opasite, %29,2'sinde blefarit, %18,8'inde sağ göz kuruluğu, %14,6'sında sol göz kuruluğu vardı. Hastaların %62,5'inde azalmış göz yaşı kırılma zamanı saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; blefarit, sağ göz kuruluğu ve göz yaşı kalitesinde bozulma hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Blefarit; kadın hastalarda ve PAŞİ ve DYKİ skoru 10'un üzerinde olan hastalarda daha sıktı.

Psoriasisin deri ve eklem tutulumunun yanı sıra gözleri de tutabileceği akılda bulundurulmalıdır. Çalışmamızın sonuçlarına göre; blefarit, göz kuruluğu ve gözyaşı kalitesinde bozulma psoriasis hastalarında daha sık saptanmıştır. Blefarit, özellikle “şiddetli” psoriasis hastalarında daha çok görülmüştür. Sonuç olarak; özellikle şiddetli psoriasis hastalarının göz hekimine yönlendirilmesinin uygun olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Psoriasis; göz; PASI; DYKI

8.SUMMARY

EYE INVOLVEMENT IN PSORIASIS PATIENTS

Psoriasis is a chronic disease characterized by erythematous, sharply-circumscribed plaques and papules covered with silvery white scales which tend to be especially localized to scalp and extensor surfaces. Psoriasis, which influences 1-3% of the population, may have impact on joints as well as mucosae. Geographic tongue may be an oral mucosal manifestation of psoriasis and any part of the eye; such as eyelids, conjunctiva, cornea, uvea, retina and tear glands may be involved in the disease process.

In our study; we aimed to search ocular symptoms in adult psoriatic patients and its relationship with gender, severity of disease, and oral mucosa, nail, joint involvement and also with existence of psoriatic plaques in head-and-neck region.

Fourty eight patients who are clinically and/or histopathologically diagnosed with psoriasis and sex-age matched 48 healthy individuals were included in the study. Their clinical type of psoriasis, duration of disease, nail, joint and oral mucosal involvement are recorded. Severity of the disease was measured with Psoriasis Area Severity Index (PASI) and Dermatology Life Quality Index (DLQI). Patients with PASI and DLQI scores under 10 are considered as “mild”, whereas scores 10 and over are considered “severe” psoriasis. All cases had biomicroscopic and fundus examinations followed by tear break-up time (BUT) test and Schirmer-I tests. Patients with Schirmer test below 10 mm and Break-up time test under 10 second are diagnosed as “dry eye”.

In psoriasis patients; 2.1% had conjunctivitis, 6.3% had punctate epitheliopathy, 2.1% had nuclear cataract, 2.1% had corneal opacity, 29.1% had blepharitis, 18.8% had right eye dryness, 14.6% had left eye dryness. Decreased break-up time was recorded in 62.5% of the patients. When compared with control group; blepharitis, right eye dryness and decreased quality of tear film was found statistically higher in patient group. Blepharitis was more frequent in women and in patients with PASI and DLQI scores over 10.

Besides joint and skin involvement, it must be kept in mind that psoriasis can affect the eyes. According to our study; blepharitis, eye dryness and reduced quality of tear film are detected more frequently in psoriasis patients. Blepharitis was more commonly seen especially in “severe” psoriasis patients. As a result, especially severe psoriasis patients have to be referred to a ophthalmologist.

Key words: Psoriasis; eye; PASI; DLQI

9.KAYNAKLAR

1. Chandran NS, Greaves M, Gao F, Lim L, Cheng BCL. Psoriasis and the eye:Prevalence of eye disease in Singaporean Asian Patients with psoriasis.The Journal of Dermatol 2007;34:805-810.
2. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, Puig L, Emery P, Barker JN et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. J Invest Dermatol 2010 Jul;130(7):1785-96.
3. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith AL, Katz IS, Fitzpatrick TB, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed. New York: McGraw-Hill Inc; 1999. p.495-521.
4. Farber EM. Juvenil psoriasis. Early interventions can reduce risks for problems later. Postgrad Med 1998;103:89-100.
5. Holubar K. Psoriasis -100 years ago. Dermatol 1990;180:1-4.
6. Van de Kerkhof. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al, eds. Dermatology. 1st ed. Edinburgh: Mosby; 2003. p.125-49.
7. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. Int J Dermatol 2002;41:220-4.
8. Barker JNWN. Genetic aspects of psoriasis. Clin Exp Dermatol 2001;26:321-5.
9. Elder JT, Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Chia N et al. The genetics of psoriasis 2001: the odyssey continues. Arch Dermatol 2001;137(11):1447-54.
10. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Erythematopapulo-squamous Diseases. Dermatology. 2nd ed. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 2000. p.585-610.
11. Schafer T. Epidemiology of psoriasis. Review and the German perspective. Dermatol 2006; 212:327-37.
12. Van Steensel MAM, Steijlen PM. Genetics of psoriasis. Clin Dermatol 1997;15:669-75.
13. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. Clin Dermatol 2007;25:535-46.
14. Christophers E. Psoriasis epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol 2001;26:314-20.
15. Kim TG, Lee HJ, Youn JI, Kim TY, Han H. The association of psoriasis with human leukocyte antigens in Korean population and the influence of age of onset and sex. J Invest Dermatol 2000;114(2):309-13.

16. Traupe H. The puzzling genetics of psoriasis. *Clin Dermatol* 1995;13:99-103.
17. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001;137(3):280-4.
18. O'Brien M, Koo J. The mechanism of lithium and β blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis. *J Drugs Dermatol* 5:426,2006.
19. Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141(12):1580-4.
20. Suárez-Fariñas M, Lowes MA, Zaba LC, Krueger JG. Evaluation of the psoriasis transcriptome across different studies by gene set enrichment analysis (GSEA). *PLoS One* 2010;5(4): e10247.
21. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: The role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007;25(6):606–15.
22. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol* 1992 Jan;128(1):39-42.
23. 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.
24. Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol* 2003;171(6):3262-9.
25. Haider AS, Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Zaba LC, Cardinale I, Blumenberg M et al. Cellular genomic maps help dissect pathology in human skin disease. *J Invest Dermatol* 2008; 128(3):606-15.
26. Capon F, Novelli G, Semprini S, Clementi M, Nudo M, Vultaggio Pet al. Searching for psoriasis susceptibility genes in Italy: genome scan and evidence for a new locus on chromosome 1. *J Invest Dermatol* 1999;112(1):32-5.
27. Saiag P, Coulomb B, Lebreton C, Bell E, Dubertret L. Psoriatic fibroblasts induce hyperproliferation of normal keratinocytes in a skin equivalent model in vitro. *Science* 1985;230(4726):669-72.
28. Kursar M, Bonhagen K, Fensterle J, Köhler A, Hurwitz R, Kamradt T et al. Regulatory CD4+ CD25+ T cells restrict memory CD8 +T cell responses. *J Exp Med* 2002;196(12):1585-92.
29. Ribeiro RM, Mohri H, Ho DD, Perelson AS. In vivo dynamics of T cell activation, proliferation and death in HIV-1 infection: why are CD4+ but not CD8+ T cells depleted? *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(24):15572-7.

30. Nograles KE, Zaba LC, Shemer A, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Kikuchi T et al. IL-22-producing "T 22" T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH 17 T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(6):1244-52.
31. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir EH, Hauksson VB, Upmanyu R et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5 fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br J Dermatol* 2003;148(2):233-5.
32. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGrawHill Inc;2008. p.169-93.
33. Kormeili T, Lowe J, Yamanuchi PS. Psoriasis immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies. *Br J Dermatol* 2004;15:3-15.
34. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York: Mc Graw Hill; 2003. p.407-427.
35. Gülekon A, Adışen E. Psoriasis ve komorbiditeler. *Türkderm* 2008;42:23-5.
36. Tekin NS, Koca R, Altınyazar HC ve ark. Zonguldak Bölgesindeki psoriasis hastalarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2005;15:141-6.
37. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25: 107-110.
38. Stewart AF, Battaglini-Sabetta J, Millstone L. Hypocalcemia-induced pustular psoriasis of von Zumbusch. New experience with an old syndrome. *Ann Intern Med* 1984;100(5):677-80.
39. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MBM, Psikin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005;152:1098-107.
40. Sabat R, Philipp S, Höflich C ve ark. Immunopathogenesis of psoriasis. *Experimental Dermatol* 2007;16:779-98.
41. Christophers E. Explaining the phenotype heterogeneity in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;158:437-41.
42. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:67-80.
43. Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defence systems in psoriasis. *Clinics in Dermatol* 2007;25:616-24.
44. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 370(9583):263-271,2007.

45. Liu YC. IPC: professional type I interferon producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Ann Rev Immunol* 2005;23:275-306.
46. Zaba LC, Fuentes_Duculan J, Eungdamrong NJ et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol* 2008;17.
47. Bos JD, Hagensaars C, Das PK, Krieg SR, Voorn WJ, Kapsenberg ML. Predominance of “memory” T-cells(CD4+,CDw29+) over “naive” T-cells(CD4+CD45R+), in both normal and diseased human skin. *Arch Dermatol Res* 1989;281(1):24-30.
48. Guttman Yassky E, Krueger JG. Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. *Br J Dermatol* 2007;157:1103-15.
49. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clinics in Dermatol* 2007;25:568-73.
50. Van de Kerkhof PCM. The evolution of psoriatic lesion. *Br J Dermatol* 2007;157:4-15.
51. Ergun T. Psoriasisin etyopatogenezi. *Türkderm* 2008;42 (özel sayı 2):18-22.
52. Das PK, de Boer OJ, Visser A, Verhagen CE, Bos JD, Pals ST. Differential expression of ICAM -1, selectin and VCAM-1 by endothelial cells in psoriasis and contact dermatitis. *Acta Derm Venerol Suppl* 1994;186:21-2.
53. 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;174(1):164-73
54. Li YY, Zollner TM, Schön MP. Targeting leukocyte recruitment in the treatment of psoriasis. *Clin Dermatol* 2008;26(5):527-38 .
55. Gladman DD, Cheung C, Ng CM, Wade JA. HLA-C locus alleles in patients with psoriatic arthritis. *Hum Immunol* 1999;60(3):259-261.
56. Raychaudhuri SP, Sanyal W, Weltman H, Kundu-Raychaudhuri S. K252a, a high-affinity nerve growth factor receptor blocker, improves psoriasis: an in vivo study using the severe combined immunodeficient mouse-human skin model. *J Invest Dermatol* 2004;122(3):812-9.
57. Krane JF, Gottlieb AB, Carter DM, Krueger JG. The insulin-like growth factor I receptor is overexpressed in psoriatic epidermis, but is differentially regulated from the epidermal growth factor receptor. *J Exp Med* 1992;175(4):1081-90.
58. Meyer-Hoffert U, Wingertszahn J, Wiedow O. Human leukocyte elastase induces keratinocyte proliferation by epidermal growth factor receptor activation. *J Invest Dermatol* 2004;123(2):338-345.

59. Iwakiri K, Ghazizadeh M, Jin E, Fujiwara M, Takemura T, Takezaki S et al. Human airway trypsin-like protease induces PAR-2-mediated IL-8 release in psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 2004;122(4):937-944.
60. Pfundt R, van Ruissen F, van Vlijmen-Willems IM, Alkemade HA, Zeeuwen PL, Jap PH et al. Constitutive and inducible expression of SKALP/elafin provides anti-elastase defense in human epithelia. *J Clin Invest* 1996; 98(6):1389-99.
61. Bylaite M, Moussali H, Marciukaitiene I, Ruzicka T, Walz M. Expression of cathepsin L and its inhibitor hurpin in inflammatory and neoplastic skin diseases. *Exp Dermatol* 2006;15(2):110-8.
62. Fyrand O. Studies on fibronectin in the skin. II. Indirect immunofluorescence studies in psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res* 1979;266(1):33-41.
63. Piepkorn M, Pittelkow MR, Cook PW. Autocrine regulation of keratinocytes: the emerging role of heparin-binding, epidermal growth factor-related growth factors. *J Invest Dermatol* 1998;111(5):715-21.
64. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004;113(12):1664-75.
65. Mrowietz U. Pustular eruptions of palms and soles. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGrawHill Inc;2008. p.215-8.
66. Abbas O, Itani S, Ghosn S, Kibbi AG, Fidawi G, Farooq M, Shiomomura Y, Kurban M. Acrodermatitis continua of Hallopeau is a clinical phenotype of DITRA: evidence that it is a variant of pustular psoriasis. *Dermatol* 2013;226:28-31.
67. Raj D, Brash DE, Grossman D. Keratinocyte apoptosis in epidermal development and disease. *J Invest Dermatol* 2006;126(2):243-57.
68. Barber LD, Percival L, Valiante NM, Chen L, Lee C, Gumperz JE et al. The inter-locus recombinant HLAB*4601 has high selectivity in peptide binding and functions characteristic of HLA-C. *J Exp Med* 1996;184(2):735-40.
69. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004;135(1):1-8.
70. Alper S, Akyol M, Atakan N, Başkan EB, Gürer MA, Koç E ve ark. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2012;46:1-36.
71. Stuart P, Nair RP, Abecasis GR, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NV et al. Analysis of RUNX1 binding site and RAPTOR polymorphisms in psoriasis: no evidence for association despite adequate power and evidence for linkage. *J Med Genet* 2006;43(1):12-7.
72. Segre JA. Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders. *J Clin Invest* 2006;116(5):1150-8.

73. Altshuler D, Brooks LD, Chakravarti A, Collins FS, Daly MJ, Donnelly P. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005;437(7063):1299-320.
74. Li Y, Willer C, Sanna S, Abecasis G. Genotype imputation. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2009;10:387-406.
75. Ellinghaus E, Ellinghaus D, Stuart PE, Nair RP, Debrus S, Raelson JV et al. Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2. *Nat Genet* 2010;42(11):991-5.
76. Sun LD, Cheng H, Wang ZX, Zhang AP, Wang PG, Xu JH et al. Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population. *Nat Genet* 2010;42(11):1005-9.
77. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007;80(2):273-90.
78. Ragaz A, Ackerman AB. Evolution, maturation and regression of lesions of psoriasis. New observations and correlation of clinical and histologic findings. *Am J Dermatopathol* 1979;1(3):199-214.
79. McDonald CJ, Calabresi P. Complication of psoriasis. *Jama* 1973;224(5):629.
80. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekborn A, Ståhle-Bäckdahl M. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004; 19(3):225–30.
81. Gupta MA, Gupta AK, Wateel GN. Cigarette smoking in men may be a risk factor for increased severity of psoriasis of the extremities. *Br J Dermatol* 1996;135(5):859–860.
82. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, Krueger GG. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141(12):1527–34.
83. Naldi L, Parazzini F, Brevi A, Peserico A, Veller Fornasa C, Grosso G et al. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127(3):212–7.
84. Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study. *Arch Dermatol* 1999;135(12):1479–84.
85. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *Jama* 2006; 296(14):1735–1741.
86. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol* 2007;156(2):271–6.

87. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
88. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
89. Gupta MA, Gupta AK. Psoriasis and sex: a study of moderately to severely affected patients. *Int J Dermatol* 1997; 36(4):259–262.
90. Green MS, Prystowsky JH, Cohen SR, Cohen JI, Lebwohl MG. Infectious complications of erythrodermic psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34(5 Pt 2):911–914.
91. Condon C, Lyons JF. Extensive unstable psoriasis-morbidity and medical management. *Ir J Med Sci* 1994; 163(8):381–383.
92. Christophers E, Henseler T. Contrasting disease patterns in psoriasis and atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1987; 279:48–51.
93. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006; 126(10):2194–2201.
94. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1974;53(5):343–364.
95. Yates VM, Watkinson G, Kelman A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 1982;106(3):323–330.
96. Hughes S, Williams SE, Turnberg LA. Crohn's disease and psoriasis. *N Engl J Med* 1983;308(2):101.
97. Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, Clayton D, Compston DA. Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey. *Brain* 2000; 123(Pt 6):1102–1111.
98. Alemany-Rodriguez MJ, Aladro Y, Amela-Peris R, Pérez-Viéitez MC, Reyes-Yañez MP, Déniz-Naranjo MC et al. Autoimmune diseases and multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2005;40(10):594–7.
99. Gudjónsson JE, Kárason A, Antonsdóttir AA, Rúnarsdóttir EH, Gulcher JR, Stefánsson K et al. HLA-Cw6-positive and HLACw6-negative patients with Psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol* 2002;118(2):362-5.
100. Lebwohl M. A clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 7: 59 69.
101. Camp RDR. Psoriasis. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. *Textbook of Dermatology*. Oxford: Blackwell Science;1998. p.1589-649.

102. Nickoloff BJ, Mitra RS, Green J, Zheng XG, Shimizu Y, Thompson C et al. Accessory cell function of keratinocytes for superantigens. Dependence on lymphocyte function associated antigen-1/intercellular adhesion molecule-1 interaction. *J Immunol* 1993;150(6):2148-59.
103. Van De Kerkhof PC, Vissers WH. The Topical Treatment Of Psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003;16(2):69–83.
104. Bennett SR, Carbone FR, Karamalis F, Flavell RA, Miller JF, Heath WR. Help for cytotoxic-T-cell responses is mediated by CD40 signalling. *Nature* 1998;393(6684):478-80.
105. den Haan JM, Bevan MJ. Antigen presentation to CD8+ T cells:cross-priming in infectious diseases. *Curr Opin Immunol* 2001;13(4):437-41.
106. Serbina NV, Lazarevic V, Flynn JL. CD4(+) T cells are required for the development of cytotoxic CD8(+) T cells during Mycobacterium tuberculosis infection. *J Immunol* 2001;167(12):6991-7000.
107. Kutlubay Z, Karakuş Ö, Engin B, Serdaroğlu S. Psoriasis: klinik tiplere göre tedavi yaklaşımı. *Dermatoz* 2012; 3(1): 33-8.
108. Gürer MA. [Psoriasis]. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S, editör. *Dermatolojide Tedavi*. 1.baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri;2010. p.703-10.
109. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y et al.A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007;356(6):580-592.
110. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chaiman F et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med* 2004;199(1):125-30.
111. Ploski R, Luszczek W, Kuśnierczyk P, Nockowski P, Cislo M, Krajewski P et al. A role for KIR gene variants other than KIR2DS1 in conferring susceptibility to psoriasis. *Hum Immunol* 2006; 67(7):521-6.
112. Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol Rev* 2010;233(1):162-80.
113. Reveille JD, Sims AM, Danoy P, Evans DM, Leo P, Pointon JJ et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42(2):123-7.
114. Ghoreschi K, Thomas P, Breit S, Dugas M, Mailhammer R, van Eden W et al.Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. *Nat Med* 2003;9(1):40-6.
115. Gollnick HP. Oral retinoids-efficacy and toxicity in psoriasis. *Br J Dermatol* 1996;135 (Suppl.49):6-17.

116. Nijsten TE, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous SCC risk in patients with psoriasis treated with PUVA . *J Am Acad Dermatol* 2003;49:644-50.
117. Naldi L, Griffiths CE. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2005;152:597-615.
118. Strober BE, Siu K, Menon K. Conventional systemic agents for psoriasis. A systematic review. *J Rheumatol* 2006;33:1442-6.
119. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T et al. Current systemic therapies for psoriasis: Where are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003;49:66-77.
120. Saporito FC, Menter AM. Methotrexate and psoriasis in the era of biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:301-9.
121. Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:478-85.
122. Bigby M. A randomized controlled trial of methotrexate and cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 2004;140:347-9.
123. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatol* 2004;43:267-71.
124. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:649-61.
125. Ho VC. The use of cyclosporine in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol* 2004; 150 Suppl 67:1-10.
126. Griffiths CE, Katsambas A, Dijkmans BA, Finlay AY, Ho VC, Johnston A et al. Update on the use of cyclosporine in immune-mediated dermatoses. *Br J Dermatol* 2006;155 :1-16.
127. Goffe B, Cather JC. Etanercept: an overview. *J Am Acad Dermatol* 2003;49: 105-11.
128. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis:Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:826-50.
129. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler D et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005; 153: 486- 97.
130. Koo J, Khera P. Update on the mechanisms and efficacy of biological therapies for psoriasis. *J Dermatol Sci* 2005;38:75-87.
131. Famenini S, Wu JJ. The efficacy of ustekinumab in psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2013;12(3):317-20.

132. Stuart JA. Ocular psoriasis. *Am J Ophthalmol* 1963;55:615±17.
133. Catsarou-Catsari A, Katsambas A, Theodoropoulos P, Stratigos J. Ophthalmological manifestations in patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1984;64:557-9.
134. Kaldeck R. Ocular psoriasis; clinical review of eleven cases and some comments on treatment. *Arch Dermatol Syphilol* 1953;68:44-9.
135. Rehal B, Modjtahedi BS, Morse LS, Schwab IR, Maibach HI. Ocular psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:1202-12.
136. Varma S, Woboso AF, Lane C, Holt PJ. The peripheral corneal melting syndrome and psoriasis: coincidence or association? *British Journal of Dermatol* 1999;141:344-6.
137. Jackson WB. Blepharitis: current strategies for diagnosis and management. *Can J Ophthalmol* 2008;43:170-9.
138. Kanski JJ, Bowling B. Dry Eye Disorders. *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*. 7th ed. Kidlington: Elsevier Saunders; 2011. p.122-8.
139. Kanski JJ, Bowling B. Uveitis. *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*. 7th ed. Kidlington: Elsevier Saunders; 2011. p.402-73.
140. Vrabec F. Histologic description of a case of psoriasis with conjunctival, corneal and cutaneous localization. *Ophthalmol* 1952;124:105-8.
141. Arffa RC. Diseases of the skin. In: Grayson's Diseases of the Cornea. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 1991. p.539-542.
142. Lomuto M, Ranieri G, Coviello C. Results of ocular examination in psoriasis. In: Farber EM, Cox AJ, eds. Proceedings of the third international symposium. New York: Grune and Stratton; 198. p.341-3.
143. Wagner G, Luckasen JR and Goltz RW. Mucous membrane involvement in generalized pustular psoriasis: Report of three cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 1976; 112:1010-1014.
144. Lambert JR, Wright V. Eye inflammation in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1976;35(4):354-6.
145. Sherman MS. Psoriatic arthritis; observations on the clinical, roentgenographic and pathological changes. *J Bone Joint Surg Am* 1952;34 A(4):831-52.
146. Reed WB, Becker SW. Psoriasis and arthritis. *Arch Dermatol* 1960;81:577-85.
147. Erbagci I, Erbagci Z, Gungor K, Bekir N. Ocular anterior segment pathologies and tear film changes in patients with psoriasis vulgaris. *Acta Med Okayama* 2003;57:299-303.
148. Zengin N, Tol H, Balevi S, Gündüz K, Okudan S and Endogru H. Tear film and meibomian gland functions in psoriasis. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:358-360.

149. Cram DL. Corneal melting in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1981;5:617.
150. Guin JD. Eyelid dermatitis: experience in 203 cases. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:755-65.
151. Amin KA, Belsito DV. The etiology of eyelid dermatitis: a 10-year retrospective analysis. *Contact Dermatitis* 2006;55:280-5.
152. Ayala F, Fabbrocini G, Bacchilega R, Berardesca E, Caraffini S, Corazza M et al. Eyelid dermatitis: an evaluation of 447 patients. *Am J Contact Dermatitis* 2003;14:69-74.
153. Fernandes M, Vemuganti GK, Rao GN. Bilateral periocular psoriasis: an initial manifestation of acute generalized pustular psoriasis with coexistent Sjogren's syndrome. *Clin Exp Ophthalmol* 2007;35:763-6.
154. Huynh N, Cervantes-Castaneda RA, Bhat P, Gallagher MJ, Foster CS. Biologic response modifier therapy for psoriatic ocular inflammatory disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2008;16:89-93.
155. Rossler F. Psoriasis der Kunjunctiva. *Wien Klin Wochenschr* 1947;59:819.
156. Karabulut AA, Yalvac IS, Vahaboglu H, Nurozler AB, Duman S. Conjunctival impression cytology and tear-film changes in patients with psoriasis. *Cornea* 1999;18:544-8.
157. Gudmundsen KJ, O'Donnell BF, Powell FC. Schirmer testing for dry eyes in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:211-4.
158. Rahman A, Yahya K, Ahmed T, Sharif-Ul-Hasan K. Diagnostic value of tear films tests in type 2 diabetes. *J Pak Med Assoc* 2007;57:577-81.
159. Jager K, Garreis F, Posa A, Dunse M, Paulsen FP. Functional relationship between cationic amino acid transporters and beta-defensins: implications for dry skin diseases and the dry eye. *Ann Anat* 2010;192:65-9.
160. Evereklioglu C, Inaloz HS, Kirtak N. Psoriasis with pigment dispersion syndrome: report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:488-9.