

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

PSORİAZİSLİ HASTALARDA OTONOMİK
FONKSİYONLARIN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Beyzan Durul HALIGÜR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Demet ÇİÇEK

ELAZIĞ

2010

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

.....**Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

..... _____

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesi ve hazırlanmasında emeği geçen değerli hocam Doç. Dr. Demet iek'e, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. BaŐak Kandı, Doç. Dr. İbrahim Kőkam'a, nörölojik çalışmalarda ve tezimin her aŐamasında desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Nöröloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Serpil Bulut ve Doç. Dr. M. Sait Berilgen'e, otonom fonksiyon testlerin yapılmasında büyük emeği geçen değerli hemŐiremiz Fatma amur'a, tüm asistan arkadaşlarıma ve bölümde görevli tüm personele teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimimde desteklerini esirgemeyen, yetişmem için büyük emek sarfeden baŐta annem olmak üzere sevgili aileme içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Psoriasis sık görülen, alevlenmeler ve iyileşme dönemleriyle seyreden, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, çoğu olguda hayatı tehdit etmeyen, derinin kronik ve benign seyirli bir hastalığıdır. Psoriatik plaklarda gözlenen terleme kaybından retansiyon hiperkeratozu suçlanmaktadır. Bununla birlikte deride kserozis ile seyreden diğer bazı dermatozlarda olduğu gibi psoriasisde de terleme kaybından otonom sinir sistemi disfonksiyonu sorumlu olabilir. Çalışmamızda plak tipi psoriasisli hastalarda otonom sinir sistemi fonksiyonlarını elektrofizyolojik testlerle değerlendirerek temelde yatan bir otonom sinir sistemi disfonksiyonu olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya Ocak 2009 - Ocak 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran plak tipi psoriasisli erişkin 50 hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hasta ve kontrol gruplarının otonom sinir sistemi fonksiyonları RRIV ve SSR yöntemleri kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler için SPSS 12.0 paket programı kullanıldı.

Hasta ve kontrol grubunun normal ve derin solunum sırasındaki RRIV değerleri incelendiğinde, her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($P>0.05$). SSR yöntemi kullanılarak hasta ve kontrol grubunun üst ve alt ekstremitelerdeki latans ve amplitüd değerleri incelendiğinde, hasta grubunun üst ve alt ekstremitelerdeki SSR latans ve amplitüd değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre uzamış olduğu görüldü. Üst ekstremitelerdeki SSR latansındaki uzama istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($P<0.05$), el amplitüd, ayak latans ve ayak amplitüd değerlerindeki uzama istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$).

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz veriler psoriasis hastalarında derinin kan damarları ile ter bezlerinin innervasyonu sağlayan miyelinsiz sempatik sinir liflerinin etkilendiğini göstermektedir. Sempatik aktivitedeki disfonksiyonun hastalıkta gözlenen terleme kaybına katkısı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, R-R İntervali, Sempatik Deri Cevabı.

ABSTRACT

AUTONOMIC DYSFUNCTION IN PSORIASIS PATIENTS

Psoriasis is frequently seen, going on flare and remission period, with unknown etiology, generally unthreaten patients life, chronic and benign disease of skin. Absence of sweating in plaque psoriasis is related with retention hyperkeratosis. Therefore, absence of sweating in psoriasis can be caused by autonomic dysfunction like other some dermatosis which have dryness at the skin. In this study we aimed to evaluate the functioning of the autonomic nervous system using electrophysiologically test in with plaque psoriasis, and examine whether there is an underlying autonomic nervous system dysfunction.

Fifty adult patients with plaque psoriasis and 20 healthy controls who apply to Firat University Dermatology Clinic between January 2009 and January 2010 were included to this study. Autonomic nervous system function is evaluated by using R-R Interval Variation (RRIV) and Sympathic Skin Response (SSR) test in patients with psoriasis and healthy controls. SPSS 12.0 software was used for statistical analyse.

There was no significant difference between the groups for the normal and deep breath of RRIV ($p>0.05$). SSR test is used for measuring levels latency and amplitude of the upper and the lower extremities in the patients and control groups. Our study revealed that SSR latency and amplitude of the upper and lower extremities in the patient group was prolonged relative to the control group. Prolonged SSR latency of the upper extremity in the patient group was statistically significant ($P<0.05$), while the prolongation in amplitude of upper and lower extremite and latency of lower extremite were not ($P>0.05$).

As a result evaluation of autonomic nervous system our finding show that unmyelinated C fibres which innerved blood vessels of the skin and sweat glands are affected. We consider that the dysfunction of sympathetic activity can contribute the absence of sweating in the disease.

Key Words: Psoriasis, R-R Interval Variation, Sympathic Skin Response.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK	i
ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1.GİRİŞ	1
1.1. Psoriasis	1
1.1.1. Tanım	1
1.1.2. Tarihçe	2
1.1.3. Epidemiyoloji	2
1.1.4. Etyoloji	2
1.1.4.1. Genetik Yatkınlık	3
1.1.4.1.1. Tip I (Erken Başlangıçlı Tip)	3
1.1.4.1.2. Tip II (Geç Başlangıçlı Tip)	3
1.1.4.2. Hastalığı Tetikleyen Faktörler	4
1.1.4.2.1. Fiziksel Travma	4
1.1.4.2.2. Enfeksiyonlar	4
1.1.4.2.3. Stres	4
1.1.4.2.3. İlaçlar	4
1.1.4.2.4. Güneş Işığı	5
1.1.4.2.5. Sigara	5
1.1.5. Klinik	5
1.1.5.1. Psoriasis Vulgaris (Kronik plak psoriasis)	6
1.1.5.2. Guttat Psoriasis	6
1.1.5.3. Püstüler Psoriasis:	6

1.1.5.3.1. Generalize Püstüler Psoriazis (Von Zumbusch)	6
1.1.5.3.2. İmpetigo Herpetiformis	7
1.1.5.3.3. Annüler Püstüler Psoriazis	7
1.1.5.3.4. Lokalize Püstüler Psoriazis	7
1.1.5.3.4.1. Palmoplantar Püstüler Psoriazis	7
1.1.5.3.4.2. Akrodermatitis Kontinua (Acrodermatitis Continua of Hallopeau)	7
1.1.5.4. Eritrodermik Psoriazis	8
1.1.5.5. Foliküler Psoriazis	8
1.1.5.6. Seboreik Psoriazis (Saçlı deri psoriazisi)	8
1.1.5.7. İnvers Psoriazis	8
1.1.5.8. Psoriaziste Tırnak Tutulumu	9
1.1.5.9. Psoriatik Artrit	9
1.1.5.10. Genital ve Perianal bölge tutulumu	10
1.1.5.11. Napkin Psoriazis	10
1.1.5.12. Psoriaziste Mukoza Tutulumu	10
1.1.6. Psoriazise Eşlik Eden Sistemik Bozukluklar	11
1.1.6.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	11
1.1.6.2. Reiter Sendromu	11
1.1.6.3. Otoimmün Büllöz Hastalıklar	11
1.1.7. Laboratuvar Bulguları	11
1.1.8. Histopatoloji	12
1.1.9. Psoriazisin İmmünopatogenezi	13
1.1.10. Tedavi	16
1.1.10.1. Psoriazisin Topikal Tedavisi	16
1.1.10.2. Kortikosteroidler	17
1.1.10.3. Kalsipotriol	17
1.1.10.4. Kömür katranı	18
1.1.10.5. Antralin	18
1.1.10.6. Tazaroten	19
1.1.10.7. Keratolitikler	19
1.1.10.8. Nemlendiriciler	19

1.1.0.9. Topikal Antimetabolitler	19
1.1.10.10. Topikal Makrolid İmmünespresörler	19
1.1.10.11. Fototerapi	20
1.1.10.12. Psoriazisin Sistemik Tedavisi	20
1.1.10.13. Retinoidler	20
1.1.10.14. Metotreksat	20
1.1.10.15. Siklosporin	21
1.1.10.16. Mikofenolat Mofetil	21
1.1.10.17. Biyolojik Tedavi Ajanları	21
2. GEREÇ VE YÖNTEM	23
2.1. Çalışma Planı	23
2.2. Otonom Fonksiyonların Değerlendirilmesi	24
2.3. İstatiksel Analiz	25
3. BULGULAR	26
4. TARTIŞMA	33
5. KAYNAKLAR	38
6. ÖZGEÇMİŞ	49

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. PASI Skoru Hesaplanması	24
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	26
Tablo 3. Hasta grubunun klinik özellikleri	27
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun ortalama RRIV ve SSR latans ve amplitüd değerleri	32

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Psoriazis hastalarında tırnak tutulumu ile PASI arasındaki ilişki	28
Şekil 2. Psoriazis hastalarında vücut tutulum yüzdesi ile PASI arasındaki ilişki	28
Şekil 3. Psoriazis hastalarında tırnak tutulumu ile vücut tutulum yüzdesi arasındaki ilişki	29
Şekil 4. Psoriazis hastalarında PASI skoru ile DLQI indeksi arasındaki ilişki	30
Şekil 5. Psoriazis hastalarında tırnak tutulumu ile DLQI arasındaki ilişki	30
Şekil 6. Psoriazis hastalarında hastalık süresi ile DLQI arasındaki ilişki	31
Şekil 7. Psoriazis ve kontrol grubunda el latans değerleri	32

KISALTMALAR LİSTESİ

TGF	: Transforming Growth Faktör
IL	: İnterlökin
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
IFN	: İnterferon
CD	: Cluster of Differentiation
MHC	: Majör Histocompatibility Complex
HLA	: Human Leucocyte Antigen
Th	: Yardımcı T Hücre
Tc	: Sitotoksik T Hücre
DC	: Dendritic Cell
G-CSF	: Granülocite-Colony Stimulating Factor
NK	: Naturel Killer
APC	: Antigen Presenting Cell
CLA	: Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen
TCR	: T-cell receptor
EGF	: Epidermal Growth Factor
IGF	: Insulin Like Growth Factor
PASI	: Psoriasis Area and Severity Index
DLQI	: Dermatology Life Quality Index
RRIV	: R-R Interval Variation
SSR	: Sympathetic Skin Response
ANS	: Autonomic Nervous System
AD	: Atopic Dermatitis
EMG	: Electromyografi
ms	: Milisaniye
mV	: Milivolt

1. GİRİŞ

Psoriasis sık görülen, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, alevlenme ve remisyonlarla seyreden, çoğu olguda hayatı tehdit etmeyen, derinin kronik ve benign seyirli bir hastalığıdır. Hastalığın şiddeti kişiden kişiye çok değişir. Bazen aynı hastada zaman içinde farklı klinik formlarda ortaya çıkar. Psoriasis her yaşta görülebilmekle birlikte en sık gençlerde ve orta yaşlılarda görülür. Ortalama görülme yaşı 10-35'tir. Dermatoloji kliniğine başvuran hastaların %6-8'ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır. Tüm popülasyonda ise %1-3 oranında psoriyazise rastlanmaktadır (1-4).

Psoriasis, günümüzde nedeni bilinmeyen hastalıklar arasında yerini korumaktadır. Hastalığın etyopatogenezinde genetik faktörler, travma, enfeksiyonlar, ilaçlar ve sigara gibi çeşitli faktörler suçlanmaktadır (1, 2, 5).

Atopik dermatit (AD) gibi kronik inflamasyon ve deri kuruluğu ile seyreden hastalıklarda otonom sinir sisteminin etkilendiğine dair yayınlar bulunmaktadır (6, 7). Bu yayınlarda otonom ve duyuşal sinir sistemi tarafından üretilen nörokininlerin özellikle langerhans hücreleri gibi antijen sunan hücrelerle karşılıklı etkileşime girdiği bildirilmiştir. Bu etkileşim sonucunda nörokininlerin inflamasyonda önemli rol oynadıkları aynı zamanda inflamasyona neden olan sitokinlerin de inflamasyon bölgesindeki sinir aktivitesini etkilediği vurgulanmıştır (6, 8, 9).

Psoriasis plaklarında retansiyon hiperkeratozundan kaynaklanan terleme kaybı olduğu bilinmektedir (10). Ancak hastalıkta gözlenen hipohidrozun otonomik disfonksiyondan kaynaklanması da muhtemeldir (11). Biz bu çalışmada psoriyazisli hastalarda otonom sinir sistemi fonksiyonlarını elektrofizyolojik olarak R-R interval değişimleri (R-R interval variation=RRIV) ve sempatik deri cevabı (sympathic skin response=SSR) yöntemleri ile değerlendirerek temelde yatan bir otonom sinir sistemi (Autonomic Nervous System=ANS) disfonksiyonu olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

1.1. Psoriasis

1.1.1. Tanım

Psoriasis keskin sınırlı, eritemli, skuamlı plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Skuamların parlak sedefi renginden dolayı halk arasında "sedef hastalığı" olarak bilinmektedir (12, 13).

1.1.2. Tarihçe

Psoriasis bilinen en eski deri hastalıklarındandır. Hastalığa ilişkin ilk bilgiler Hippocrates'e (M.Ö. 416-377) ait olup, lepra ve psora terimlerini aynı anlamda kullanmıştır. Daha sonra Celsus (M.Ö. 25-M.S. 45) psoriazisin kliniğini ve Austpitz fenomenini tanımlamıştır. Robert Willan (1757-1812) lepra ve psora terimlerinin ayrı antiteler olduğunu vurgulamıştır. Psoriasis terimini ilk kez 1841 yılında Viyanalı bir dermatolog olan Ferdinand von Hebra (1816-1880) kullanmıştır. Psoriasis, adını Yunanca'da kaşıntılı, kepekli hastalıklar anlamına gelen "psora" sözcüğünden almaktadır (12-14).

1.1.3. Epidemiyoloji

Tüm dünyada görülen yaygın bir dermatoz olmasına rağmen, psoriazisin epidemiyolojisi ile ilgili veriler az sayıdadır. Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların %6-8'ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır. Tüm populasyonda %1-3 oranında psoriazise rastlanmaktadır. Genellikle soğuk kuzey ülkelerinde, tropikal bölgelere göre daha sık görülmektedir (1, 12-15). Psoriasis zenciler, kızıl derililer ve sarı ırkta daha az görülmekle birlikte; hastalığın prevalansının Almanya'da %6.5, İrlanda'da %5.5, İsveç'te %2.3, Norveç'te %4.8, Amerika'da %4.6, Japonya'da %0.29-1.8 olduğu bildirilmiştir. Türkiye'de ise %1.3 oranında görülmektedir (1, 3, 14, 16).

Psoriasis her yaşta görülebilmekle birlikte, en sık gençlerde ve orta yaşlılarda görülür. Ortalama görülme yaşı 10-35'tir. Hastalık kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler ancak kadınlarda erkeklerden daha erken yaşlarda başlar. Kız çocuklarında 5-9, erkek çocuklarında 15-19 yaşlarında ortaya çıkabilmekle birlikte 57-60 yaşları arasında geç başlangıçlı psoriyazis şeklinde de görülebilmektedir (2, 3, 14, 17).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada psoriasis prevalansı %1.3 olarak belirtilmiştir. Kadınlarda erkeklere oranla hastalığın 1.5 kat daha sık gözleendiği, daha erken başlangıçlı olduğu ve kadınlarda aile öyküsünün %25, erkeklerde ise %37 olduğu bildirilmiştir (16).

1.1.4. Etyoloji

Psoriasis etyolojisi üzerinde çok çalışılmış olmasına rağmen, günümüzde nedeni bilinmeyen hastalıklar arasında yerini korumaktadır. Etyopatogeneizde çeşitli faktörler suçlanmaktadır (1).

1.1.4.1. Genetik Yatkınlık

Hastalığın gelişiminde genetik faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Monozigot ikizlerde hastalığın görülme sıklığının belirgin bir şekilde artmış olması dikkat çekicidir. Anne ve babadan birinde psoriasis varsa çocukların hasta olma riski %10-20 olarak bildirilmiştir. HLA-Cw6 alleli taşıyan kişilerde psoriasis gelişme riski 10-20 kat artmaktadır. Son yapılan çalışmalarda Class I HLA-B13, HLA-B17, HLA-B39, HLA-B57, HLA-Cw7 ve Class II antijenlerinden HLA-DR4 ve HLA-DR7'nin psoriasisli popülasyonlarda daha fazla görüldüğü vurgulanmıştır (5, 13, 18-20). Psoriasisli hastalarda belirli HLA tipleri ile başlangıç yaşı ve klinik özellikler arasında ilişki olduğu da ileri sürülmüştür. Bu çalışmalar sonucunda psoriasisin klinik bulguları benzer olan fakat başlangıç yaşları, patogenetik mekanizmaları ve genetik özellikleri farklı iki alt tip tanımlanmıştır (17, 21).

1.1.4.1.1. Tip I (Erken Başlangıçlı Tip)

Kırk yaşından önce başlayan ve ailesel geçişin belirgin olduğu tiptir. HLA markırlarıyla ilişkili olup, özellikle HLA - Cw6'ya genel popülasyondan daha sık rastlanmaktadır. Olgularda lezyonlar generalize olmaya eğilimlidir ve düzensiz klinik gidiş gözlenir (17, 21).

1.1.4.1.2. Tip II (Geç Başlangıçlı Tip)

Kırk yaşından sonra görülen, herediter geçişin nadir olduğu çoğunlukla sporadik olan tiptir. Klinik bulguları Tip I'e göre daha hafif olmakla birlikte eklem ve tırnak tutulumu daha sıktır ve HLA markırlarıyla ilişkisi zayıftır (17, 21).

Genetik harita çalışmalarında psoriazisten sorumlu bir takım genler tanımlanmıştır. Psors 1, 2, 3 ve 4 olarak belirlenen gen lokuslarının, kromozom 6p, "17q, 4q ve 1q üzerinde buldukları bildirilmiştir. Ayrıca, psoriasisin kromozom 2p, 8q ve 20p ile ilişkisinin olabileceği bildirilmiştir. Püstüler psoriaziste HLA-B17 ve HLA-B27, eritrodermik psoriaziste HLA-B13 ve HLA-B17, guttat psoriaziste HLA-Cw6 ve psoriyatik artritte HLA-B27 birlikteliğinin görülmesi etyolojide genetik faktörlerin önemini desteklemektedir (22-27). Erken başlangıçlı olgularda; HLA-A30, HLA-B50, HLA-Cw6 ve HLA-DR7, geç başlangıçlı olgularda ise HLA-Cw7 daha sık tespit edilmiştir. Kundakçı ve ark. (22) yapmış olduğu bir çalışmada Türk psoriasis olgularında HLA-A30, HLA-Cw3, HLA-Cw6, HLA-DR7, HLA-DR14, HLA-DQ8 ve HLA-DQ9 birlikteliğinin anlamlı derecede fazla olduğunu

saptanmışlardır. Aynı çalışmada HLA-A66, HLA-Cw2, HLA-Cw4 ve HLA-DR11 tiplerinin psoriazise karşı koruyucu etkisinin olduğu vurgulanmıştır (22).

1.1.4.2. Hastalığı Tetikleyen Faktörler

1.1.4.2.1. Fiziksel Travma

Lezyonsuz deriye fiziksel travma uygulandıktan 10-20 gün sonra o bölgede tipik psoriasis lezyonlarının oluşmasına koebner fenomeni (izomorfik yanıt) denir. Perilezyonel bölgelerde daha sık olup, lezyonların yeni iyileştiği bölgelerde nadir görülmektedir. Bu fenomen hastalığın aktif olduğunu gösterir ve psoriasis hastalarının %5-50'sinde gözlenir (1, 13, 20).

1.1.4.2.2. Enfeksiyonlar

Enfeksiyon odakları hastalığı tetikleyen önemli faktörlerdendir. Özellikle çocuklarda akut streptokoksik enfeksiyonlardan 1-2 hafta sonra guttat psoriasis görülebilmektedir. Human Immunodeficiency Virus Tip 1 (HIV-1)'de psoriasis etyolojisinde suçlanmaktadır. Bakteriyel endotoksinler süperantijen gibi davranarak T lenfosit, makrofaj, Langerhans hücresi ve keratinositleri aktive ederek psoriatik lezyonlara yol açabilmektedirler (4, 13). Viral ajanların rolüne işaret eden çalışmalar giderek önemini yitirmeye başlamıştır (1).

1.1.4.2.3. Stres

Hastalığın başlangıç ve alevlenme dönemlerinde ruhsal travmaların önemli bir rol oynadığı, psoriatik olguların genellikle içine kapanık, duygusal gereksinimlerini yansıtamayan, kendine güvensiz kişilik yapılarına sahip olduğu bilinmekte, bu nedenle psoriasis psikosomatik hastalıklar içinde değerlendirilmektedir (1, 12, 13).

1.1.4.2.3. İlaçlar

Beta adrenerjik blokerler, lityum, Anjiotensin-Converting Enzym (ACE) inhibitörleri, antimalaryaller, kalsiyum kanal blokerleri, tetrasiklin, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, terbinafin, lipid düşürücü ilaçlar (gemfibrozil), Granülocite-Colony Stimulating Factor (G-CSF), interlökin (IL) tedavileri, interferon (IFN)- α 1 ve IFN- β hastalığın başlamasına neden olabilir veya lezyonları alevlendirebilir (13, 28, 29).

1.1.4.2.4. Güneş Işığı

Lezyonların iyileşmesine katkısı olabildiği gibi güneş ışığına aşırı maruziyet de lezyonları provoke edebilmektedir. Uzun süreli düşük nem ise alevlenmelere neden olmaktadır (13).

1.1.4.2.5. Sigara

Sigara kullanımı hastalığı alevlendirebilir (13).

1.1.5. Klinik

Psoriasis, klinik özellikleri hastadan hastaya değişiklik gösteren derinin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Klinik bulgular aniden ortaya çıkabilir veya kalıcı olup kronik bir seyir izleyebilir. Diğer yandan mevcut lezyonlarda gerileme olurken yeni lezyon çıkışları da görülebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, başlangıç yaşıyla doku antijenleri arasındaki ilişkilere dayanılarak, psoriasisin klinik bulguları benzer, fakat başlangıç yaşları, patogenetik mekanizmaları ve genetik özellikleri farklı iki tipi olduğu bildirilmiştir (14, 17, 21).

Tip I: Kırk yaşından önce başlar, ailesel geçiş belirgindir. HLA antijenleri ile ilişkilidir. Lezyonlar generalize olmaya eğilimlidir ve düzensiz klinik gidiş gösterir.

Tip II: Kırk yaşından sonra başlayan, ailesel geçişin nadir görüldüğü, HLA antijenleri ile ilişkisi zayıf olan tiptir. Klinik bulguları tip I'e göre daha hafif olmakla birlikte eklem ve tırnak tutulumu daha sıktır (14, 17, 21).

Psoriasteste deri, saçlı deri, eklem ve tırnaklar tutulabilmektedir. Derideki lezyonlar özellikle diz, dirsek, ekstremitte ekstansörlerine ve lumbosakral bölgeye yerleşir. Psoriasis, lezyonların morfolojilerine ve yerleşim yerlerine göre farklı klinik tiplere ayrılabilir (30).

Lezyonların morfolojik özelliklerine göre sınıflama:

Psoriasis vulgaris

Guttat psoriasis

Püstüler psoriasis

Eritrodermik psoriasis

Foliküler psoriasis

Seboreik psoriasis

Lezyonların yerleşim yerlerine göre sınıflama:

Saçlı deri psoriazisi

Palmoplantar psoriazis

İnvers psoriazis

Tırnak psoriazisi

Psoriatik artrit

Genital ve perianal psoriazis

Napkin psoriazis

1.1.5.1. Psoriazis Vulgaris (Kronik Plak Psoriazis)

Tüm psoriazis hastalarının %80-90'ı psoriazis vulgaristir. Klasik psoriazis olarak kabul edilen bu form tüm yaş grupları içinde en yaygın bildirilen klinik tiptir. Klinikte diz, dirsek, lumbosakral bölge ve saçlı deride eritemli, keskin sınırlı, sedefi skuamli papül ve plaklar şeklinde görülmektedir. Lezyonlar guttat ve punktat tipte olabileceği gibi birkaç santimetre çapında veya daha büyük çapta plaklar şeklinde olabilir. Plakların üzerindeki kepekler küt bir cisimle kazınınca kuru-beyaz lameller halinde dökülürler. Buna 'mum lekesi belirtisi' denir. Kazıma işlemine devam edilirse 'Auspitz belirtisi' olarak bilinen küçük kırmızı noktacıklar halinde kanama odakları görülür (1, 13, 30).

1.1.5.2. Guttat Psoriazis

Çocuk ve genç erişkinlerde daha sık görülen psoriazisin hafif seyirli bir formudur. Akut başlangıçlı, çok sayıda, çapları 0.5-1.5 cm arasında değişen, eritemli, yağmur damlası benzeri, kırmızı-pembe renkli papüller izlenmektedir. Gövde ve ekstremitelerdeki proksimal kısımlarında yerleşim ön planda olmakla birlikte yüz, kulak ve saçlı deri tutulumu da görülebilir. Genellikle streptokoksik bir enfeksiyondan (özellikle farenjit) sonra lezyonlar tetiklenmektedir. Akut başlangıç ve yaygın tutulum olmasına rağmen lezyonlar ultraviyole tedavisine duyarlıdır. Tamamen düzeleceği gibi diğer psoriazis tiplerine de dönüşebilir (2, 17, 28, 30).

1.1.5.3. Püstüler Psoriazis:

1.1.5.3.1. Generalize Püstüler Psoriazis (Von Zumbusch)

Psoriazisin yaygın eritemli zeminde generalize püstüller, sistemik belirtiler, ateş ve periyodik ataklarla seyreden ağır bir formudur. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte bu konuda özellikle HLA-B27 suçlanmaktadır. İnfeksiyonlar,

gebelik, stres, diyabet, hipokalsemi, kontakt dermatit, iritan lokal tedaviler, arsenik, progesteron, iyodürler, lityum, penisilin, nistasin uygulanması, kortikosteroidlerin aniden kesilmesi ve güneşe aşırı maruziyet daha önce var olan psoriazisin püstüleri forma dönmesine veya püstüleri psoriazisin ortaya çıkmasına neden olabilir (1, 13, 28, 30).

Lezyonlar tüm vücuda yerleşebilmekle birlikte fleksural bölgelere daha fazla lokalize olmakta ve bu bölgelerde cerahat gölcükleri oluşturabilmektedir. Ağız mukozası ve dilde lezyonlar görülebilir ve coğrafik dil oluşumuna neden olabilir. Tırnak altlarında oluşan püstüller tırnakta ayrılmaya neden olur (1, 13, 28, 30).

Hastalarda ateş, hipokalsemi, eritrodermi ve kaşeksi ile giden ağır bir tablo görülebilir. Pnömoni, konjestif kalp yetmezliği ve hepatit bu hastalıkta görülebilecek komplikasyonlardandır (13).

1.1.5.3.2. İmpetigo Herpetiformis

Gebeliğin generalize püstüleri psoriazisi olarak da bilinen, sıklıkla fleksural bölgelerden başlayan, simetrik yerleşim göstermeye eğilimli nadir görülen bir hastalıktır. Takip eden gebeliklerde de rekürrensler olabilmektedir (31).

1.1.5.3.3. Annüler Püstüleri Psoriazis

Püstüleri psoriazisin annuler, sirsine şekil ile seyreden nadir bir formudur. Aktif olarak ilerleyen lezyonların kenar kısımlarında püstüller oluşur ve bu püstüller kuruyarak skuam bırakırlar (1, 32).

1.1.5.3.4. Lokalize Püstüleri Psoriazis

Generalize püstüleri psoriazisten farklı olarak bu tipte sistemik semptomlar görülmez. Klinik olarak iki farklı alt tipi vardır (32).

1.1.5.3.4.1. Palmoplantar Püstüleri Psoriazis

Barber tipi püstüleri psoriazis de denir. Erişkinlerde ve kadınlarda daha sık rastlanan hastalık 20-60 yaşları arasında görülür. Primer lezyon normal görümlü palmoplantar bölge derisi üzerinde birkaç saat içinde ortaya çıkan 2-4 mm çapındaki steril püstüllerdir (1, 13).

1.1.5.3.4.2. Akrodermatitis Kontinua (Acrodermatitis Continua of Hallopeau)

Parmak uçlarından başlayıp yavaş olarak proksimale doğru yayılan steril püstüllerle karakterize kronik seyirli bir hastalıktır. Tırnak yatağı ve matrikste yerleşen püstüller tırnak plağı kaybına veya onikodistrofiye neden olabilir (1, 32).

1.1.5.4. Eritrodermik Psoriazis

Psoriazis vulgarisli hastalarda tetikleyici faktörlerin araya girişi veya tedaviye bağlı komplikasyon olarak gelişebileceği gibi, direkt olarak da başlayabilir. Tüm vücudun %80'inden fazlasında yaygın eritem ve skuam bulunmaktadır. Tırnak tutulumu genellikle şiddetlidir. Generalize püstüler psoriaziste olduğu gibi klinik tabloya ateş ve genel sistemik belirtiler de eşlik eder (1, 13, 28).

1.1.5.5. Foliküler Psoriazis

Kıl folikülleri üzerinde yerleşen noktasal büyüklükteki lezyonlardır ve genellikle gövde yerleşimlidir. Küçük düz lezyonlar liken planus ile karışabilir (17).

1.1.5.6. Seboreik Psoriazis (Saçlı Deri Psoriazisi)

Baş, saçlı deri, kulaklar, retroaurikuler bölge, glabella, kaşlar, nazal oluklar, presternal ve interskapuler bölge gibi seboreik bölgelere yerleşim gösterir. Psoriazis saçlı deride diffüz eritem ve skuam şeklinde seboreik dermatit benzeri lezyonlar ve kalın, kabarık, kırmızı-kepekli plaklar şeklindedir. Plaklar saçlı deri hizasına kadar uzanabilir veya saçlı deri komşuluğundaki deriyi 1-2 cm aşabilir. Genellikle skuamlar saçların çıkışını engellemez ve saçlar skuamları delerek çıkarlar. Saçlı deri tutulumu psoriazis vakalarının üçte birinde görülür (30).

Psoriatik eritrodermili ve ciddi püstüler psoriazisli olgularda anagen alopesi gelişebileceği, psoriazis vulgarisli hastalarda ise hastalığın alevli dönemlerinden sonra telogen alopesi görülebileceği bildirilmektedir. Psoriazis hastalarında nadiren skatrisyel alopesi gelişebileceği de öne sürülmektedir (17).

1.1.5.7. İnvers Psoriazis

Aksilla, kasık, meme altı, intergluteal bölge gibi fleksural bölgeleri tutan keskin sınırlı, eritemli, simetrik yerleşimli lezyonlarla giden bir psoriazis formudur. Nemden ve sürtünmeden dolayı genellikle skuam görülmez ve bazen fissürler

gelişebilir. İnvers psoriazisin aşırı kilolu kişilerde daha yaygın ve önemli bir sorun oluşturduğu bilinmektedir (17, 28).

1.1.5.8. Psoriaziste Tırnak Tutulumu

Psoriazisli hastalarda tırnak tutulum sıklığı %10-55 arasında değişmektedir. El tırnakları ayak tırnaklarından daha sık tutulmaktadır. Tırnak psoriazisi genellikle birkaç tırnağı etkiler, fakat bazı hastalarda bütün tırnaklar tutulabilir. Tırnak tutulumunun psoriazisin şiddeti ile değil süresi ile ilişkisinin olduğu bilinmektedir. Psoriaziste görülen tırnak değişiklikleri; pitting, onikoliz, psoriatik paronişi, subungual hiperkeratoz, yağ damlası (oil drop), splinter hemoraji, kaba tırnak distrofisi ve tırnakta renk değişikliği şeklinde karşımıza çıkar. Pitting, tırnak plağı yüzeyindeki punktat depresyonlara verilen isimdir. Sayıları çok olduğunda tırnağın bu görünümünden dolayı yüksük tırnak da denir. Tırnak psoriazisinde en sık gözlenen ve ilk önce ortaya çıkan bulgudur. Pitting proksimal matriksin parakeratozuna sekonder oluşmaktadır. Onikoliz ise tırnak yatağına veya hiponişyuma yerleşmiş psoriazis lezyonlarından dolayı, tırnak plağının tırnak yatağından ayrılmasıyla oluşur. Subungual hiperkeratoz, tırnak plağının distal bölümünün altında parakeratotik hücrelerin birikimi ile ortaya çıkan bir görünümdür. Splinter hemoraji, tırnak yatağı kapillerlerinin psoriatik tutulumu sonucu gelişen, tırnak plağı üzerindeki longitudinal lineer kırmızı-kahve hemorajik çizgilerdir (33, 34).

1.1.5.9. Psoriatik Artrit

Psoriazis hastalarının %5-8'inde artrit geliştiği kabul edilmektedir. Her yaşta ortaya çıkabilir ancak erken başlangıçlı olgularda seyir daha hızlıdır. Psoriatik artritli hastaların %80'inde tırnak tutulumu gözlenmektedir. HLA-B27 doku grubuna sahip olan hastalarda psoriatik artrit sıklığı artmıştır. Artrit %75 olguda deri tutulumundan sonra görülür, %10 olguda önce, %15 olguda ise deri tutulumu ile birliktelik gösterir. En sık distal interfalangeal eklemler, diğer küçük eklemler ve sakroiliak eklem tutulur. HLA-B27 ile birlikteliği olan hastalık aynı zamanda seronegatif spondiloartropati grubunda yer alır. Psoriatik artrit 5 ayrı klinik tablo şeklinde görülür (35).

1. Asimetrik Oligoartiküler Tutulum

Bu grup psoriatik artritli hastaların %70'ini oluşturur. Diz, ayak bileği gibi büyük eklemlerle birlikte, birkaç interfalangial eklemi tutar.

2. Simetrik Poliartiküler Tip

En az 5 eklemin tutulması gerekir. Romatoid artrite benzer şekilde el ve ayakların küçük eklemleri, el ve ayak bilekleri, diz ve dirsek eklemleri simetrik olarak tutulmuştur.

3. Distal İnterfanjial Eklemlerin Tutulduğu Tip

Genellikle tırnak tutulumu eşlik eder.

4. Arthritis Mutilans Tipi

Nadir görülür, ancak psoriatik artrit en ağır formudur. Destruktif eroziv artrit sonucu klinik olarak deforme, dizilimi bozulmuş sublukse eklemlerle karakterizedir.

5. Sakroileit veya Spondilitle Seyreden Tip

Genellikle asimetrik olup, spondilit de eşlik edebilir (1, 35, 36, 37).

1.1.5.10. Genital ve Perianal Bölge Tutulumu

Erkeklerde özellikle glans peniste iyi sınırlı, hafif kepekli, kırmızı plaklarla karakterize psoriasis lezyonları görülebilir. Psoriasis nadiren kadınlarda vulvar bölgede yakınmalara neden olabildiği de bilinmektedir. Perianal bölgede kaşıntılı, keskin sınırlı, gluteal yarığa doğru yayılım gösteren ve sıklıkla orta hatta fissürle karakterize psoriatik lezyonlar görülebilmektedir (17).

1.1.5.11. Napkin Psoriasis

Bebeklerde 2-8 aylarda bez bölgesinde görülen bir psoriasis formudur. Lezyonlar çoğunlukla tedaviye iyi cevap verirler ancak bu hastalar yetişkin hayatta psoriasis gelişimi açısından riskli gruptur (28).

1.1.5.12. Psoriasteste Mukoza Tutulumu

Psoriasis hastalarında mukoza tutulumu çok nadir olup, bildirilenler de tartışmalıdır. Yaygın püstüller psoriasisli olgularda dudaklarda da yüzeysel püstüller görülebilir. Psoriasis lezyonları göz ve çevresine yerleştiği zaman blefarit, konjonktivit, keratit ve deri lezyonlarıyla paralel olarak; kserozis ve simbleferon gözlenebilir (1, 13, 17).

1.1.6. Psoriazise Eşlik Eden Sistemik Bozukluklar

Psoriasis toplumda sık görülen bir deri hastalığı olup, birçok hastalık ve sistemik bozukluk psoriazise eşlik edebilir. Psoriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve Reiter sendromunun psoriazisle birlikte sık görülmesi ortak patogeneze sahip olmalarına bağlanmaktadır. Bir kısım hastalığın ise rastlantısal olarak psoriazise eşlik ettiği düşünülmektedir. Otoimmün büllöz hastalıklar, vitiligo ve diğer otoimmün hastalıkların psoriazisle ilişkisi ise hala tartışma konusudur (38).

1.1.6.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Psoriazise eşlik eden psoriatik artrit ile inflamatuvar barsak hastalıklarında gözlenen enteropatik artrit; hastaların ortak genetik, klinik ve radyolojik özelliklerinden dolayı spondiloartropatiler grubu içerisinde sınıflandırılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda, psoriazisin ülseratif kolitlilerde 3.8 kat, Crohn hastalığı olanlarda ise 1.6 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (1, 13, 38).

1.1.6.2. Reiter Sendromu

Bu sendrom genito-üriner veya enterik bir enfeksiyonun tetikleyebildiği multisistemik bir hastalık olup, klinik olarak kısa bir latent dönem sonrasında görülen oligoartrit, oküler semptomlar ve mukokutanöz lezyonlarla karakterizedir. Klasik deri lezyonları; sıklıkla el ve ayakları tutan keratoderma blenorajika ve penil bölgede ise sirsinat balanit şeklinde görülür. Bu lezyonların histopatolojik özellikleri püstüler psoriasis ile benzerlik göstermektedir (39, 40).

1.1.6.3. Otoimmün Büllöz Hastalıklar

Birçok otoimmün büllöz hastalıkların psoriasis tedavisi sırasında ortaya çıktığı bilinmektedir (41). Ancak, her iki hastalığın eş zamanlı başlayabileceğini bildiren yayınlarda vardır (42). En sık rapor edilen birliktelik büllöz pemfigoid ile olup; diğer otoimmün büllöz hastalıklar ile birliktelik gösteren olgular da mevcuttur. Psoriasis tedavisinde kullanılan PUVA ve UVB gibi tedavi yöntemlerinin, salisilik asit, ditranol gibi topikal iritan maddelerin büllöz hastalıkların gelişimini tetiklediği düşünülmektedir (41). Sistemik lupus eritematozus, dermatomiyozit, sistemik skleroz, Sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi gibi birçok otoimmün hastalık da psoriazisle birliktelik gösterebilmektedir (38, 41).

1.1.7. Laboratuvar Bulguları

Psoriasis hastalığına ait spesifik laboratuvar bulgusu yoktur. Atipik psoriasis tipleri olan generalize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriaziste; lökositoz,

lenfopeni, anemi, negatif azot dengesi, sedimentasyon hızında, ürik asit seviyesinde ve α -2 makroglobülin seviyesinde artış görülebilir (1, 2, 13, 28).

1.1.8. Histopatoloji

Lezyonun süresi ve lokalizasyonuna göre histopatoloji değişkenlik gösterir. Aktif bir lezyonda karakteristik değişiklikler epidermisteyken, kronik plak tipi lezyonlarda ise hem epidermis hem de dermiste görülür. Psoriazisin histopatolojik özellikleri şu şekildedir (1).

- Epidermal kalınlık artmıştır.
- Stratum granülozum kaybolmuştur ve parakeratoz eşlik etmektedir.
- Papillaların üzerindeki spinal tabaka iyice incelmış ve papillalar uzamıştır.
- Üst kısımlardaki kapillerler genişlemiş ve kıvrıntılı bir hal almıştır.
- Dermiste lenfosit, makrofaj, nötrofil ve mast hücrelerinden oluşan orta derecede perivasküler infiltrasyon izlenir.

Stratum korneumda parakeratotik alanlarda nötrofillerin toplanması sonucu Munro mikroabseleri meydana gelir. Munro mikroabseleri psoriasis için patognomoniktir. Dermal papillalardan epidermise göç eden polimorf nüveli lökositler Kogoj'un spongiform püstüllerini oluştururlar (1, 43).

Eritrodermik psoriasis; psoriasis vulgarisin tüm dermatopatolojik bulgularını taşımakla beraber, bu hastalıkta psoriasiform epidermal hiperplazi daha silik, spongioz daha belirgin olabilir. Psoriasiform dermatit bulguları ile birlikte üst dermiste dilate, konjesyone kapillerler ve korneum katmanının yokluğu psoriatik eritrodermiyi düşündürmelidir (1, 13).

Generalize püstüler psoriasteste lezyonlar hızla oluştuğu için epidermal hiperplazi, papillamatoz ve akantoz görülmez. Papiller dermisteki dilate ve konjesyone kapillerlerden az miktarda eritrosit ile çok sayıda nötrofil ekstravaze olur. Hızla gelişen ekzositoz ile birlikte epidermis içinde Kogoj'un spongiform mikro ve makropüstülleri oluşur. Bu inflamatuvar değişimlere üst dermiste belirgin ödem, perivasküler ve interstisyel mikst hücre infiltrasyonu eşlik eder. İmpetigo herpetiformiste dermatopatolojik görünüm generalize püstüler psoriasis biçimindedir (1, 13, 17, 43).

Lokalize tip püstüleri psoriziste psoriasiform epidermal hiperplazi, generalize forma göre daha belirgindir. Epidermiste oval uniloküler, sub veya intrakorneal makropüstüller gözlenir. Ayrıca, değişen derecelerde epidermal spongiöz, papiller dermiste dilate, kıvrımlı ve konjesyone kapillerler görülür (1, 43).

1.1.9. Psoriazisin İmmünopatogenezi

Psoriazis, ciltte antijen sunan hücreler (APC) tarafından başlatılan, kronik T hücre stimülasyonunun olduğu immün aracılı inflamatuvar bir cilt hastalığıdır ve keratinositlerin T hücre aracılı proliferasyonu ile karakterizedir. Langerhans hücreleri ve dermal dentritik hücreler (DC), ciltte bulunan özelleşmiş APC' lerdir. T hücreleri deri damarının içinde ve lenf nodlarının derinlerinde bulunurlar ve antijen sunumu ile matürasyon için uyarılmamış 'naive' (CD45RA+) T hücrelerini temsil ederler. Dermis ve epidermiste nadir bulunan T hücreleri ise daha önceki immün aktivasyonlardan kalma rezidüel 'hafıza' (CD45RO+) T hücreleridir. Bunlar T helper (Th) (CD4⁺) veya T sitotoksik (Tc) (CD8⁺) subgrupundan olabilir. CD4⁺ T hücreler dermiste, CD8⁺ T hücreler ise çoğunlukla epidermis veya dermoepidermal bileşkede yerleşirler. Bunun yanı sıra, immün cevabı takiben nötrofiller ve diğer immün sistem hücreleri dermiste toplanabilir. Psoriaziste, hem T helper hücreleri (CD4⁺) hem de T sitotoksik/supressor hücreler (CD8⁺) önemli rol oynar (44-48).

Deride immün yanıtın oluşması için lenf nodlarında bulunan naive T hücrelerinin (daha önce antijen tarafından uyarılmamış T hücreleri) antijenlerle uyarılması, daha sonra aktive olmuş bu T lenfositlerin antijenin bulunduğu deri sahasına gitmesi gerekmektedir. Bu olay, antijenler tarafından aktive olmuş epidermal Langerhans hücrelerinin lenf nodlarına giderek naive T hücrelerini aktive etmesiyle başlar. T hücreleri lenf nodlarında aktive olur, burada farklılaşır ve çoğalırlar, daha sonra antijenin bulunduğu deri sahasına göç ederler (49-56).

Naive T hücrelerin antijenik olarak aktive olmasındaki esas nokta; dentritik APC' lerin Majör Histocompatibility Complex (MHC) I veya II' leri aracılığı ile antijenleri bağlayarak tanınması ve deriyi drenen lenf nodlarına afferent lenfatikler yoluyla göç etmesidir. Deri çok sayıda APC içerir. Bunlardan epidermal olanlara Langerhans normalde immatür durumdadırlar ve T hücrelerini aktive etmezlerken yüksek oranda antijen yakalar ve işlerler. Langerhans hücresi antijeni yakaladıktan sonra matürasyon evresi başlar, bu matür hücreler T hücrelerini uyarır

özelliğine sahiptirler. Aktive olmuş dentritik APC'ler afferent lenfatikler yoluyla deriyi drene eden lenf nodlarında birikirler. Burada T hücrelerinin aktivasyonu gerçekleşir. Aktive olmuş T hücreleri Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen (CLA) salınımını indüklerler. Daha sonra aktive olmuş bu T lenfositler uyarıcı antijenin bulunduğu deri sahasına CLA yardımıyla giderek immün mekanizmalarla antijeni ortadan kaldırmaya çalışırlar (49-56).

Antijen sunan hücrelerin naif T hücrelerinin tip 1 ve 2 memory T hücrelerine dönüşümündeki rolü büyüktür. T hücreleri ve APC'ler arasındaki iletişim T hücre reseptörü (T cell receptor=TCR) ve kostimulatör reseptörler tarafından sağlanır. APC'ler tarafından üretilen çözünür faktörler T hücrelerinin üreteceği sitokinlerin belirlenmesinde önemli rol oynarlar (55, 56).

İmmün yanıtta olan ihtiyaç ortadan kalktığında düzenleyici mekanizmalar vasıtasıyla bu yanıt ortadan kaldırılır. Bu şekilde gereksiz doku hasarı önlenmiş olur. Ancak, bilinmeyen nedenlerle bu immün yanıt ortadan kaldırılamazsa psoriasisde de görülen kronik inflamasyon ortaya çıkar. Kontrol edilemeyen bu immün yanıtta T hücrelerinin antijen stimülasyonu olmadan proliferasyonlarının de sorumlu olabileceği düşünülmektedir. İnflamasyon dokulardan salınan bazı faktörler herhangi bir uyarı olmaksızın T hücrelerinin proliferasyonuna neden olabilmektedir. Psoriasisli deride T hücrelerinin lokal olarak çoğaldıkları gösterilmiştir. Kronik inflamasyonu artıran diğer bir durum da lezyonlu deride kontrolsüz çoğalan T hücrelerinin kendilerinin de bu inflamasyonu tetiklemeleridir (47, 56).

İnterlökin-12, dentritik hücreler ve makrofajlar tarafından üretilir; naif T hücreleri ve doğal öldürücü hücrelerden (Naturel killer= NK) IFN- γ salgılanmasını stimüle eder. Ayrıca, nötrofiller ve keratinositler de IL-12 üretebilmektedirler (56, 57).

Deride bariyer görevi gören keratinositlerin tip1 ve 2 sitokin yapımında da görev aldıkları düşünülmektedir. Psoriatik lezyonlarda tip1 sitokin üreten T hücrelerinin keratinositler tarafından stimüle edilebilmeleri, psoriatik derideki kronik inflamasyonu bir ölçüde açıklayabilmektedir. Keratinositler aynı zamanda IL-12 ve IL-23'ü üretebilmekte ve psoriatik deride bu üretim daha da fazla artmaktadır. Bu nedenle, keratinositlerin tip1 T hücrelerinin aktivasyonunda da rol alarak psoriasisin immünopatogenezinde sorumluluklarının olabileceği düşünülmektedir (58).

İnterlökin-15'in keratinositler tarafında üretildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bunların keratinositlerin apoptozunu inhibe ettiği ve böylece epidermal kalınlaşmanın meydana geldiği tahmin edilmektedir (59).

Psoriazisteki inflamasyondan sorumlu olduğu bilinen T hücrelerinin devamlılığını sağlayan bir diğer sitokin de IL-18'dir ve keratinositler tarafından üretilmektedirler (60).

Psoriazisli hastalarda hücre proliferasyonu artmıştır. Psoriatik lezyonlardaki keratinosit proliferasyonunda rolü olan bazı faktörler bulunmaktadır. Bunlar; transforme edici büyüme faktörü (TGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-I'dür. Bunların yanı sıra lezyonlu deriden salınan IL-6 da keratinositlerin proliferasyonunu hızlandırır. IFN- γ , normal keratinositlerin proliferasyonunu yavaşlatırken lezyonlu deride tam tersi etki yapar (61).

Akut jeneralize ekzantematöz püstülozda, yaygın eritem ve steril püstüllerin T hücreleri tarafından tetiklendiği gösterilmiştir. Bu durum IL-8 ve T lenfositlerin lezyonlu deride nötrofilleri yönlendirdiğini göstermektedir (62).

Başlangıçta T hücre ve APC etkileşimi lenf nodlarında olurken, takip eden etkileşimler deride psoriatik lezyonlarda olur. Aktifleşmiş T hücreleri, IFN- γ ve Tümör Nekrozis Faktör (TNF)- α gibi sitokinleri salarlar. Epidermal, vasküler ve sinoviyal alanda hücrelerin sekonder proliferasyonunu artırır (46, 61).

T hücre aktivasyonundan sonra; IL-12 veya IFN- γ uyarısıyla CD4⁺ T hücreleri Th1 fenotipine, CD8⁺ T hücreleri ise Tc1 fenotipine farklılaşırlar. Bunlar da TNF- α , IL-2 ve IFN- γ salınımını artırır. Bu durum hücrel immünite ve psoriazisle ilgilidir (44, 61, 62).

İnterlökin-12, IFN- γ ve TNF- α Th1 aracılı sitokinlerdir ve psoriatik deride daha fazla bulunurlar. Hem CD4⁺ hemde CD8⁺ Thücreleri tarafından üretilen IFN- γ , psoriaziste temel sitokin olarak düşünülür. Dentritik hücreler ve keratinositler bazı sitokin ve kemokinleri üretebilme özelliğine sahiptirler. IFN- γ ve TNF- α ; IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 ve büyüme faktörlerinin keratinositler tarafından üretimini başlatırlar. IL-12 ve IL-18 sinerjistik etki göstererek dentritik hücrelerden IFN- γ üretimini stimüle ederler. IL-17, aktif CD4⁺ T hücreleri tarafından üretilir. IL-17 de IFN- γ ile sinerjistik etki göstererek keratinositler tarafından IL-6 ve IL-8 üretimini artırır. Böylece deriye T hücre geçişi artmış olur. IFN- γ ve IL-15 keratinositlerin

apoptozuna engel olurken TGF- α , IFN- γ ve IL-20 keratinositlerin aşırı proliferasyonuna neden olurlar (44-48).

CD4⁺ T hücreler hastalık induksiyonu ve devamı için gerekirken, CD8⁺ T hücreleri temel role sahip hücrelerdir. Psoriasis seyri esnasında, alevlenme ve spontan remisyonlar CD4⁺ ve CD8⁺ T efektör ve reglatuvar hücre altgrupları arasındaki dengede değişikliklerle açıklanabilir. T hücre infiltrasyonu keratinositlerin aşırı proliferasyonundan önce gelişir. Sistemik lenfosit aktivasyonunu ve spesifik CD4⁺ T hücrelerin lokal birikimini, intradermal CD8⁺ T hücrelerin aktivasyonu takip eder. CD4⁺ T hücreleri gerekli tip1 sitokin ortamı sağlayarak CD8⁺ T hücrelerin aktivasyonuna yol açar ve bu durum psoriatik olayı tetikler (44-48).

1.1.10. Tedavi

Psoriasisın etyolojisi tam olarak bilinmediğinden, tedavi nedene yönelik olmaktan çok, semptomları rahatlatmaya yönelik olmaktadır. Tedavi seçiminde hastanın yaşı, cinsiyeti, genel durumu, hastalığın yaygınlığı, süresi ve tipi, daha önce uygulanan tedaviler, sosyoekonomik ve kültürel düzeyi, eşlik eden hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Psoriasisın tam iyileşme şansının olmaması ve sık sık nüks etmesi, tetikleyici faktörlerin önlenmesini gerekli kılmakta ve koruyucu önlemlerin önemini arttırmaktadır. Tetikleyici faktörlerden psikosomatik faktörler oldukça önemlidir ve hastaya gerekirse psikiyatrik yardım önerilmelidir. Eğer hastalığı tetiklediği düşünülen bir enfeksiyon varsa (özellikle farenjit) mutlaka tedavi edilmelidir. Travmalardan ve hastalığı tetikleyen ilaçlardan kaçınılmalıdır. Hastalara mutlaka hastalıkları hakkında bilgi verilmeli ve seçilecek tedavi yöntemi hasta için en uygun ve tolere edilebilir olmalıdır (1, 2, 12, 13, 28).

1.1.10.1. Psoriasisın Topikal Tedavisi

Psoriaziste tedavinin amacı, DNA sentezini inhibe ederek mitotik aktiviteyi azaltmak ve epidermal yenilenme zamanını normale döndürmektir. Tedavinin temelini lokal tedaviler oluşturur. Hafif ve orta şiddetteki psoriasis olgularında topikal tedavi yöntemleri tercih edilir. Topikal olarak kullanılan ilaçlar kortikosteroidler, kalsipotriol, kömür katranı, antralin, tazaroten ve keratolitiklerdir. Bu ilaçlar tek başlarına kullanılabildikleri gibi çeşitli sistemik, fototerapötik veya kendi aralarında kombine şekilde kullanılabilirler (1, 28, 63).

1.1.10.2. Kortikosteroidler

Psoriazisin tedavisinde en sık kullanılan ajandır. Antiinflamatuvar, antiproliferatif ve immünsüpresif etkilerinin antipsoriyatik etkiye katkısı vardır. Eritem ve skuamı azaltmanın yanında kaşıntı belirgin semptomsa özellikle tercih edilmelidir. Dermal ödemi ve kapiller dilatasyonu inhibe eder, inflamatuvar hücreleri uzaklaştırır. Psoriaziste en çok potent ve süper potent kortikosteroid grubu kullanılır. Topikal kullanılan kortikosteroidlerin pomad, losyon, krem, yağlı krem, sprej ve jel formları vardır. Optimal iyileşme genellikle iki hafta sonra gerçekleşir. Kortikosteroidlerin yan etkilerinden özellikle taşıflaksi ve rebound riskinden dolayı geniş yüzey alanlara kullanımları sınırlıdır. Ender görülmesine rağmen özellikle çocuklarda hipotalamik-pituiter-adrenal aksta baskılanma, iatrojenik Cushing sendromu gibi sistemik yan etkiler ortaya çıkabilir (64, 65). Süperpotent kortikosteroidlerin fazla miktarlarda uygulanmasının jeneralize püstüler psoriazisi indükleyebileceği bildirilmiştir (66). Topikal uygulanan kortikosteroidlerin daha çok lokal yan etkileri görülmektedir. Bunlar; dermo-epidermal atrofi ve bunun sonucu olarak ince, parlak, frajil görünümlü deri şeklindedir. Dermal atrofi sonucu purpura ve strialar gelişebilir. Bunlara ilave olarak telenjektaziler, eritem, püstül, hipertrikoz ve hipopigmentasyonda görülebilir. Topikal kortikosteroidler topikal antralin, kalsipotriol, tazaroten ve asitretin ile kombine kullanılabilen ve bu sayede kullanılan kortikosteroid miktarı ve yan etkileri azalmaktadır. Yapılan çalışmalar kortikosteroid ile UV tedavi kombinasyonunun çok etkili olmadığını göstermiştir (1, 64, 66).

1.1.10.3. Kalsipotriol

Kalsipotriol bir vitamin D analogu olup, kortikosteroidlerden sonra en sık kullanılan ajandır. Keratinositlerde diferansiasyonu stimule edip, DNA sentezi ve proliferasyonu inhibe eder. Buna ek olarak immün modülatör etkileri de vardır ve çeşitli nötrofil fonksiyonlarını baskılayıp, monosit fonksiyonlarını azalttığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda kalsipotriolün IL-10'un üretimini artırdığı, IL-8'in ise üretimini azalttığı gösterilmiştir. Vücut yüzeyinin %40'ından azının tutulduğu plak tip psoriazisin tedavisinde kullanılır. Belirgin iyileşme görülebilmesi için en az 6 hafta kullanılmalıdır. Sentetik vitamin D analoglarının vücuttaki kalsiyumu artırıcı özellikleri çok azdır, ama yine de kalsipotriolün aşırı miktarda kullanıldığında

hiperkalsemiye neden olduğunu bildiren izole yayınlar mevcuttur (67). Erişkinlerde haftada 100 gramdan fazla, çocuklarda ise haftada 45 gramdan fazla kullanılmamalıdır. Hiperkalsemik ve renal yetmezliği olan hastaların yanısıra gebelerde ve laktasyon dönemindeki hastalarda da kullanılmamalıdır. Antralin ile benzer başarı oranları tespit edilmiş, fakat kullanım kolaylığı ve yan etkileri açısından antraline üstün bulunmuştur (68).

Kalsipotriol; kortikosteroid, PUVA, asitretin, siklosporin ve metotreksat gibi ilaçlarla kombine kullanılabilir. Kalsipotriolün en önemli yan etkisi %20 hastada görülen iritan kontakt dermatittir ve bu yan etki nedeniyle %5 hastada tedavinin sonlandırılması gerekebilir. İritasyon özellikle yüz ve intertriginöz alanlarda görülmektedir. Kortikosteroidlerin yan etkileri olduğu için bu bölgelerde kullanımı tercih edilmemekte, kalsipotriolün vazelin ile dilue edilmiş formu kullanılmaktadır (68, 69).

1.1.10.4. Kömür katranı

Antiproliferatif ve antipruritik etkilidir. Katran çok iritan bir madde olmayıp, yüz ve genital bölge gibi hassas bölgelerde kullanılabilir. Püstüler psoriazis ve stabil olmayan psoriaziste kullanılmamalıdır. Özellikle saçlı deri psoriazisinde şampuanlar içinde karışım şeklinde kullanılır. En sık karşılaşılan yan etkisi follikülittir. Plak ve guttat psoriaziste UVB ile kombine edilerek birçok modifikasyonu bulunan Goeckerman rejimi şeklinde kullanılabilir. Bu tedavi yöntemiyle iyileşme oranı %80' lere kadar çıkmasına rağmen uygulamanın zahmetli olması, katranın kötü kokulu olması ve elbiseleri boyaması sebepleri ile günümüzde çok fazla kullanılmamaktadır. Hamile ve emzirenlerde kullanımı kontrendikedir (67, 68).

1.1.10.5. Antralin

Etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte okside olarak serbest radikal oluşturduğu ve bu serbest radikallerin de DNA sentezini inhibe ettiği düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda inflamatuvar hücrelerin üzerine de antiinflamatuvar etkileri olduğunu gösterilmiştir (66). İritasyon ve giysileri boyama özelliğinden dolayı günümüzde tedavide pek tercih edilmemektedir. Yüz, genital bölge ve kıvrım yerlerine uygulanmamalıdır. Eritrodermik ve püstüler psoriaziste kontrendikedir. Antralin; UVB, katran, PUVA ve siklosporin ile kombine kullanılabilir (1, 67, 69).

1.1.10.6. Tazaroten

Çeşitli konsantrasyonlarda jel ve krem formları mevcut olan topikal bir retinoid ajandır. Keratinosit diferansiyasyonunu artırırken, proliferasyonu inhibe eder. Vücut yüzeyinin %10'dan daha azının tutulduğu hastalarda kullanılır. Akşamları günde bir kez uygulanır ve en önemli yan etkisi irritasyondur. Tazarotenin kortikosteroidlerle kombinasyonu etkinliğini artırırken yan etkisini azaltır. Tazaroten UVB ile de kombine kullanılabilir. Fleksural bölgeler, yüz, stabil olmayan psoriasis, hamileler ve laktasyon döneminde kullanılmamalıdır (66, 68).

1.1.10.7. Keratolitikler

Kalın skuamli psoriasis plaklarında topikal tedavinin etkinliğini artırmak için keratolitikler kullanılmalıdır. En sık tercih edilen keratolitik ajan salisilik asittir. Lokalize lezyonlara sıklıkla %3-6 oranlarında günde bir kez kullanılır. Palmoplantar bölgede skuamler daha kalın olabileceği için bu bölgeye uygulanan keratolitiklerin konsantrasyonu %15'e kadar artırılabilir. Oklüzyon tedavisi ilacın etkinliğini artırır. Son yapılan çalışmalarda kortikosteroidlerle keratolitiklerin birleştirilmiş halde uygulanmasının her iki ajanın ayrı ayrı kullanılmasından daha etkili olduğu gösterilmiştir. Keratolitikler yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında irritasyon yapabilir ve çok yaygın kullanımında salisilat toksisitesine neden olabilir (64,68, 69).

1.1.10.8. Nemlendiriciler

Tedavi arası dönemlerde kullanılmaları kuruluşu engelleyerek relaps gelişimi engeller. Nemlendiriciler stratum korneumu hidrate ederek deskuamasyonu hızlandırır. Mineral yağlar, parafin ile su içinde yağ emülsiyonları, %10'luk üre bu amaçla kullanılmaktadır (69).

1.1.0.9. Topikal Antimetabolitler

Az sayıda ve sınırlı lezyonu olan hastalarda 5-florourasil kullanılabilir. İlacın krem formu bulunmakta ve haftada 1 kez toplam 2-3 kür şeklinde uygulanmaktadır. Uygulama yerinde irritasyonun yanısıra asıl kullanımını sınırlayan durum absorbe olabilmesidir ve buna bağlı gelişen sistemik yan etkilerdir. Psoriasisde en sık kullanım alanı tırnak psoriasisidir (70).

1.1.10.10. Topikal Makrolid İmmünespresörler

Kalsinörini inhibe ederek T hücre aktivasyonunu ve sitokin yapımını bloke ederler. Kortikosteroidlerin sebep olduğu atrofi gibi yan etkilerinin olmaması

kullanımlarını daha cazip hale getirmektedir. Bu grup içerisinde yer alan takrolimus ve pimekrolimus psoriasis tedavisinde kullanılmaya başlanan ajanlardır (69-72).

1.1.10.11. Fototerapi

Vücudun %20'sinden fazlasının tutulduğu şiddetli psoriazisli hastalarda tercih edilebilir. Monoterapi olarak uygulanabileceği gibi, diğer ajanlarla kombine olarak orta ve şiddetli psoriazis olgularında da kullanılabilir. Fototerapide en çok UVB, PUVA (psoralen+UVA) ve dar band UVB (311-313 nm) tercih edilmektedir. Çocuk ve gebelerde güvenli olarak kullanılması, psoralene bağlı yan etkilerinin olmaması, tedavi sonrasında göz korunması gerektirmemesi ve düşük maliyetli oluşu UVB tedavisinin avantajlarıdır (73).

1.1.10.12. Psoriazisin Sistemik Tedavisi

Orta ve şiddetli tutulumu olan psoriazis hastalarında, psoriatik artrit, eritrodermik psoriazis ve püstüler psoriazisli olgularda sistemik ilaçlar tercih edilir. Tedavide amaç hastalıkta erken ve hızlı kontrol sağlamak, hastayı uzun süre remisyonunda tutmak, relapsları önlemek, yan etkilerden kaçınmak ve hastanın yaşam kalitesini yükseltmek olmalıdır (74-78).

1.1.10.13. Retinoidler

Vitamin A derivativesi olup, püstüler ve eritrodermik psoriazisin monoterapisinde oldukça etkilidirler. Plak ve guttat psoriaziste yavaş etkilidir ve düşük dozlarda alındığında PUVA, UVB ile iyi tolere edilir. En sık karşılaşılan yan etkileri; keilitis, konjonktivit, deri kuruluğu, saç dökülmesi, serum lipitlerinde artış, karaciğer enzimlerinde yükselme şeklindedir. Teratojenik olduğundan gebelerde kullanımı kontrendikedir (1, 28, 77).

1.1.10.14. Metotreksat

Eritrodermik psoriazis, püstüler psoriazis ve psoriatik artrit gibi psoriazisin şiddetli formlarının tedavisinde tercih edilen ilaç grubudur. Etkisini dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe edip, epidermal DNA sentezini bloke ederek gösterir. Karaciğer hastalığı olanlarda, alkoliklerde, gebelerde, laktasyon döneminde, immün suprese hastalarda ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda kullanımı kontrendikedir. Yaşamı tehdit edebilecek düzeyde kemik iliği toksisitesi gelişebileceğinden diğer ilaç kullanımlarında dikkatli olunmalıdır. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, penisilin, probenesid ve sülfamidler metotreksatın renal

klerensini azaltarak, ilacın kandaki düzeyini toksik seviyeye çıkarabilirler (66). Karaciğer fonksiyon testleri normal olanlarda kümülatif metotreksat dozu 1-1.5 gr olduğunda karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Eğer karaciğer hastalığı öyküsü varsa tedavi öncesi biyopsisi yapılır ve tedavinin 2-4. ayında, daha sonra da kümülatif doz 1.5gr-3gr-4gr'a ulaştığında biyopsi tekrarlanır (79, 80). Metotreksatın mukozal ülserasyon, stomatit, bulantı, makrositer anemi, pulmoner toksisite ve lenfoma gelişimi gibi yan etkileri de bulunmaktadır. Bulantı ve makrositer aneminin önlenmesinde oral olarak alınan 1-5 mg folik asit etkilidir (66, 81, 82).

1.1.10.15. Siklosporin

Siklosporin psoriasisın her formunda etkili bir ilaç olmasına rağmen, kısa süreli kullanımlarda daha güvenilirdir. Etkisini direkt olarak T hücrelerinin aktivasyonunu inhibe ederek gösteren immünsüpresif bir ajandır. Nefrotoksik olması kullanımını sınırlamakla birlikte, kısa sürede hızlı cevap alınması ve psoriasisın hemen tüm formlarında etkili olması kullanımını cazip hale getirmektedir (83). Hipertansiyon, hipomagnezemi, hiperkalemi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hiperlipidemi ve uzun süre kullanımlarda malignite riskinin artması diğer önemli sık karşılaşılan yan etkileridir (74, 84). Doğurganlık çağındaki bayanlarda teratojenik olmaması nedeniyle diğer ajanlara göre avantajlıdır. Son yapılan çalışmalar topikal ve UVB tedavisine cevap vermeyen şiddetli psoriasisli gebe hastalarda kısa süreli siklosporin tedavisinin etkili olduğunu göstermektedir (85).

1.1.10.16. Mikofenolat Mofetil

Mikofenolik asit içermekte olup, antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkilidir. En sık karşılaşılan yan etkisi bulantı, kusma, diare, lökopeni ve malignite riskinin artmasıdır. Aktif enfeksiyon durumlarında ve malignensili hastalarda kullanımı kontrendikedir. Gastrointestinal yan etkilerin azaltılması için günlük doz 2 veya 4'e bölünerek kullanılabilir (86).

1.1.10.17. Biyolojik Tedavi Ajanları

Psoriasisın patofizyolojisinin giderek daha iyi anlaşılması yeni kuşak biyolojik ajanların geliştirilmesini sağlamıştır. Psoriasisın tedavisinde kullanılan dört adet biyolojik tedavi ajanı bulunmaktadır. Etanersept ve infliximab; TNF- α 'yı inhibe ederek, efalizumab ve alefacept; T hücrelerinin aktivasyonunu ve reaktivasyonunu bloke ederek etki göstermektedirler (87).

Etanercept aktif ve ilerleyici psoriatik artritte, sistemik tedavilere yanıt vermeyen orta ve şiddetli psoriasis olgularında kullanılabilir. Psoriasis tedavisinde önerilen doz haftada 2 kez 25 mg' dır. Tedavi süresi genellikle 12 haftadır, fakat bazı olgularda tedaviye yanıt 24 haftaya kadar uzayabilir. Etanercepte veya preparatın bileşimindeki maddelere aşırı duyarlılık ve sepsis durumlarında etanercept kullanımı kontrendikedir. Enfeksiyonlara direnci azaltan diyabet gibi hastalıklarda, multipl skleroz ve konjestif kalp yetmezliğinde dikkatli kullanılmalı, canlı aşılarla birlikte uygulanmamalıdır (88).

İnfliximab psoriatik artrit tedavisinde kullanılan bir ajan olup; tüberküloz, sepsis gibi şiddetli enfeksiyonlarda kullanılmamalıdır. Bu ilaç ayrıca konjestif kalp yetmezliğini alevlendirebilir ve hastada allerjik reaksiyon oluşturabilir (89).

Efaluzimab va alefacept de psoriasisde kullanılan biyolojik ajanlar olup, şiddetli enfeksiyonlara, malignitelere, trombositopeniye ve psoriasisin alevlenmesine yol açabilmektedirler (90).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2009-Ocak 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran plak tipi psoriazisli erişkin 50 hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Gerek hasta grubundan gerekse kontrol grubunu oluşturacak vakalardan çalışma öncesinde yazılı onay belgesi alındı.

2.1. Çalışma Planı

Sinir iletim çalışmasına başlamadan önce her hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalığın süresi, ailede psoriazisin olup olmadığı ve mevcut tedavisi sorgulanarak hasta formlarına kaydedildi.

Hastaların sistemik muayenesinin yanı sıra deri, muköz membranlar, saçlı deri ve tırnakları kapsayan ayrıntılı dermatolojik muayeneleri yapıldı. Hastalarımızın tamamında psoriazise ait lezyonlar mevcut olduğundan, hastalar aktif ve inaktif olarak gruplara ayrılmadı. Hastalığın yaygınlığı ve şiddeti PASI (Psoriasis Area and Severity Index) skorum yöntemi ve vücut tutulum yüzdesi kullanılarak hesaplandı (Tablo 1) (91).

PASI derecelendirmesi:

Hafif: 0-3

Orta: 3-10

Şiddetli: 10 ve üzeri

Vücut tutulum yüzdesi:

0: Lezyon yok

1: <%10

2: %10-29

3: %30-49

4: %50-69

5 :%70-89

6:%90-100

Tablo 1. PASI Skoru Hesaplanması

Baş	0.1 (Eritem (0-4)+İnfiltrasyon (0-4)+Deskuamasyon (0-4))×Yüzey alanı (1-6)
Gövde	0.3 (Eritem (0-4)+İnfiltrasyon (0-4)+Deskuamasyon (0-4))×Yüzey alanı (1-6)
Üst ekstremiteler	0.2 (Eritem (0-4)+İnfiltrasyon (0-4)+Deskuamasyon (0-4))×Yüzey alanı (1-6)
Alt ekstremiteler	0.4 (Eritem (0-4)+İnfiltrasyon (0-4)+Deskuamasyon (0-4))×Yüzey alanı (1-6)
Toplam	(Baş+ Gövde+Üst ekstremiteler+Alt ekstremiteler) Toplamı

Çalışmaya katılan hastaların yaşam kalitesi DLQI (Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi) skoru hesaplanarak belirlendi (91).

DLQI Skoru:

- Skor 0-1 : Etki yok
- Skor 2-5 : Az etki
- Skor 6-10 : Orta etki
- Skor 11-20 : Çok büyük etki
- Skor 21-30 : Aşırı büyük etki

Çalışmaya diabetes mellitus, polinöropati, üremi, kalp yetmezliği ve kardiyak aritmi gibi diğer sistemlere ait önemli bir hastalığı olanlar, sinir sistemi ve kalp fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullananlar (Beta bloker ilaçlar dahil), kontrolsüz hipertansiyonu olan (150/90 mmHg ve üzeri) hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm hasta ve kontrol grubuna periferik nöropatiyi düşündürecek şikayetleri olmamasına rağmen polinöropatiyi ekarte etmek için standart polinöropati protokolüne uygun (her iki alt ekstremiteler ve bir üst ekstremitelerde) sinir iletim çalışmaları yapıldı. Belirgin patoloji saptananlar çalışmaya dahil edilmedi.

2.2. Otonom Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Hasta ve kontrollerin ANS fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kliniğimiz elektromyografi (EMG) laboratuvarında Dantec Keypoint modeli 4 kanallı bir EMG cihazı kullanıldı. 25°C oda ısısında, deri ısısını stabilize etmek amacıyla hastalar ve kontroller 20 dakika önce içeri alındı. SSR ölçümlerinde Ag/AgCl disk elektrotları ile iki kanalda aktif elektrotlar el ayası ve ayak tabanında, referans elektrotlar el sırtı ve ayak üzerinde, toprak elektrot el bileğinde olacak şekilde

yapıldı. Filtreler 0.1-30 Hz, duyarlılık 1mV/div, süpürüm hızı 5 sn idi. Kayıtlama yapılan tarafın karşısındaki median sinire tek supramaksimal elektriksel uyarın verildi. Uyarının tekrar tekrar uygulanmasında yanıtın alışma eğilimi göstermesi ve amplitütde düşme olması nedeniyle iki uyarın arası aralık 20 sn'den uzun tutuldu.

R-R interval variation kayıtlamasında aktif elektrot kalbin apeksinde, referans elektrot klavikula üzerinde, toprak elektrot el bileğinde olacak şekilde yapıldı. Filtreler 0.8-80 Hz, duyarlılık 500 mikroV/div, süpürüm hızı 200 msn/div idi. İlki QRS kompleksini tetikleyen potansiyel olmak üzere ikinci QRS kompleksinin bu tetikleyen potansiyele göre zamansal değişimi RRIV görüntüleyebilmek amacıyla üst üste 20 kayıtlama yapıldı. İstirahat sırasında 5 kez ve hiperventilasyon sırasında 2 kez test tekrarlandı. RRIV yüzde olarak hesaplandı.

2.3. İstatiksel Analiz

İstatiksel analizler için SPSS versiyon 12.0 paket programı kullanıldı. Çalışmada elde edilen değerler ortalama \pm SD olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar için Mann-Whitney-U testi kullanıldı. $P<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya 50 psoriasis hastası ve 20 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hastaların 29'u (%58) kadın, 21'i (%42) erkek; kontrol grubunun 7'si (%35) kadın, 13'ü (%65) erkekti. Hastaların yaşları 18-69 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 39.2 ± 14.5 yıl; kontrol grubunun yaşları 18-65 arasında olup, yaş ortalaması 34.6 ± 13.7 yıl idi (Tablo 2). Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Psoriasis hastalarında hastalık süresi 1-40 yıl arasında olup, ortalama 11.12 ± 10.71 yıl arasında değişmekteydi (Tablo 2).

Hasta grubunun 9'unda (%18) ailede psoriasis öyküsü mevcut iken, kontrol grubunda ailede psoriasis öyküsü yoktu (Tablo 2). Psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre ailede psoriasis öyküsü anlamlı derecede yüksek bulundu ($p = 0.04$).

Hasta grubunun 29'unda (%58) tırnak tutulumu, 8'inde (%16) genital tutulum tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta	Kontrol
n	50	20
Cinsiyet (K/ E)	29/21	7/13
Yaş (yıl)	39.2 ± 14.50	34.6 ± 13.70
Hastalık Süresi (yıl)	11.12 ± 10.71	
Ailede psoriasis öyküsü (%)	9 (18)	0

Psoriasis hastalarının almakta oldukları mevcut tedavileri değerlendirildiğinde; 39'u (%78) topikal, 10'u (%20) sistemik tedavi almakta iken; 1 hastada (%2) tedavi almıyordu (Tablo 3). Topikal tedavi alan hastaların 26'sı (%52) kortikosteroid içeren topikal ürünler, 13'ü ise (%26) kalsipotriol ve kortikosteroid kombine topikal ürünler kullanmaktaydı. Sistemik tedavi alan hastaların 4'ü (%8) darbant UVB, 3'ü (%6) biyolojik ajan, 2'si (%4) metotreksat, 1'i (%2) asitretin alıyordu.

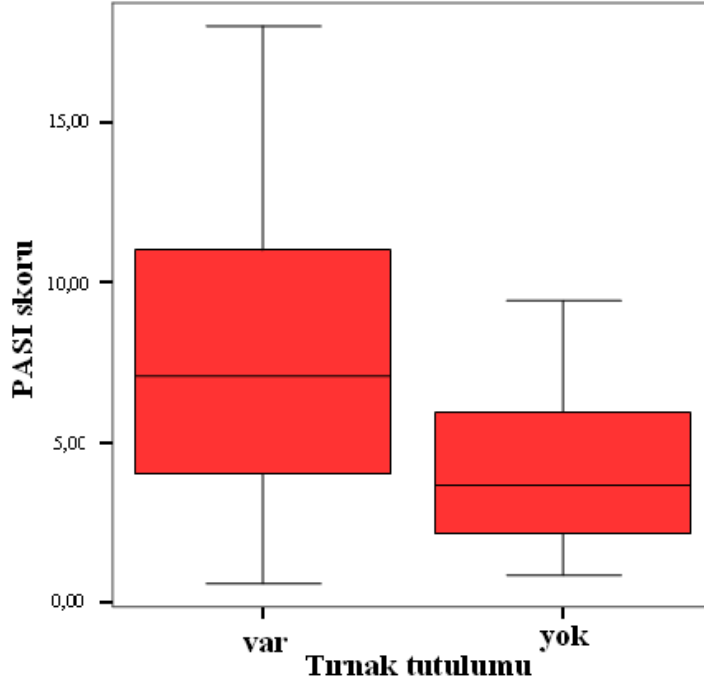
Çalışmaya alınan tüm hastaların PASI skoru hesaplandı. Hastaların PASI skoru ortalaması 6.17 ± 4.20 olarak saptandı (Tablo 3). PASI skoruna göre değerlendirildiğinde hastaların 13'ü (%26) hafif şiddette, 28'i (%56) orta şiddette, 9'u (%18) şiddetli tutulum göstermekteydi.

Tablo 3. Hasta grubunun klinik özellikleri

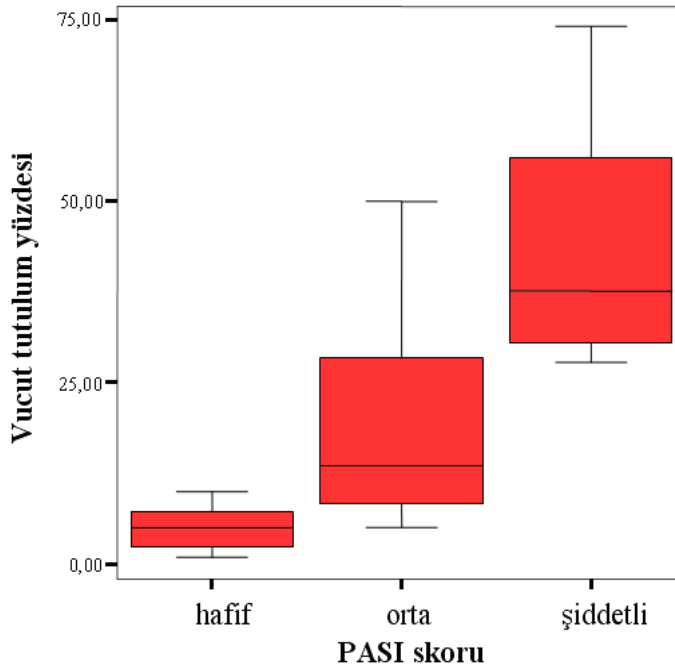
	Hasta grubu
PASI skoru ortalaması	6.17±4.20
DLQI skoru ortalaması	7.44±5.44
Vücut Tutulum Yüzdesi	19.52±17.56
Tırnak Tutulumu (%)	58
Genital tutulumu (%)	16
Topikal Tedavi (%)	78
Sistemik Tedavi (%)	20

Tırnak tutulumu mevcut olan hastalarda PASI skoru 7.52 ± 4.61 , tırnak tutulumu olmayan hastalarda PASI skoru 4.31 ± 2.69 olarak saptandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.006$) (Şekil 1).

Hastaların ortalama vücut tutulum yüzdesi 19.52 ± 17.56 olarak belirlendi (Tablo 3). PASI skoru ile vücut tutulum yüzdesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; PASI skoru hafif şiddette olan hastalarda vücut tutulum yüzdesi 5.66 ± 4.13 , PASI skoru orta şiddette olanlarda 18.18 ± 13.35 ve ağır şiddette olan hastalarda 43.68 ± 16.96 olarak bulundu. PASI skoru ile vücut tutulum yüzde oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edildi ($r = 0.01$) (Şekil 2).



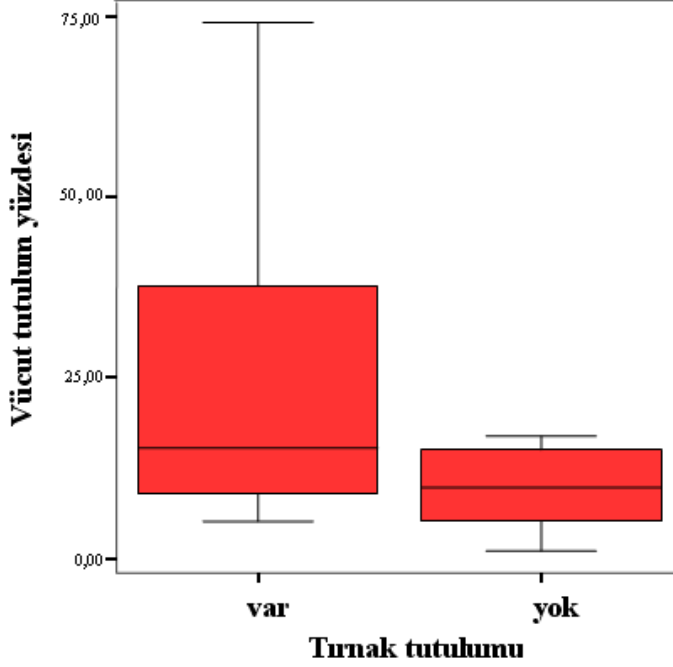
Şekil 1. Psoriasis hastalarında tırnak tutulumu ile PASI skoru arasındaki ilişki



Şekil 2. Psoriasis hastalarında vücut tutulum yüzdesi ile PASI skoru arasındaki ilişki

Hastalarda tırnak tutulumu ile vücut tutulum yüzdesi arasındaki ilişkiye bakıldığında; tırnak tutulumu olan hastalarda vücut tutulum yüzdesi 24.75 ± 18.88 , tırnak tutulumu olmayan hastalarda 12.29 ± 12.74 olarak bulundu. Tırnak tutulumu ile

vücut tutulum yüzdesi arasında istatikselsel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı (p=0.012) (Şekil 3).



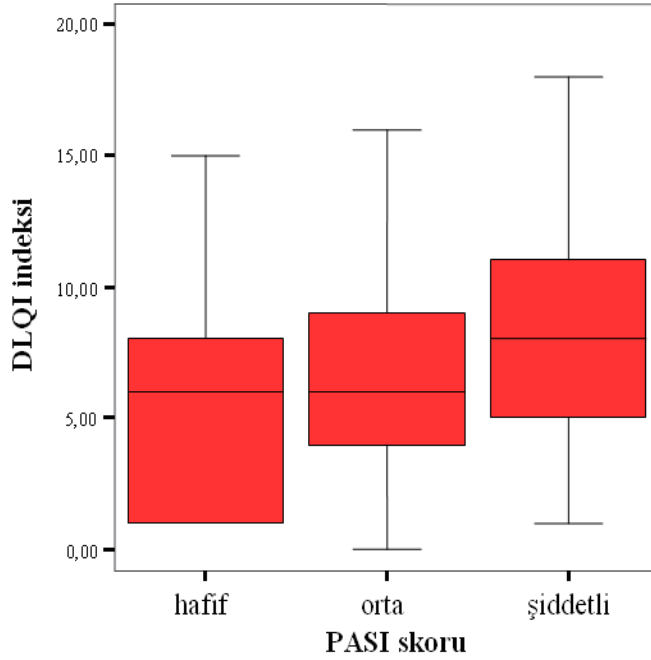
Şekil 3. Psoriazis hastalarında tırnak tutulumu ile vücut tutulum yüzdesi arasındaki ilişki

Psoriazis hastalarının ortalama DLQI skoru 7.44 ± 5.44 olarak saptandı. (Tablo 3). PASI skoru ile DLQI değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde PASI skoru şiddetli olan hastalarda DLQI değerinin 8.66 ± 5.74 , orta şiddette olanlarda 7.60 ± 5.51 ve hafif şiddette olan hastalarda 6.23 ± 5.29 olduğu tespit edildi. PASI skoru orta şiddetli ve şiddetli olan hastaların DLQI değerleri arasında istatikselsel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlendi (p=0.018) (Şekil 4).

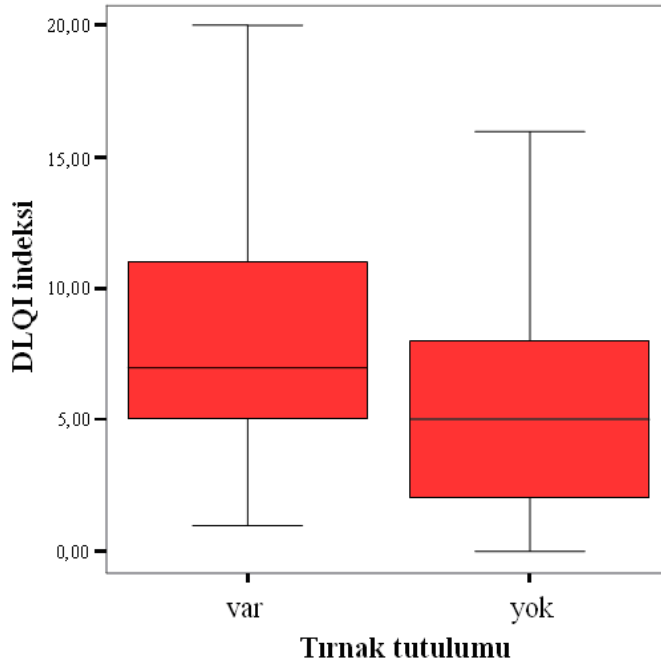
Tırnak tutulumu olan psoriazis hastaları ile tırnak tutulumu olmayan hastalarının DLQI skoru kıyaslandığında; tırnak tutulumu olan hastalarda DLQI skoru ortalama 8.65 ± 5.57 iken, tırnak tutulumu olmayan hastalarda ortalama DLQI skoru 5.76 ± 4.90 olup, bu fark istatikselsel olarak anlamlı bulundu (p=0.04) (Şekil 5).

Hastalık süresi ile DLQI skoru arasındaki ilişki incelendiğinde; DLQI skoru hafif şiddette olan hastalarda hastalık süresi 12.95 ± 11.73 , orta şiddette olan hastalarda 5.64 ± 5.04 , şiddetli olanlarda 14.00 ± 12.03 ve ağır şiddette olan hastalarda 24.00 ± 12.72 olarak bulundu. Çok şiddetli DLQI skoruna sahip hastalarda orta

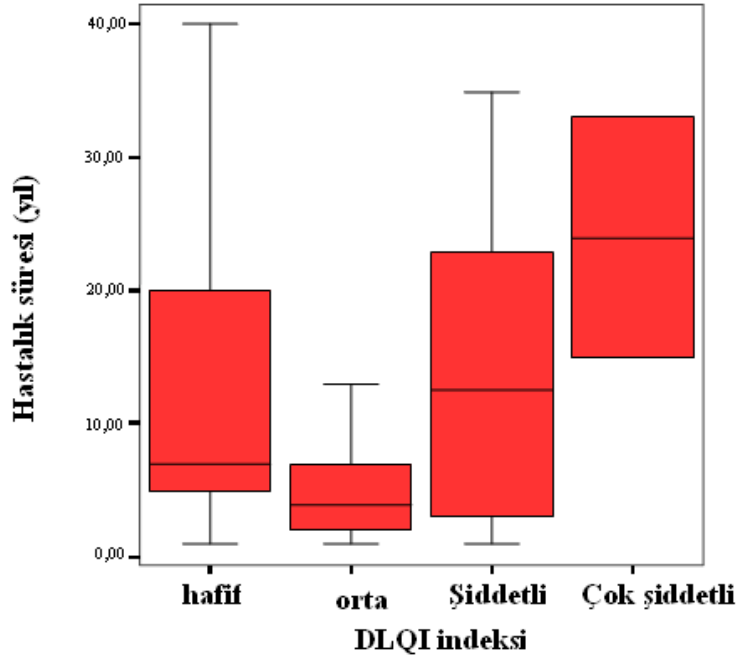
şiddetteki hastalara oranla ve şiddetli DLQI skoruna sahip hastalarda orta şiddetli hastalara oranla hastalık süresinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p=0.001$, $p=0.018$ sırasıyla) (Şekil 6).



Şekil 4. Psoriazis hastalarında PASI skoru ile DLQI indeksi arasındaki ilişki



Şekil 5. Psoriazis hastalarında tırnak tutulumu ile DLQI arasındaki ilişki



Şekil 6. Psoriazis hastalarında hastalık süresi ile DLQI arasındaki ilişki

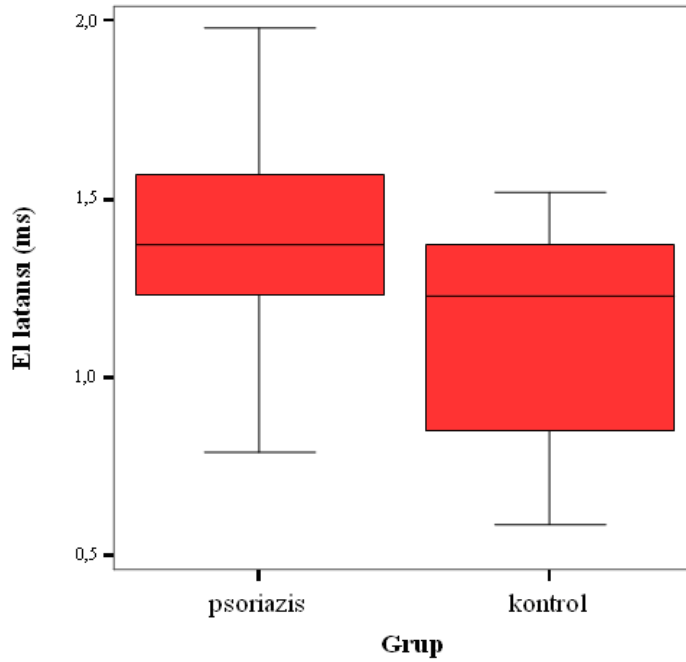
Çalışmamızda parasempatik sistemin değerlendirilmesinde noninvaziv elektrofizyolojik bir test olan RRIV kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunun normal ve derin solunum sırasındaki RR interval değişimleri değerlendirildi. Hastaların normal solunum sırasındaki RR interval değişimleri $\%18.97 \pm 9.08$ iken, kontrol grubunun $\%19.78 \pm 8.64$ idi. Hasta grubunun derin solunumdaki RR interval değişimleri $\%21.55 \pm 14.24$ olarak bulunurken, kontrol grubunun değerleri $\%24.92 \pm 11.74$ olarak bulundu (Tablo 4). RRIV sonuçları değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Çalışmamızda sempatik sistem değerlendirilmesinde SSR yöntemi kullanılarak hasta ve kontrol grubunun üst ve alt ekstremitelerinde latans ve amplitüd ölçümü yapıldı. Psoriazisli hastalarda el latansı 1.38 ± 0.27 ms, kontrol grubunda 1.12 ± 0.29 ms; el amplitüdü hasta grubunda 2.73 ± 1.93 mV, kontrol grubunda 2.41 ± 1.38 mV olarak bulundu. Ayak latansı psoriazisli hastalarda 1.86 ± 1.03 ms, kontrol grubunda 1.64 ± 0.31 ms; ayak amplitüdü hasta grubunda 1.08 ± 0.71 mV, kontrol grubunda ise 1.03 ± 0.55 mV olarak tespit edildi (Tablo 4). Hasta grubunun üst ve alt ekstremitelerinde SSR latans ve amplitüd değerlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre uzama olduğu saptandı. Üst ekstremitelerinde SSR latansındaki uzama istatistiksel olarak

anlamli iken ($p<0.05$), el amplitüd, ayak latans ve ayak amplitüd değerleri istatiksels olarak anlamli bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 7).

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubunun Ortalama RRIV ile SSR Latans ve Amplitüd Değerleri

	Hasta grubu	Kontrol Grubu	P
Normal solunum RR	18.97±9.08	19.78±8.64	>0.05
Derin solunum RR	21.55±14.24	24.92±11.74	>0.05
El latans (ms)	1.38±0.27	1.12±0.29	<0.05
El amplitüd (mV)	2.73±1.93	2.41±1.38	>0.05
Ayak latans (ms)	1.86±1.03	1.64±0.31	>0.05
Ayak amplitüd (mV)	1.08±0.71	1.03±0.55	>0.05



Şekil 7. Psoriasis ve kontrol grubunda el latans değerleri

Hastaların vücut tutulum yüzdesi, PASI skoru ve tırnak tutulumu ile RRIV ve SSR değerleri arasında istatiksels açıdan anlamli bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

4. TARTIŞMA

Psoriasis sık görülen, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, alevlenme ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Bazen aynı hastada zaman içinde farklı klinik şekillerde ortaya çıkar. Deri, saçlı deri, tırnaklar ve eklemler tutulabilir. Plak tip psoriasis en sık görülen formudur (1-4, 33, 34).

Hastalığın etyopatogenezinde genetik faktörler, stres, travma, enfeksiyonlar ve güneş ışığı suçlanmaktadır (1, 2, 4, 5, 13). Özellikle erken başlangıçlı psoriasis ailesel geçişin belirgin olduğu tiptir (17, 21). Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunun %18'inde ailede psoriasis öyküsü mevcuttu.

Hastalığın şiddeti ve yaygınlığı kişiden kişiye çok değişir. Psoriasisin yaygınlık ve şiddetini değerlendirmede PASI skoru ve vücut tutulum yüzdesi, hastanın yaşam kalitesi üzerine etkilerini değerlendirmede DLQI skoru kullanılmaktadır (91). Çalışmamıza alınan psoriasisli hastalarda PASI skoru açısından orta şiddetli bir tutulum, DLQI indeksi açısından orta şiddette bir etkilenme gözlenirken, hastalık şiddeti arttıkça hastanın yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiğini gözlemlendi. Aynı zamanda hastalık süresinin uzaması da hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekteydi.

Psoriasis hastalarının %10-55'de tırnak tutulumu gözlenmektedir (34). Çalışmamıza alınan hastaların %58'de tırnak tutulumu mevcuttu. Tırnak tutulumu mevcut olan hastalarda hastalığın daha şiddetli seyrettiği ve yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği tespit edildi.

Psoriasis plaklarında terleme kaybı olduğu bilinmektedir ve bu durumdan retansiyon hiperkeratozu suçlanmaktadır (10). Ancak terlemenin aynı zamanda bir ANS fonksiyonu olduğundan yola çıkarak, bu durumdan ANS disfonksiyonunda sorumlu olabileceği unutulmamalıdır. Literatürde psoriasisli hastalarda otonomik fonksiyonları değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda psoriasis hastalarında ANS'in özellikle sempatik sinir sisteminin etkilendiğine dair bulgular mevcuttur (9, 92).

Psoriasis Th1 aracılı kronik bir hastalık olarak kabul edilmekte olup, literatürde Th1 ve Th2 aracılı otoimmün hastalıklarda sempatik sinir sistemi ile immün sistem arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu

çalışmalar APC, T ve B hücrelerinin β adrenerjik reseptörleri üzerinden etki gösterdiğinden bahsetmektedir (93, 94). Manni ve ark.'nın (92) derideki sempatik sistem cevabı ile immun cevapta rol oynayan peptidoglikanlar arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında, psoriasis plaklarında IFN- γ , IFN- β , IL-12, IL-23 gibi kemokinlerin aktivitesinin arttığını, derideki adrenerjik sistemin inhibe olduğunu bildirmişlerdir. Shahabi ve ark. (9) immün aracılı hastalıklarda sempatik sistemin rolünü araştırmışlar, bu çalışma sonucunda proinflamatuvar sitokinlerin inflamasyon alanında sempatik sinir sistemini inhibe ettiğini ve inflamasyon dışı alanlarda sempatik tonusu arttırdığını bildirmişlerdir.

İnflamatuvar deri hastalıklarında stres ile immün sistem ve ANS fonksiyonları arasında yakın ilişki olduğunu bilinmektedir. Özellikle psoriasis hastalarında stres sonrası NK hücrelerinde geçici artış görülmekte, bu durumu kandaki noradrenalin seviyesinin yükselmesi izlemektedir (8). Buske ve ark. (95) psoriasis vulgarisli hastalarda stres ile endokrin cevap arasındaki ilişkiyi incelemişler, psoriasisli hastalarda stresle sempatik adrenomedullar sistem cevabının arttığını, fakat hipotalamus-hipofiz-adrenal aks cevabının değişmediğini saptamışlardır. Psoriasisli hastalarda deneysel strese bağlı kardiovasküler sistem cevabını araştıran bir çalışmada, psoriasisli hastalar ile kontrol gruplarının stres sonrası sistolik/diyastolik kan basıncı ve hemodinamik cevapları karşılaştırılmış olup araştırma sonucunda, psoriasisli hastalarda bu değerlerin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (96). Yapılan bu çalışmalar psoriasisli hastalarda kandaki adrenalin düzeyini saptayarak dolaylı yolla otonom sinir sisteminin etkilendiğini göstermektedir. Tüm bu çalışmalar genel olarak psoriasisli hastalarda sempatik aktivitenin arttığını, ancak inflamasyonun olduğu bölgelerde ise sempatik aktivitenin azaldığını bildirmektedir.

Lepra, skleroderma, palmoplantar hiperhidroz gibi hastalıklarda sempatik sinir sistemi aktivitesi araştırılmıştır (97, 98). Lepralı hastalarda yapılan bir çalışmada ANS fonksiyonları parmak kan akımı ölçümü, lazer doppler akım ölçümü, parmak deri ısısı ve SSR yöntemleriyle değerlendirilmiş. SSR yöntemi dışındaki diğer yapılan testlerde hasta ile kontrol grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. SSR yöntemi kullanılarak yapılan değerlendirmede ise hasta grubunun %60.9'da, kontrol grubunun %6.3'de anormal SSR cevabı saptanmıştır.

Çalışmanın sonucunda SSR yönteminin ANS fonksiyonlarını değerlendirmede duyarlı bir yöntem olduğu bildirilmiştir (97). Palmar hiperhidrozlu hastalarda SSR yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada SSR sonuçları normal cevap, küçük amplitüd, multifazik ve cevapsızlık şeklinde dört kategoriye ayrılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastaların palmar durumları da dört gruba ayrılarak incelenmiştir. 26 hastada palmar bölgenin sıcak ve nemli, 7 hastada kuru ve sıcak, 7 hastada soğuk ve ıslak, 4 hastada soğuk ve kuru olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %25’de normal SSR cevabı alınırken, %25’de SSR cevapsızlığı saptanmış, geriye kalan %50 hastada küçük amplitüdü ve multifazik şeklinde anormal SSR cevabı alınmıştır. Çalışmanın sonucunda palmar hiperhidrozlu hastalarda derinin palmar bölge ısı ve nem oranının farklı tipte SSR cevabının gelişmesinde rol oynadığı bildirilmiştir (98).

Behçet hastalığında otonom sinir sisteminin etkilendiğine dair literatürde az sayıda yayın bulunmaktadır (99). Mesane disfonksiyonu, ortostatik hipotansiyon, tat almada bozukluk gibi otonom disfonksiyon bulguları olan Behçet hastalarının katıldığı bir çalışmada ANS fonksiyonu RRIV ve SSR yöntemleri ile değerlendirilmiş ve sağlıklı kontrollerle aralarında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Bu çelişkili sonucu, hastaların şikayetlerini yanlış yorumlamalarından kaynaklanmış olabileceği şeklinde değerlendirmişlerdir (100).

Önceki çalışmalarda AD hastalarındaki cilt kuruluğu nedeni olarak kronik inflamasyon suçlanmaktaydı. Günümüzde yapılan çalışmalarda kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ve AD’ lilerde görülen cilt kuruluğuna otonomik disfonksiyonun neden olduğu bildirilmiştir (101). Zakrzewska-Pniewska ve ark. (7) kronik üremik hastalarda kaşıntının otonomik nöropati ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında üremik hastaların %59’unda anormal azalmış RRIV ve hastaların %45’inde anormal azalmış SSR sonuçları olduğunu tespit etmişlerdir. Kaşıntının varlığı ile RRIV sonuçları arasında herhangi bir ilişki bulunmazken, hipohidroz ile patolojik SSR sonuçları arasında ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada terleme azlığının otonom sinir sisteminin diğer bulguları yanında daha az dramatik olduğundan kayda değer alınmadığı bu nedenle gözden kaçabileceği belirtilerek, kserozis ve hipohidrozisin disotonomiyi gösteren önemli işaretler olduğu vurgulanmıştır. Çalışmanın sonucunda SSR’nin üremik hastalarda otonom

disfonksiyonun değerlendirmesinde kullanılan faydalı bir teknik olduğu bildirilmiştir.

Çiçek ve ark. (6) AD' li hastalar üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, hasta ve kontrol grubunun RRIV ve SSR değerleri karşılaştırmış ve aktif lezyonu olan hasta grubunda kontrol grubuna oranla SSR latans değerlerinde anlamlı derecede uzama olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada sebace bezlerin androjen hormonlarının etkisi altında çalıştığını, ancak muskuli erekteör pili kasının sempatik yolla aktive edildiği ve bu kasın kasılması sırasında sebace bezin sıkıştırılarak sebum sekresyonunu arttırdığı vurgulanmıştır. Çalışmanın sonucunda AD'li hastalarda görülen sempatik disfonksiyonun; sekonder olarak m. erekteör pili kasının fonksiyonunu bozduğu böylelikle sebace bez salgılanmasının azaldığı ve bu durumun cilt kuruluşuna neden olduğu bildirilmiştir.

Vitiligo etyopatogenezinde otoimmün, otositotoksik ve nöral faktörlerin suçlandığı bir deri hastalığıdır (102). Yapılan çalışmalarda lezyonlu deri keratinositlerinde adrenalin ve noradrenalin biyosentezi ve sekresyonlarının artmış olması, vitiligo maküllerinde normal deriye göre terlemenin daha fazla ve lokal ısının daha yüksek bulunması patogeneizde suçlanan nöral teoriyi destekler niteliktedir (102, 103). Doğramacı ve ark. (104) nöral teoriden yola çıkarak generalize vitiligo hastalarda sempatik fonksiyonu SSR yöntemi ile değerlendirmişler ve bu çalışma için vitiligolu hastalarla sağlıklı kontrol grubunun SSR latans ve amplitüd değerlerine bakmışlardır. Çalışmanın sonucunda hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptamamış ve vitiligo hastalarında sempatik deri cevabının etkilendiğini bildirmişlerdir. Yapılan benzer bir çalışmada hipotroidi ve vitiligo birlikteliği olan hastalarda sempatik disfonksiyon tespit edilmiş, fakat bu duruma tiroksin metabolizmasının mı ya da immunolojik mekanizmaların mı neden olduğu açıklanamamıştır (105).

Dolu ve ark. (106) generalize vitiligolu hastalarda PUVA tedavisi öncesinde ve sonrasında elektrodermal aktiviteleri değerlendirmişler ve elektrodermal aktivitenin vitiligolu hastalarda etkilendiğini PUVA tedavisi sonrasında ise aktivitenin normal seviyelere ulaştığını saptamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda vitiligolu hastalarda artış gösteren plazma ve lezyon bölgesindeki katekolamin seviyelerinin PUVA tedavisi sonrası azaldığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada

PUVA tedavisi sonrası hücrelerde metabolik ve yapısal değişiklikler görüldüğü ve bu olayın elektrodermal aktiviteyi etkileyebileceğı belirtilmiştir.

Literatürde psoriazisli hastalarda ANS' in sempatik deri cevabını sinir iletimi yoluyla değerlendirilen sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bir ve ark' ın (11) yapmış olduğu bu çalışmaya 30 plak psoriazisli hasta, 15 generalize vitiligolu hasta ve 23 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Tüm hastaların SSR latans ve amplitüd değerlerine bakılmış, psoriazis ve vitiligo hastalarında kontrol grubuna oranla SSR latans değerlerinde uzama saptanmış fakat bu uzama istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmanın sonucunda SSR'in sempatik sistemi değerlendiren mevcut tek test olduğu; fakat bu testin tek başına sempatik sistemi değerlendirme konusunda yeterli olmadığı belirtilmiş, psoriazis ve vitiligo patogenezinde sempatik disfonksiyonun sekonder olarak etkili olabileceğı bildirilmiştir.

Derinin kan damarları ile ter bezlerinin innervasyonu miyelinsiz sempatik sinir lifleri tarafından taşınır ve innerve edilir (1). Psoriazis plaklarında terlemede azalma olması, bu hastalarda sempatik disfonksiyon olabileceğı görüşünü desteklemektedir. Biz de çalışmamızda plak tipi psoriazisli hastalarda ANS fonksiyonlarını değerlendirdiğimizde; parasempatik sistemin etkilenmediğı, sempatik sistemin ise etkilendiğini saptadık.

Çalışmamızın sonucunda psoriazisli hastalarda derinin ter bezlerini innerve eden sempatik sudomotor aktivitede azalma olduğunu tespit ettik. Sempatik aktivitedeki bu azalmanın hastalıkta gözlenen terleme kaybına katkısı olduğunu düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroglu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 745-764.
2. Baykal C. İnflamatuvar Dermatozlar. Dermatoloji Atlası. 2. baskı, İstanbul: Argos iletişim, 2004: 132-183.
3. Gürer AG, Adışen E. Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. Turkderm 2008; 42: 15-17.
4. Pişkin G. Psoriyazisin patogenezi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 5-12.
5. Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. J Invest Dermatol 2002; 118: 745-751.
6. Cicek D, Kandi B, Berilgen MS, Bulut S, Tekatas A, Dertlioğlu SB, et al. Does autonomic dysfunction play a role in atopic dermatitis? Br J Dermatol 2008; 159: 834-838.
7. Zakrzewska-Pniewska B, Jedras M. Is pruritus in chronic uremic patients related to peripheral somatic and autonomic neuropathy? Study by R-R interval variation test (RRIV) and by sympathetic skin response (SSR). Neurophysiol Clin 2001; 31: 181-193.
8. Darsow U, Ring J. Neuroimmune interactions in the skin. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001; 1: 435-439.
9. Shahabi S, Hassan ZM, Jazani NH, Ebtekar M. Sympathetic nervous system plays an important role in the relationship between immune mediated diseases. Med Hypotheses 2006; 67: 900-903.

10. Cantürk T. Ter Bezi Hastalıkları. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1285-1294.
11. Bir LS, Aktan Ş. Sympathetic skin response in psoriasis and vitiligo. *Journal of the Autonomic Nervous System* 1999; 77: 68-71.
12. Habif TP. *Clinical Dermatology*. 3th ed, St. Louis: Mosby-Year Book, 1996: 190-212.
13. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, et al (editors). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5th ed, New York: Mc Graw Hill, 1999: 495-521.
14. Güneş AT, Altın D. Psoriazisin Tarihçesi ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 1-4.
15. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the World. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 16-17.
16. Kundakçı N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002; 41: 220-224.
17. Braun-falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Erythematopapulosquamous disease. *Dermatology*. 2. edition, Berlin: Springer-Verlag, 2000: 585-607.
18. Elder JT, Nair PJ, Voorhess JJ. Epidemiology and the genetics of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 24-27.
19. Mallon E, Newson R, Bunker CB. HLA-CW6 and the genetic predisposition to psoriasis: a meta-analysis of published serologic studies. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 693-695.
20. Ergun T. Psoriazisin Etyopatogenezi. *Turkderm* 2008; 42: 18-22.

21. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 14: 1-7.
22. Kundakçı N, Oskay T, Ölmez U, Tutkak H, Gürgey E. Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age onset. *Int J Dermatol* 2002; 41: 345-348.
23. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p: evidence for further disease loci revealed by two-stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 813-820.
24. Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R. Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. *Science* 1994; 264: 1141-1145.
25. Matthews D, Fry L, Powles AV. Evidence for familial psoriasis maps to chromosome 4q. *Nat Genet* 1996; 14: 231-233.
26. Capon F, Novelli G, Semprini S. Searching for psoriasis susceptibility genes in Italy: genome evidence for a new locus on chromosome 1. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 32-35.
27. Barker J. Genetic aspect of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 321-325.
28. Odom RB, James WD, Berger TG. *Seborrheic Dermatitis, Psoriasis, Recalcitrant Palmoplantar Eruptions, Pustular Dermatitis and Erythema*. Andrew's disease of the skin: Clinical dermatology. 9 th edi. Philadelphia: W.B Saunders Company, 2000; 214-253.
29. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis: recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 159-165.
30. Bilen N. Non-püstüler psoriasis, *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 22-26.

31. Katsambas A, Sstavropulos PG. Katsboula V, Kostakis P, Panayiotopoulos A, Cristofidou E, Petridis A. Impetigo herpetiformis during puerperium. *Dermatology* 1999; 198: 400-402.
32. Aktaş A. Püstüler Psoriyazis ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 27-31.
33. Baykal C. Tırnak Hastalıkları. *Dermatoloji Atlası*. 2. baskı, İstanbul: Argos iletişim, 2004: 448-477.
34. Şanlı H. Tırnak Psoriyazisi ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 39-45.
35. Tuncer S. Psoriyatik Artrit. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 32-38.
36. Gladman DD, Brockbank J. Psoriatic arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 1511-1522.
37. Pitzalis C. Skin and joint disease in psoriatic arthritis: what is the link. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 480-483.
38. Bahadır S, Yaylı S. Psoriyazise eşlik eden sistemik bozukluklar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 56-61.
39. Schneider JM, Matthews JH, Graham BS. Reiter's syndrome. *Cutis* 2003; 71: 198-200.
40. Kataria RK, Brent LH. Spondyloarthropathies. *AM Fam Physician* 2004; 69: 2853-2860.
41. Sanchez-Palacios C, Chan LS. Development of pemphigus herpetiformis in a patient with psoriasis receiving UV-light treatment. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 346-349.
42. Lee CW, Ro YS, Kim JH. Concurrent development of pemphigus foliaceus and psoriasis. *Int J Dermatol* 1985; 24: 316-317.

43. Brasie FRA. Psoriyaziste dermatopatolojik özellikler. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 16-21.
44. Ozawa M, Aiba S. İmmunopathogenesis of psoriasis. Curr Drug Targets İnflamm Allergy 2004; 3: 137-144.
45. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opprtunities. J Clin İnvest 2004; 113: 1664-1675.
46. Walsh SRA, Shear NH. Psoriasis and the new biologic agent: interrupting a T-AP dance. CMAJ 2004; 170: 1933-1941.
47. Boyman O, Hefti HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Sute M, Nestle FO. Spontaneous Development of Psoriazis in a New Animal Model Shows an Essential Role for Resident T Cells and Tumor Necrosis Factor- (alpha). J Exp Med 2004; 199: 731-736.
48. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. Clin Exp Immunol 2004; 135: 1-8.
49. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 1-23.
50. Davla K, Beksaç M. Mononükleer hücrelerin matürasyonu. Ustaçelebi Ş (editör). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitapevi 1999; 153-159.
51. Kılıçturgay K. Kan hücrelerinin (beyaz seri) gelişimi: İmmünoloji 2000. 2. Baskı, İstanbul: Sanovel ilaç, 2000: 15-50.
52. Deniz G, Direskeneli GS. İmmünolojide Gelişmeler-IV. İstanbul: Erka Matbaacılık, 2004: 49-167.
53. Lui CC, Peussia B, Young JD. The emerging role IL-15in NK-cell development. İmmünol Today 2000; 21: 113-116.

54. Fraticelli P, Sironi M, Bianchi G, D'Ambrosio D, Albanesi C, Stoppacciaro A, Chieppa M. Fractalkine (CX3CL1) as an amplification circuit of polarized Th1 responses. *J Clin Invest* 2001; 107: 1173-1181.
55. Kapsenberg ML. Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 984-993.
56. Schluns KS, Lefrancois L. Cytokine control of memory T-Cell development and survival. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 269-279.
57. Cassatella MA, Meda L, Gasperini S, D'Andrea A, Ma X, Trinchieri G. Interleukin-12 production by human polymorphonuclear leukocytes. *Eur J Immunol* 1995; 25: 1-5.
58. Yawalkar N, Karlen S, Hunger R, Brand CU, Braathen LR. Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 1053-1057.
59. Ruckert R, Asadullah K, Seifert M, Budagain UM, Arnold R, Trombotto C, et al. Inhibition of keratinocyte apoptosis by IL-15: a new parameter in the pathogenesis of psoriasis? *J Immunol* 2000; 165: 2240-2250.
60. Ohta Y, Hamada Y, Katsuoka K. Expression of IL-18 in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2001; 293: 334-342.
61. Jackson M, Howie SE, Weller R, Sabin E, Hunter JA, McKenzie RC. Psoriatic keratinocytes show reduced IRF-I and STAT-1 alpha activation in response to gamma-IFN. *Faseb J* 1999; 13: 495-502.
62. Britschgi M, Pichler WJ. Acute generalized exanthematous pustulosis, a clue to neutrophil-mediated inflammatory processes orchestrated by T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 325-331.
63. Linden KG, Weinstein GD. Psoriasis: Current perspectives with an emphasis on treatment. *Am J Med* 1999; 107: 595-605.

64. Akan T. Topikal kortikosteroid kullanımı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 599-604.
65. Nathan AW, Rose GL. Fatal iatrogenic Cushing's syndrome. *Lancet* 1979;1: 207.
66. Kaya Tİ. Psoriazisin topikal tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 68-73.
67. Leman J, Burden D. Psoriasis in children. *Pediatr Drugs* 2001; 3: 673-680.
68. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CEM. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Therap* 2000; 25: 1-10.
69. Van De Kerkhof PCM. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizza JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 1. ed. Edinburgh: Mosby, 2003: 125-149.
70. Capella GL, Finzi AF. Psoriasis, lichen planus, and disorders of keratinization: Unapproved treatments or indications. *Clin Dermatol* 2000;18: 159-169.
71. Carroll GL, Clarke J, Camacho F, Balkrishnan R, Feldman SR. Topical tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol*. 2005; 141: 43-46.
72. Gupta AK, Chow M. Pimecrolimus: A review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 493-503.
73. Cantürk MT, Aydın F. Psoriyazis Tedavisinde Fototerapi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 80-83.
74. Aytekin S. Psoriyazis Tedavisinde Sistemik İlaçlar ve Tedavi Rejimleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 74-79.
75. Sterry W, Barker J, Boehncke WH, Bos JD, Chimenti S, Christophers E, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004; 151: 3-17.

76. Boffa M. Methotrexate for psoriasis: current European practice. A postal survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 196-202.
77. Orfanos C, Geilen CC. Standard and innovative therapy of psoriasis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 81-87.
78. McClure SL, Valentine J, Gordon KB. Comparative tolerability of systemic treatments for plaque-type psoriasis. *Drug Saf* 2002; 25: 913-927.
79. Zachariae H, Heickendorff L, Sogaard H. The value of aminoterminal propeptide of type III procollagen in routine screening for methotrexate-induced liver fibrosis: a 10-year follow-up. *Br J Dermatol* 2001; 144: 100-103.
80. Risteli J, Sogaard H, Oikarinen A, Risteli L, Karvonen J, Zachariae H. Aminoterminal propeptide of type III procollagen in methotrexate-induced liver fibrosis and cirrhosis. *Br J Dermatol* 1988; 119: 321-325.
81. Kirby B, Lyon CC, Griffiths CE, Chalmers RJ. The use of folic acid supplementation in psoriasis patients receiving methotrexate: a survey in the United Kingdom. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 265-268.
82. French AE, Koren G; Motherisk Team. Effect of methotrexate on male fertility. *Can Fam Physician* 2003; 49: 577-578.
83. Gulliver WP. Cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Cutis* 2000; 66: 365-369.
84. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC, et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1-23.
85. Tauscher AE, Fleischer AB Jr, Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg* 2002; 6: 561-570.
86. Dauden E, Sanchez-Peinado C, Ruiz-Genao D, Garcia-F-Villalta M, Onate MJ, Garcia-Diez A. Plasma trough levels of mycophenolic acid do not correlate with

- efficacy and safety of mycophenolate mofetil in psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 132-135.
87. Erdem C. Psoriyazisde Biyolojik Tedavi Ajanları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 84-88.
88. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 20: 2014-2022.
89. Gootlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. İnfliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAAD* 2004; 51: 534-542.
90. Robinson JK. Linking publication about efalizumab effectiveness with safety concerns. *Arch Dermatol* 2009; 145: 1338.
91. Onsun N. Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. *Turkderm* 2008; 42: 31-41.
92. Manni M, Maestroni GJ. Sympathetic nervous modulation of the skin innate and adaptive immune response to peptidoglycan but not lipopolysaccharide: involvement of beta-adrenoceptors and relevance in inflammatory diseases. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 80-88.
93. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve-an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 595-638.
94. Bedoui S, Miyake S, Straub RH, von Hörsten S, Yamamura T. More sympathy for autoimmunity with neuropeptide Y? *Trends Immunol* 2004; 25: 508-512.
95. Buske-Kirschbaum A, Ebrecht M, Kern S, Hellhammer DH. Endocrine stress responses in TH1-mediated chronic inflammatory skin disease (psoriasis vulgaris) do they parallel stress-induced endocrine changes in TH2-mediated inflammatory dermatoses (atopic dermatitis)? *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 439-446.

96. Mastrolonardo M, Picardi A, Alicino D, Bellomo A, Pasquini P. Cardiovascular reactivity to experimental stress in psoriasis: a controlled investigation. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 340-344.
97. Wilder-Smith A, Wilder-Smith E. Electrophysiological evaluation of peripheral autonomic function in leprosy patients, leprosy contacts and controls. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1996; 64: 433-440.
98. Chu EC, Chu NS. Patterns of sympathetic skin response in palmar hyperhidrosis. *Clin Auton Res* 1997; 7: 1-4.
99. Aksoyek S, Aytemir K, Ozer N, Ozcebe O, Oto A. Assessment of autonomic nervous system function in patients with Behcet' s disease by spectral analysis of heart rate variability. *J Auton Nerv Syst* 1999; 77: 190-194.
100. Karatas GK, Onder M, Meray J. Autonomic nervous system involvement in Behcet's disease. *Rheumatol Int* 2002; 22: 155-159.
101. Chemmanam T, Pandian JD, Kadyan RS, Bhatti SM. Anhidrosis: a clue to an underlying autonomic disorder. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 94-96.
102. Yaylı S, Bahadır S, Deger O, Cimsit G, Alpay K. Vitiligo etyolojisinde nöropeptid Y' in rolü var mı? *Turkderm* 2005; 39: 41-45.
103. Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, Buttner G, Swanson N, Korner C, Ehrke C. Increased monoamine oxidase A activity in the epidermis of patients with vitiligo. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 14-18.
104. Doğramacı AÇ, Okuyucu EE. Vitiligo Hastalarında Sempatik Deri Cevabı. *Türkderm* 2009; 43: 58-60.
105. Merello M, Nogues M, Leiguarda R, Lopez Saubidet C, Florin A. Abnormal sympathetic skin response in patients with autoimmune vitiligo and primary autoimmune hypothyroidism. *J Neurol* 1993; 240: 72-74.

106. Dolu N, Ferahbas A, Ozesmi C, Peker D, Acik C. Effect of PUVA therapy on electrodermal activity parameters in vitiligo patients. *Auton Neurosci* 2005; 118: 102-107.

6. ÖZGEÇMİŞ

27.05.1981 tarihinde Kahramanmaraş'ın Pazarcık ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Diyarbakır'da, lise öğrenimimi Gaziantep'te Gaziantep Lisesi'nde tamamladım. 1999 yılında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım ve 2005 yılında mezun oldum. 2006 Nisan Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları ihtisasını kazanarak 2006 yılı Haziran ayında göreve başladım. Halen aynı görevime devam etmekteyim