

69328

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**METOTREKSAT İLE TEDAVİ EDİLEN
PSORİASİS VULGARİSLİ HASTALARIN
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI NİTRİK OKSİT
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. NİLGÜN SOLAK TEKİN

ANKARA-2000

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
BULGULAR.....	38
TARTIŞMA.....	46
SONUÇ.....	51
ÖZET.....	52
SUMMARY.....	53
KAYNAKLAR.....	54

GİRİŞ

Psoriasis kronik seyirli, tekrarlayıcı, inflamatuvar ve hiperproliferatif bir deri hastalığıdır. Hastalık keskin sınırlı, eritemli, indüre plaklar üzerine yerleşmiş, sedef renkli skuamlar ile karakterizedir.

Günümüzde hastalığın patogenezinde en çok, immünolojik mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Özellikle, hastalığın histopatolojisinde T lenfositlerden zengin infiltrasyon bulunması ve hücrel immünitenin mediatörleri olan sitokinlerin, psoriasisli hastaların kanında, psoriatik lezyonlarda veya lezyon üzerinde oluşturulan bül sıvısında saptanması patogeneizde immünolojik mekanizmalara dikkat çekmektedir. Psoriasisli hastalarda kanda ve deride hücrel immüniteyle ilişkili pek çok değişiklik olduğu gösterilmiştir. Kanda saptanan değişiklikler T lenfositlere, monositlere ve nötrofillere aittir. Deride ise T lenfositlere, sitokinlere ve mast hücrelere ilişkin değişiklikler saptanmıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, nitrik oksitin (NO) inflamatuvar sitokinlerle indüklendiği immün regülasyon ve inflamasyonda rolü olduğu gösterilmiştir. Birçok inflamatuvar dermatozda NO düzeylerinin yükseldiği belirlenmiştir.

Psoriasisli hastaların lezyonlu doku örneklerinde de NO düzeylerinde yükselme olduğu gösterilmiştir. Ancak psoriasisde serum NO düzeylerine ilişkin tek bir çalışma yapılmış ve bu çalışmada inflamasyonlu ve inflamasyonsuz dönem NO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır.

Biz çalışmamızda, sistemik inflamatuvar bir dermatoz olan psoriasis etyopatogenezinde NO'in rolünü, psoriasisde klinik tutulumun yaygınlığını gösteren bir skorlama olan PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ile ilişkisini ve psoriasis tedavisinde kullanılan metotreksatın NO düzeyine etkisini araştırdık.

GENEL BİLGİLER

PSORİASİS

Psoriasis etyolojisi bilinmeyen, inflamasyon ve hiperproliferasyon ile karakterize kronik, tekrarlayıcı, eritemli ve skuamlı bir hastalıktır. Sıklıkla diz, dirsek, sakral bölge, eklemlerin dış yüzleri ve saçlı deride simetrik yerleşimli, eritemli zeminde beyaz sedef rengi skuamalarla karakterize papul veya plak tarzında lezyonlarla seyretmektedir^{15,17,26,50,65}.

Tarihçe

Bilinen en eski deri hastalıklarından birisi olan psoriasis ilk kez Hippocrates (MÖ.460-377) tarafından tanımlanmıştır. Hippocrates psoriasisini "psora" ve "lepra" terimleriyle tanımlamıştır. Celcus (MÖ.25-MS.45) ise bu hastalığı bir tür impetigo olarak kabul etmiştir. Yüzyıllarca lepra ile karıştırılan hastalık ilk kez 1809'da R. Willian tarafından doğru olarak tanımlanmış, ancak lepradan tam olarak ayırlanamamıştır. Bu ayırım 1841'de Ferdinand von Hebra tarafından yapılmıştır^{15,17,50,65}.

Epidemiyoloji

Psoriasis farklı toplumlarda prevalansı değişebilmekle birlikte tüm dünyada görülebilen bir hastalıktır²⁶. İnsidansı ortalama %1-3 arasında değişmektedir^{15,17,23,26,50,65}. Batı Avrupa ve İskandinavya ülkelerinde insidansı %1.5-3, ABD'de ise %1 civarındadır. Kuzey ülkelerinde yaklaşık %5, Çin'de %0.123 olarak saptanmıştır. En sık beyaz ırkta görülen psoriasis Japonlar, zenciler ve kızilderililerde oldukça az görülmektedir^{15,17,26}.

Kadın ve erkeği genellikle eşit tutar, fakat kadınlarda başlangıç yaşı erkeklere oranla daha düşük olma eğilimindedir. 15 yaş altında başlangıcın ailede psoriasis öyküsüyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Erken başlangıç yaşı

hastalığın yaygınlığını ve tedaviye yanıtını etkilemektedir^{4,15,17,50}. Buna rağmen hastalık her yaşta ortaya çıkabilir. Literatürde doğumda aktif lezyonlarla karakterize konjenital bir psoriasis olgusu bildirilmekle birlikte başlangıç yaşı 108 olan bir olgu da bulunmaktadır^{17,26}. Hastalığın ortaya çıkışı 20-30 ve 50-60 yaşları arasında belirgin artış göstermektedir^{30,62}. Olguların yaklaşık 1/3'ünde 1-50 yıl arasında değişen spontan remisyonlar gözlenebilir. Hastalık üzerine sıcak ve güneşin olumlu, soğğun ise olumsuz etkisi vardır^{15,17,26,50}.

Klinik

Psoriasis klinik olarak iki ana grupta değerlendirilir¹⁷

1. Nonpüstüler psoriasis

- a) Psoriasis vulgaris
- b) Eritrodermik psoriasis
- c) İvers psoriasis

2. Püstüler psoriasis

- a) Jeneralize püstüler psoriasis (von Zumbusch)
- b) Anuler püstüler psoriasis
- c) Lokalize püstüler psoriasis (Palmoplantar ve Akrodermatitis Continua).

En sık görülen klinik tip olan psoriasis vulgariste, keskin sınırlı eritemli lezyonlar tipik olarak kuru, sedef renginde, lameller skuamalar ile kaplıdır. Başlangıçta 1-5 mm çapında olan ve üzerinde çok az kepek bulunan eritemli makül veya papüller, zamanla birleşerek geniş ve değişik şekillerde plaklar oluştururlar. Lezyonlar büyüklüklerine göre; punktata, guttata, numuler ve plak; şekil ve görünüşlerine göre ise, folliküler, antüler, sirsine, hipertrofik ve figüre gibi özel adlarla da tanımlanırlar. Derinin hemen her bölgesinde görülebilir de

en sık görüldüğü bölgeler; diz, dirsek, saçlı deri, lumbosakral bölge ve göbektir^{15,17,26,50}.

Hastaların lezyonsuz deri bölgesine fiziksel veya kimyasal travma uygulanmasını takiben 5-10 gün içinde tipik psoriasis lezyonu oluşur. Buna “Köbner Fenomeni” denir. Psoriasis papül veya plaklarının üzeri mekanik olarak kazınırsa skuamaların belirginleştiği ve lameller tarzda döküldüğü görülür. Bu bulgu “Mum Lekesi Fenomeni” olarak adlandırılır. Psoriatic skuamaların daha fazla kazınarak dökülmesi sağlanırsa ortaya noktasal kanama alanları çıkar. “Auspitz Fenomeni” denen ve tanısal önemi olan bu bulgu dermal papillaların üzerindeki epiderminin aşırı derecede incelmış olmasından kaynaklanmaktadır. İyileşen bir psoriatic plağın çevresindeki eritemli derinin konsantrik olarak renginin açılması sonucu lezyon çevresinde soluk renkli bir halo belirir. Buna “Woronof halkası” denir^{15,17,26,50}.

Psoriasis, klasik yerleşimin tersine, aksilla, meme altı, antekubital ve popliteal bölge, inguinal ve intergluteal bölge, kulak arkaları gibi büküm yerlerine yerleşirse bu tabloya “invers psoriasis” adı verilir. Buradaki lezyonlar eritemli, keskin sınırlı, infiltrate plaklar halindedir ve sürtünme ve nemden dolayı üzerlerinde skuam bulunmaz. El içi ve ayak tabanına yerleşir ise “palmoplantar psoriasis” olarak tanımlanır, lezyonlarda daha çok hiperkeratoz ve skuam hakimdir^{15,17,22,26,50}.

Mukozal tutulum seyrek olmasına rağmen glans penis tutulumu sıktır¹⁷.

Tırnak değişiklikleri psoriasisde sık görülür. Hastaların % 50’ sinde el tırnaklarının, % 35’ inde ayak tırnaklarının tutulduğu bildirilmiştir. Nadiren deride lezyon bulunmaksızın yalnızca tırnaklarda psoriasis bulguları olabilir. Eklem tutulumu olan psoriasisli hastalarda tırnaklar daha sık tutulur. Yüksek

tırnak, onikoliz ve “ oil spot” denilen tırnak plağının sarı ve yağlı görünüm alması en sık görülen tırnak lezyonlarıdır. Matriksin ileri derecede etkilenmesi sonucu şiddetli distrofi meydana gelebilir ve bu durum trakionişi olarak adlandırılır. Subungual hiperkeratoz ve splinter hemorajiler de psoriatik tırnakta görülebilir^{4,17,26,49}.

Psoriasis eklemler tutulumu da görülebilir. Seronegatif artritler grubunda kabul edilen psoriatik artrit ilk kez 19. Yüzyıl başlarında Dr. Jean Luis Alibert tarafından tarif edilmiştir^{14,17}. Hastaların % 5-8’ inde görülen bu durum 30-50 yaşları arasında pik yapar. Kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler¹⁷.

Vücudun neredeyse tamamının tutulduğu eritrodermik psoriasis eklemlerde kronik psoriasis vulgaris tablosunun tüm semptomları bulunabilmekte ancak skuamdan çok eritem ön plana çıkmaktadır. Genelde kronik psoriasislilerde kendiliğinden veya iatrojenik olarak oluşabildiği gibi nadiren doğrudan ortaya çıkar. Ateş, sıvı-elektrolit dengesizliği, sedimentasyon hızı artışı gibi bulgular tabloya eşlik edebilir^{15,17,26,50}.

Püstüller psoriasisin jeneralize şekli; akut sistemik bulgularla seyreden, inatçı, mukozal tutulumun da görülebildiği, eritemli zeminde steril püstüllerle seyreden ağır bir formdur. Püstüller psoriasisin anuler formu olduğu gibi lokalize formları da vardır^{15,17}.

Histopatoloji

Psoriasis vulgaris histopatolojisinde hiperkeratoz, parakeratoz, akantoz ve papillomatosis ile birlikte granüler tabakanın kaybolduğu gözlenir. Dermiste oldukça dilate ve kıvrımlı olan kan damarlarının çevresinde lenfosit, makrofaj, nötrofil ve yoğun mast hücrelerinden oluşan bir infiltrat vardır. Polimorfonükleer lökositlerin dermal papillalardan epidermise geçişi sonucunda

oluşan fokal spongiosis, hücre nekrozu ve stratum korneumda Munro mikroabseleri gözlenir. Munro mikro abseleri en erken görülen tanısall bulgulardandır ve eskimiş lezyonlarda görülmezler^{17,65}.

Laboratuvar Bulguları

Psoriasisın özgül laboratuvar bulgusu yoktur²⁶. Bununla birlikte olguların bir kısmında hiperürisemi, folat ve demir eksikliğine bağlı anemi, hypoalbuminemi, eritrosit sedimentasyon hızında artış, C-reaktif protein (CRP) pozitifliği, lökositoz, α -2 makroglobulinlerde, serum immünoglobulin A (IgA) ve IgA içeren immün kompleks düzeylerinde artma saptanmıştır^{15,17}.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Dikkatli bir dermatolojik ve histopatolojik inceleme ile psoriasis vulgarisin kesin tanısı konabilir. Ayırıcı tanıda; seboreik dermatit, pitriasis rubra pilaris, toksik püstüloidermi, liken planus, sifiliz, nörodermatit, mikozis fungoides, Bowen hastalığı, Paget hastalığı, Reiter sendromu, pitriasis rosea, pitriasis likenoides varioliformis akuta, konjenital iktiyosiform dermatitler, yüzeysel mantar enfeksiyonları ile ekzemalar akla gelmelidir^{15,17,26,50}.

Psoriasis ile Birlikteliği Bildirilen Hastalıklar

Seronegatif artrit, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, hipertansiyon, tıkaçıcı damar hastalıkları, kalp yetmezliği, obezite, diyabet, kronik orofarenks enfeksiyonlarının psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre daha sık bulunduğu bildirilmiştir^{15,17,31,32}. Pemfigus, pemfigoid, nörofibromatosis, aktinik retiküloid, vitiligo, lupus eritematosus, gut, tekrarlayan polikondrit, kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit ve HIV (İnsan İmmün yetmezlik Virusu) enfeksiyonları ile birlikteliği de bildirilmiştir¹⁵.

Psoriasisde bakteriyel ve viral deri enfeksiyonlarında anlamlı bir azalma gözlenmektedir. Ayrıca, sağlıklı bireylere göre psoriasisli hastalarda allerjik kontakt dermatit, ürtiker ve atopik dermatit sıklığının 3-25 kat azaldığı rapor edilmiştir¹⁷.

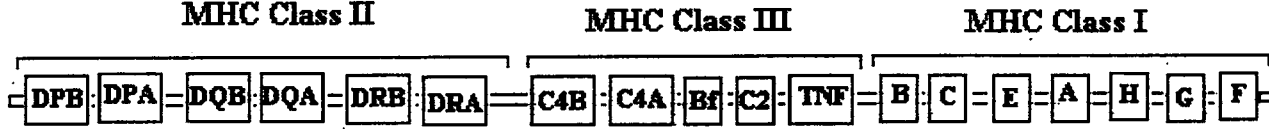
Etyopatogenez

Psoriatik derinin histopatolojik olarak incelenmesi başlıca keratinositlerdeki anormal diferansiasyon, hiperproliferasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile ilişkili bir patogeneze işaret etmektedir^{12,54}. Etyopatogenezde değişik faktörler suçlanmakla birlikte genel görüş psoriasisin multifaktöriyel ve multigenik bir hastalık olduğu yönündedir^{8,15,17,26,50,54}.

Ailesel yatkınlığın gözlenmesi psoriasisin genetik bir hastalık olabileceğini uzun yıllardır ortaya koymaktadır. Aileler ve ikizlerde yapılan çalışmalar ve derinlemesine HLA (İnsan lökosit antijen = human leucocyte antigen) analizleri genetik predispozisyonun önemini vurgulamaktadır. Genetik geçiş ile ilgili çelişkili yaklaşımlar olsa da yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan ve ailesel olan psoriasis tipi özellikle HLA Cw6, DR7, B1 ve B57 başta olmak üzere bir çok majör doku uygunluk antijeni ile birliktelik göstermektedir. Ailesel olmayan sporadik form ise yaşamın daha ileri dönemlerinde ortaya çıkmakta ve prognozu daha iyi seyretmektedir^{12,54}.

HLA antijenlerini kodlayan genler (MHC=Major Histocompatibility Complex) insanda 6. kromozomun kısa kolunda yerleşmektedirler. Başlıca üç ayrı grup MHC sınıfı tanımlanmıştır: MHC Class I, II, III . Doku uygunluğu ile ilgili antijenler MHC Class I ve II genleri tarafından kodlanır. MHC Class III genleri ise iki grubun arasında yerleşmiş bulunan, doku uygunluğu ile ilişkili olmayan, immün yanıtta rol oynayan bazı proteinlerin kodlandığı bölgedir. Bu

proteinler C4a, C4b, faktör B, C2 gibi bazı kompleman kısımları ve tümör nekroze edici faktör (Tumor Necrosis Factor=TNF) gibi bir sitokindir⁵⁷ (şekil 1).



Şekil 1. İnsan HLA Kompleksi

Psoriasisli hastaların % 38'inde TNF'ü kodlayan genin promotor bölgesinde bir mutasyon saptanmıştır³³. Yine TNF'e yakın bir gen bölgesi olan HLA-C ile psoriasis patogenezinin ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Bu gen bölgesine oldukça yakın yerleşimli olan ve lorikrin ve keratinin ilk 10 amino asiti ile homoloji gösteren bir yapıyı kodlayan genin varlığına işaret edilmektedir. Bu gen bölgesinin keratinosit farklanması ile ilgisi gösterilmiştir⁷¹.

1. kromozomun uzun kolu 21 ve 22. bandlarında keratinosit terminal farklanmasında önemi olan prolinden zengin, trikohiyalin, proflagrin, involikrin, lorikrin ve psoriasin peptitlerinin kontrol edildiği bir başka gen bölgesi tanımlanmıştır. İnsanda Mendel kalıtımıyla ilgili bir veri bankası (Outline Mendelian Inheritance in Man=OMIM) kromozom 6p21 (6. kromozom kısa kolu 21. band)' de PSORS I; kromozom 17q (17. kromozom uzun kolu)'de PSORS II ve kromozom 4 q (4.kromozom uzun kolu)'de PSORS III genlerini yayınlamıştır. Ayrıca kromozom 17q'da bir predispozisyon geni taşıyanlarda HLA-Cw6 birlikteliği vurgulanmaktadır. Kromozom 8q'da da psoriasisle ilgili bir gen saptanmış ve bu geni taşıyan bir ailede herediter multiple eksostoz ile birliktelik gösterilmiştir⁵⁴.

Genetik olarak psoriasise yatkın bireylerde fiziksel ve kimyasal travmalar, streptokokal enfeksiyonlar, endokrin faktörler, güneş ışığı, metabolik faktörler, alkol, ilaçlar, psişik ve fizik stresler gibi bir çok çevresel faktörün psoriasisin ortaya çıkışında ve alevlenmesinde rolü olduğu gözlenmektedir¹². Başlatıcı faktör ne olursa olsun deride gelişen hiperproliferasyon ve inflamasyon tablosu psoriasisde ortak bir özelliktir. Son yıllarda bu iki ortak noktanın temelinde immünolojik mekanizmaların var olduğu ortaya konmuştur.

Stratum korneum antijenlerine hedeflenen antikorlar, bu komplekslere tutunan kompleman kısımları ve bölgedeki nötrofillerin varlığıyla alevlenen inflamasyon fikri 1970'li yıllardan 1982'ye kadar patogenezin odak noktasını oluşturmuştur⁸. Bu yıldan sonra psoriatik lezyonlarda bulunan T lenfositleri hümmoral mekanizmaların önüne çıkmış ve patogeneizde başköşeye oturmuştur.

Psoriasis patogenezinde immünolojik mekanizmaların önemli olduğunu gösteren bazı bulgular vardır :

1. Psoriasis ve belli HLA antijenlerinin birlikteliği.
2. Psoriatik hastaların lezyonlu ve lezyonsuz derilerinde çok sayıda T lenfositin saptanması.
3. Anti-CD4 ve CD3 gibi T lenfosit antijenlerine karşı monoklonal antikor uygulanmasının psoriatik lezyonlarda düzelme sağlaması.
4. Psoriatik deride Langerhans hücre sayısının belirgin artışı.
5. Psoriatik deride daha belirgin olmak üzere hastaların serumlarında da bazı sitokinlerin düzeylerinin artması.
6. Psoriasisin metotreksat, siklosporin-A, steroidler ve fotokemoterapi gibi immünosupresif ajanlarla tedavi edilebilmesi v.b.⁵⁴.

Psoriasisin immün mekanizmalarına yönelik çalışmalar özellikle psoriatik epidermiste T hücre birikiminin nedeni ve hastalık patogenezindeki rolünü saptamayı amaçlamaktadır. Yapılan çalışmalar lezyon bölgesine lökosit göçünün ilk basamağında bu hücrelerin damar endoteline yapışmasının bulunduğunu göstermektedir. Bu ilişki damar endotelinde ve lökositler üzerinde bulunan adezyon moleküllerinin birleşmesi sayesinde gerçekleşir. Dermal endotelde gelişen bu olay normal deride gerçekleşmezken psoriatik deriye nötrofil ve lenfosit taşınmasında aktif rol oynar. Bu yolculuk IL-8 gibi kemoatraktan bir sitokinin yardımıyla epidermiste son bulur. Biyolojik olarak aktif IL-8 proteini psoriatik epidermiste ve skuamda bulunur, normal epidermiste yoktur. Psoriatik deride T hücreleri klon halinde bulunurlar. Bu klonlardan serbestlenen çözünür faktörler de keratinositleri aktive ederler. Bu faktörlerden IFN γ aktive T lenfositlerden salgınır ve psoriatik epidermiste saptanabilir. Keratinositlerde HLA DR ve ICAM-1 ekspresyonunu uyarır²¹. Bu yüzey proteinleri keratinositlere normal bir epidermis hücresi olmanın yanı sıra immün sistemle diyalog kurmada ayrıcalık kazandırmaktadırlar^{8,9}.

Günümüzde psoriasis patogenezinin söz edilirken etkilenen hücre grubunun keratinositler olduğu konusunda bir sözbirliği vardır. Artmış keratinosit turnoverı, psoriatik keratinositlerin apoptozise direçli olması, yapılan çalışmalarla saptanan epidermal büyüme faktörü (Epidermal Growth Factor=EGF), insulin benzeri büyüme faktörü (Insulin like Growth Factor=IGF), heparin bağlayan EGF benzeri büyüme faktörü (Heparin-Binding EGF-like Growth Factor=HB-EGF), asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörleri (aFGF,bFGF) gibi yapıların in vitro keratinosit çoğalmasını artırması ve bu faktörlerin yüksek düzeylerinin psoriatik deride bulunması olayın keratinositlerle

ilişkili hiperproliferasyon kısmını açıklayabilmektedir⁸. Bundan başka, proto onkojenler, poliaminler, siklik nükleotidler, kalmodulin (kalsiyum bağlayan protein) ve proteinazların da hücrel aktiviteyi artırdığı düşünülmektedir⁴.

Keratinositler, T hücreleri, dendritik hücreler, monositler ve makrofajlar, endotel hücreleri, mast hücreleri, nöronal hücreler, nötrofiller gibi pek çok hücre, sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri, adezyon molekülleri, lipid mediatörler, nöropeptidler ve T hücre reseptörleri aracılığıyla psoriatik süreçte rol almaktadırlar⁸.

Hiperplastik ve hiperkeratotik psoriatik epiderminin kök hücre sayılarının artmasının, bölünen hücrelerin hücre döngü sayılarının artması ve apoptozun azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir^{8,47}.

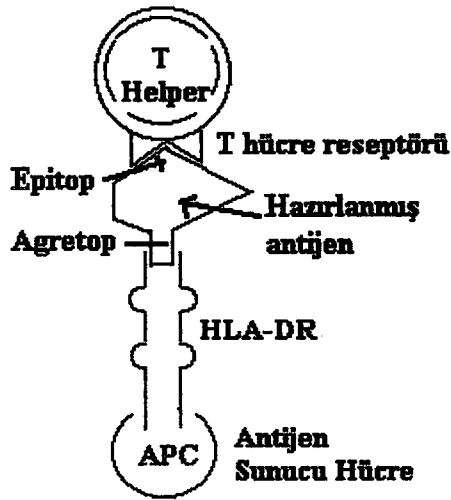
Epidermal hücre döngüsünün psoriatik hastalarda sekiz kez azaldığı ve proliferatif hücre popülasyonunun normalin iki katına çıktığı gösterilmiştir. Sağlıklı kişilerdeki epidermal germinatif hücrelerin %60-70'i büyüme döngüsüne girerken, psoriatik hastalarda bu oran %100 olarak bildirilmiştir¹⁷. Çalışmalar epidermal proliferasyon ve kutanöz inflamasyonun lezyonlu deri ile sınırlı kalmadığını, tutulum göstermeyen deri alanlarında da artmış olduğunu göstermiştir. Bu proinflamatuvar değişikliklerin lezyonlu deriye dönüşümünü önleyen mekanizmalar olarak sitokrom P-450 enzimlerinin indüksiyonu, proteaz inhibitörlerinin açığa çıkması veya sitokin ağındaki değişiklikler sorumlu tutulmuştur^{8,26,47}.

Patogeneze lenfosit penceresinden bakıldığında T lenfositlerin keratinosit çoğalması için gereken söz konusu büyüme faktörlerinin başlıca kaynağı olabildiği görülmektedir. Psoriatik deride bulunan lenfositler incelendiğinde bunların ağırlıklı olarak T_H (T helper=yardımcı T lenfosit)

fenotipinde ve aktive olmuş hafıza hücresi belirleyicilerini içerdikleri saptanmıştır (CD2, CD3, CD5, CLA, CD28, CD45R0, HLA-DR, CD25 CD27 v.b). Yapılan çalışmalar bu T lenfositlerinin bazı psoriatik antijenlere karşı duyarlı olduklarını göstermektedir. Yani bir şekilde keratinositlerde bulunan antijenlere karşı yanıt verebilmektedirler⁸.

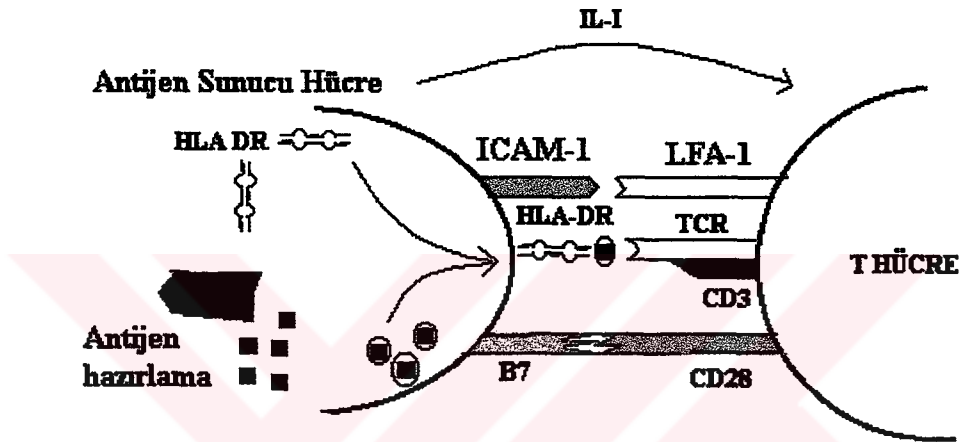
Yakın zamana kadar T lenfositlerine ilişkin çalışmalar Langerhans hücreleri, dendritik hücreler ve makrofaj gibi profesyonel antijen sunan hücrelerin etkisiyle bu otonaktivitenin geliştiğini önermekteydi. Aktive T hücreleri tarafından salınan sitokin ve büyüme faktörlerinin de keratinosit hiperproliferasyonu ile psoriasis gelişimini uyardığı düşünülüyordu. Şimdi ise ortamda bulunan T lenfositleri tarafından üretilen IFN γ gibi sitokinlerin etkisiyle keratinositlerde saptanan HLA-DR gibi moleküllerin varlığı keratinositlerin de bu antijen sunumunda etkin rol oynadığını düşündürmeye başlamıştır.

MHC Class II Molekülü aslında profesyonel antijen sunucu hücrelere (makrofajlar, dendritik hücreler, B lenfositleri v.b.) ait bir yapı olup, T_H lenfositlere antijen sunumunda anahtar görev almaktadır⁵⁷ (Şekil 2).



Şekil 2. Antijen Sunumu ve HLA-DR Molekülü

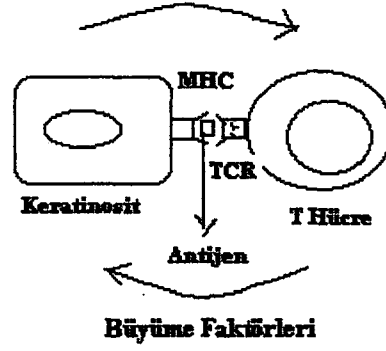
Antijen sunumunda HLA-DR'nin tek başına varlığı yeterli değildir. Gerçek anlamda sunumun sağlanabilmesi için başka adezyon molekülleri ve özellikle antijen sunucu hücrede bulunan bir yardımcı uyarıcı molekül varlığı gerekmektedir. Keratinositlerdeki ICAM-1 ve B7 molekülleri bu hücreleri profesyonel antijen sunucular kadar etkin hale getirebilir⁹ (Şekil 3).



Şekil 3. Antijen sunumu sırasında hücreler arası ilişki

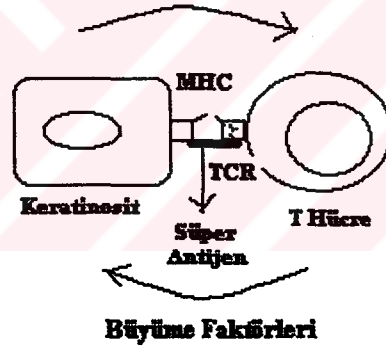
Böylece psoriatik epidermise nötrofil ve lenfositlerin çekilmesinde etkin olan keratinositler bölgedeki lenfositler tarafından salınan IFN γ gibi sitokinlerin etkisiyle HLA-DR ve ICAM-1 gibi moleküller üretmeye ve gerçek bir antijen sunucu gibi davranabilme potansiyeline sahip olurlar. Lenfositlerle etkileşimleri makrofaj –lenfosit ilişkisi gibi iki yönlü belirgin bir etkileşim halini alabilir^{8,9,54}(Şekil 4). Bu antijen sunumu klasik antijenler yerine stafilokok ve streptokok süperantijenleri ile de gerçekleşebilir (Şekil 5).

Yardımcı Uyarı ve Antijen Sunumu



Şekil 4. Keratinositler tarafından T hücre sine antijen sunumu.

Yardımcı Uyarı ve Antijen Sunumu



Şekil 5. Keratinosit-Süperantijen-T hücre İlişkisi

Süperantijenler , klasik antijenlerden farklı olarak herhangi bir antijen sunucu hücre tarafından işlenmeden Langerhans hücreleri, dermal dendritik hücreler, epidermise göç eden makrofajlar ve sitokinlerle uyarılmış keratinositlerde bulunan MHC klas II molekülü ile T hücre resptörünün V β bölgesi arasında çapraz bağlanma yeteneği olan bir grup bakteriyal ve viral proteindir. Bu bağlanma sonucunda genellikle belirgin bir T hücre çoğalması

olur. Süperantijenler antijen sunucu hücre olmaksızın da T hücre reseptörüne bağlanarak aynı etkiyi oluşturabilirler. Bu şekilde T hücre aktivasyonu için antijenle önceden karşılaşma gereksizdir ve T lenfositleri klasik uyarımdan farklı olarak antijenden bağımsız aktivasyona uğrarlar^{3,36}.

Psoriasis patogenezinde süperantijen teorisine ışık tutan akut guttat tarz psoriasisde streptokokal farenjiti takiben açığa çıkan streptokok süperantijenleri farenksi drene eden lenf nodlarındaki T hücrelerine bağlanarak bu hücreleri aktive ederler. Bu şekilde süreç başlamış olur. Bu akut olayın dışında çapraz reaktiviteden sorumlu olduğu düşünülen bir grup endojen antijenin otoimmün mekanizmalarla hastalığın kronikliğini sağladığı düşünülmektedir⁶⁰. Streptokokal M proteinleri ile tip I keratin arasında sekans homolojisi vardır. Bu yakın benzerliğin T hücresi düzeyinde çapraz reaktiviteye neden olduğu düşünülmektedir⁶⁶.

Tüm bu olaylar zinciri çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri, kemokinler gibi diğer ajanların da etkisiyle karmaşıklaşmakta ve keratinosit hiperproliferasyonunun gelişiminde etkili olmaktadır.

PSORIASİSTE TEDAVİ

Psoriasisde uygulanan tedaviler genellikle semptomatik olup, belli bir süre remisyon sağlamaktadır. Topikal ve sistemik tedavilerin amacı DNA sentezini inhibe ederek mitotik aktiviteyi azaltmak ve böylece epidermal turnover zamanını normale döndürmek ve antiinflamatuvar etki ile iyileşmeyi hızlandırmaktır^{15,17,26,50}.

Topikal tedavi:

Lokalize plak tip psoriasis, çoğunlukla ilk seçenek olan topikal tedavilere iyi yanıt verir. Topikal tedavide nemlendiriciler, salisilik asit gibi

keratolitik ajanlar, katran, antralin, kalsipotriol gibi vitamin D3 analogları ve kortikosteroidler kullanılır^{15,17,26,27,45,50}. Eskiden çok kullanılan kükürt, civa ve rezorsin gibi ilaçlar yan etkiler ve etkinliğinin azlığı nedeniyle kullanımdan kalkmıştır⁴. Topikal retinoik asit derivelerinden özellikle Tazaroten ses getirmiştir¹⁶.

Sistemik Tedavi:

Topikal tedaviye yanıt vermeyen veya vücut yüzeyinin yaklaşık % 20'sinden fazlasını tutan olgularda sistemik tedavi endikedir²⁷.

Ultraviole (UV) ile tedavi: DNA zincirleri arasındaki çapraz bağlanmayı engelleyerek DNA sentezine ve dolayısıyla hücre proliferasyonuna engel olmaktadır. Fotokemoterapi (PUVA), Banyo PUVA, Balneafototerapi (yüksek konsantrasyonlu tuzlu su banyosu+UVB tedavisi) ya da tek başına veya topikal tedavilerle birlikte selektif UVB tedavisi bu grupta ele alınabilir^{4,20,26,27}.

Retinoidler: Deride epidermal proliferasyon ve diferensiasyonda rol alırlar^{16,17,27}.

Siklosporin: İmmünosupresif etkilidir. IL-2 üretimine engel olarak T hücre aktivasyonu ve keratinosit hiperproliferasyonunu inhibe etmektedir^{16,17,26,27}.

Sistemik Kortikosteroidler: Sadece eritrodermik psoriasis, püstüler psoriasis ve psoriatik artritte kullanılırlar. Etkisinin antiinflamatuvar yolla olduğu düşünülmektedir^{17,26,50}.

Metotreksat: Bir folik asit antagonisti olan Metotreksat (methotrexate=Amethopterin,) 1958'den beri psoriasis tedavisine girmiş antimetabolit bir ajandır. Zayıf bi-karboksilik organik asit yapısında bir folik asit analogudur^{11,26,51}.

Folat vitaminleri üç ana ortak yapıya sahip esansiyel kofaktörler sınıfındadır. Bu üç ortak yapı, pteridin çekirdeği, p-aminobenzoik asid ve glutamik asiddir. Folatlar, tek karbonlu grupların transferinden sorumludur. Bu transfer yalnızca dihidrofolat redüktaz enzimi ile mümkündür. Metotreksat hücre içine aktif transportla girdikten sonra kompetitif olarak dihidrofolat redüktaz enzimine bağlanır. Enzimin bağlanmasıyla dihidrofolatın tetrahidrofolata yani aktif şekle dönüşümü engellenir. Tetrahidrofolat timidilat oluşumunda rol oynar. Timidilat yapılamazsa purin sentezi, dolayısıyla da DNA yapımı durur. Böylece metotreksat'ın mitozun S fazına özgü kemoterapötik etkisi ortaya çıkar^{6,26,51}.

Metotreksat psoriatik lezyonlarda asıl olarak hızlı bölünen bazal keratinositler üzerinden etki gösterir. Metotreksat'ın psoriatik lezyonlardaki çoğalan lenfoid hücreler üzerindeki sitotoksik etkisinin primer insan keratinositlerine göre 1000 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Metotreksat'ın antiinflamatuvar etkisinin hücre içinde 5-aminoimidazole-4-carboxyamideribonucleotide (AICAR) kümelenmesi ve adenzin salınımında artmayla gerçekleştiği düşünülmektedir. Adenzinin antiinflamatuvar etkisinin başlıca nötrofiller üzerinde olduğu, nötrofil adezyonunu ve reaktif oksijen ara ürünlerinin üretimini engellediği gösterilmiştir. Bu yeni bulgular püstüler psoriasiste metotreksat ile gözlenen potent antiinflamatuvar etkiyi açıklayabilmektedir^{26,63}.

Oral metotreksat'ın absorpsiyon hızı ve miktarı kişiden kişiye büyük farklar gösterir. Ayrıca doza bağımlı ve satüre olabilen bir intestinal absorpsiyonu vardır. Yiyeceklerle de metotreksat absorpsiyonu azalır. İntramusküler uygulanan metotreksat ise hızla emilir ve iki saatte kanda en yüksek değerine ulaşır^{11,63}. Dermatolojide kullanılan dozlarda kanda yarılanma

ömrü 6-7 saattir. %50-70 oranında plazma proteinlerine, özellikle de albümine bağlanır. Hücrelere bir taşıyıcı aracılığı ile girer. En yüksek doku seviyesine karaciğer ve böbrekte rastlanır^{11,26,51}.

Metabolizasyonu başlıca karaciğerde gerçekleşir. Atılımı başlıca böbrek yoluyla. 24 saat içinde 7-OH metotreksat olarak renal filtrasyon , sekresyon ve konsantrasyona bağlı tubuler reabsorbsiyonla atılır. Eliminasyon pek az oranda safra yoluyla tamamlanır^{11,26}.

Metotreksat dermatolojide oldukça sık kullanılan bir sitotoksik ajandır. En yaygın kullanım alanı psoriasis olmakla birlikte, proliferatif keratinizasyon bozukluklarında, otoimmün büllöz hastalıklarda, dermatomiyozit, greft versus host hastalığı, konjenital iktiyosiform eritroderma, lenfomatoid papulosis, parapsoriasis, Reiter sendromu, sarkoidoz, Sweet sendromu, Wegener granülomatozu gibi pek çok hastalıkta da kullanılabilir^{15,17,26,50}.

Metotreksat psoriasisde topikal tedavilerden yarar sağlanamayan dirençli olgularda iyi sonuç vermesi, düşük dozlarda etki etmesi ve tedavi sırasında hastaların normal günlük yaşantılarını sürdürebilmeleri gibi nedenlerden dolayı yaygın olarak kullanılır^{11,15,17,26,50,63}.

Metotreksat'ın psoriasisde kullanım dozu genellikle haftada bir 10-25 mg'dır. Tedavinin etkinliği için başlangıçta parenteral (iv veya im) uygulama tercih edilir. Metotreksat oral olarak da kullanılabilir. Haftada bir 12 saatlik aralarla p.o. 5 mg.'lık 3 doz halinde verilir. Bu rejim haftada bir verilen parenteral doz kadar etkin bulunmuştur²⁶.

Metotreksat'ın en sık görülen yan etkisi hepatotoksisitedir. Hastalarda tedaviden vazgeçilmesinin birinci nedenidir. Karaciğer toksisitesi kümülatif dozla ilgilidir. Diğer risk faktörleri yaş, obesite, tedavi sırasında alkol kullanımı,

diabet, daha önce geçirilmiş karaciğer veya böbrek hastalığıdır. Kümülatif doz 1,5 grama ulaştınca karaciğer biyopsisi önerilir^{17,26,27,50,68}.

Psoriasisteki gibi düşük doz tedavilerde nefrotoksisite görülmesi nadirdir. Böbrek toksisitesinin nedeni filtrasyon yetmezliği, 7 OH metotreksat'ın doğrudan toksik etkisi ya da metotreksat'ın asit idrarda erimeden kalıp tubullerde kristalizasyonuna bağlı olabilir. Bu riski önlemek için hastalar bol su içmelidir veya bikarbonat ile idrar alkalizasyonu yapılabilir¹¹.

Tedavi sırasında kemik iliği baskılanmasına bağlı lökopeni ve daha az olarak da trombositopeni görülebilir. Etki doza bağlıdır. Anemi ve agranülositoz son derece nadirdir. Bu hematolojik yan etkiler özellikle böbrek fonksiyonlarında yetersizlik veya ilaç etkileşimleri sonucu metotreksat'ın kan düzeyinin arttığı durumlarda görülür (Tablo-1)^{11,51}.

Bulantı ve kusma gastro intestinal sistem üzerinde en sık görülen yan etkilerdir. Ayrıca deri, sinir sistemi, pulmoner sistem, göz ve genito-üriner sistemde de yan etkileri bildirilmiştir^{5,6,11,51,68}.

Tablo-I: Metotreksat ile etkileserek toksisitesini artıran ilaçlar ^{1,11,17, 51}

Etki	İlaç
Plazma proteinlerine bağlanmasını engelleyerek serum metotreksat düzeyini artıran ilaçlar	Salisilatlar Tetrasiklinler Fenitoin Probenesid Kloramfenikol Sülfonamidler
Böbrekte tubuler fonksiyonları engelleyerek renal itrahi azaltarak metotreksat düzeyini artıran ilaçlar	Salisilatlar Probenesid Penisilinler Askorbik asit Sülfonamidler p-amino hipurik asid Fenilbutazon Non steroid anti inflamatuvarlar
Diğer mekanizmalar	Kolşisin Griseofulvin Etreinat Siklosporin-A Trimetoprim-Sulfometoksazol

Bu başlıca tedavilerin dışında, sık kullanılmayan veya henüz üzerinde çalışılan yeni yöntem ve tedavi ajanları şu şekilde özetlenebilir^{13,20,28,35,39,44,63,64,70}.

- Sulfasalazin
- Fumarik asit
- Kalmodulin inhibitörleri (Fenotiazin)

- Benoksoprofen
- Kriyoterapi
- Karbondioksit ve argon lazer
- Pulsed dye lazer
- Galvanoterapi
- Somatostatin
- Hemodiyaliz
- Gama interferon
- Ketokanazol
- Zidovudin (AZT)
- D3 vitamini
- Hidrokolloid okluziv terapi
- Balık yağı
- Monoklonal antikor uygulamaları (anti CD4 gibi)
- Takrolimus (FK506)
- TNF α ve TGF- β
- Peptid T
- Setirizin
- SDZ IMM 125
- Ranitidin
- 6-tioguanin
- R 68-151
- Vücut dışı fotoaferez (extracorporeal photoapheresis, ECP)

NİTRİK OKSİT

Nitrik oksit (NO) labil ve çok reaktif, serbest radikal özelliği taşıyan bir gazdır. NO'in eşleşmemiş bir elektronu vardır ve yüksüzdür. Yüksüz olması nedeniyle hücre zarlarından kolayca geçerek sinyalini iletebilir. NO, radikal moleküllerin özelliği olan eşleşmemiş elektronu nedeniyle oldukça reaktiftir. Sinyalini ilettikten sonra 6-10 saniyelik bir yarı ömürle metabolitlerine dönüşür^{42,46,61}.

NO'in in vivo olarak varlığı 1914'te Sir Henry Dale tarafından rapor edilmiştir. Damar içi asetilkolin enjeksiyonu sonrasında tavşan kulağında arteriyel kan akımında hızlanma ve vazodilatasyon gözlenmiştir. Asetilkolinin bu etkisi in vitro olarak doğrulanamamış, vazodilatasyon yerine vazokonstriksiyon yanıtı elde edilmiştir. 1980'de Furchott ve arkadaşları büyük damarlardan horizontal kesitle hazırlanan preparatlarda asetilkolin ile gevşeme yanıtı almış ve bu etkiyi damar endotelinden kaynaklanan bir maddeye bağlamışlardır. Aynı ekip bu maddeye endotel kökenli gevşetici faktör (Endothelial Derived Relaxing Factor, EDRF) adını vermiştir. 1987 yılında Palmer ve arkadaşları EDRF'ün bilinen biyolojik etkilerinden nitrik oksit (NO) adlı bir gazın sorumlu olduğunu bulmuşlardır. 1992 yılında bu önemli yapı "yılın molekülü" kabul edilmiştir².

NO özgül öncülü olan L-arjininden nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla yapılır. NOS ailesi yapısal ve indüklenebilir NOS'lar olmak üzere ikiye ayrılabilir. Yapısal NOS (cNOS) hücrede sürekli bulunur ve uyarıldığında geçici ve düşük miktarlarda NO sentezlenir. Buna karşılık indüklenebilir NOS (iNOS) ekspresyonu normalde olmaz. Uyarımla önce gen ekspresyonu olur. Sonra devamlı ve yüksek miktarlarda NO sentezlenir^{2,42,46}.

cNOS, Ca^{+2} /kalmodulin bağımlıdır. Endotel ve nöral dokularda daha çok bulunur. iNOS Ca^{+2} 'dan bağımsızdır ve daha çok endotel hücreleri, düz kas hücreleri, nötrofiller, hepatositler, eozinofiller, monosit ve makrofajlarda bulunur⁴⁵. Tablo II'de yapısal ve indüklenebilir NOS'ların hücresele dağılımları, tablo III'de benzerlik ve farkları ortaya konmuştur.

Tablo II.Yapısal ve İndüklenebilir NOS'ların Hücresel Dağılımları^{25,40}.

Hücre	eNOS	iNOS
Keratinositler	+	+
Melanositler	+	
Fibroblastlar	+	+
Endotel	+	+
Langerhans hücreleri		+
Trombositler	+	
Lenfositler		+
Makrofajlar		+
Damar düz kas hücreleri		+
Endo-miyokardiyum		+
Hepatositler		+
Kupfer hücreleri	+	
Pankreas β hücreleri	+	
Böbrek makula densa hücreleri	+	
Pulmoner epitel hücreleri		+
Nöronlar	+	
Glial hücreler	+	
Noradrenerjik/kolinerjik nöronlar	+	

Tablo III. Yapısal ve İndüklenebilir NOS'ların Karşılaştırılması^{25,40}.

	<u>cNOS</u>	<u>iNOS</u>
Yerleşimleri	Sitozol	Sitozol
NADPH'ye bağımlılık	+	+
Ca ⁺⁺ /kalmoduline bağımlılık	+	-
Sentezlenen NO düzeyi	Pikomol	Nanomol
Yapım süresi	Kısa	Uzun
Yanıt süresi	Ani	Gecikmiş
Glukokortikoidler	Etkilenmez	Engeller
İndükleyen sinyal	Damar basınç artışı	Bakteriyel endotoksinler
	UV radyasyon	Sitokinler
		Nöropeptidler
Moleküler hedef	Çözünür	Mitokondrial solunum
	Guanil siklaz	zinciri, Krebs siklusu veya
		RNA, DNA sentezindeki
		anahtar enzimler
Etkiler	Vazodilatasyon	İmmün defans
	Lokal kan akımı artışı	İmmünoregülasyon
	Eritem	
	Nöronal sinyaller	

iNOS yapımı ile sonuçlanan hücre içi basamaklar tam olarak bilinmemektedir. Ancak tirozin kinazın ve protein kinaz C'nin bu yolda özgül rolleri olduğu gösterilmiştir. TGFβ, IL-3, IL-4 ve IL-10 gibi çeşitli sitokinler ve glukokortikoidler iNOS'ın indüklenmesini engelleyebilirler. iNOS bir kere

uyarılınca kaynak hücrenin ömrü boyunca veya NO için gerekli substratlar bitinceye kadar bol ve sürekli NO sentezlendiği düşünülmektedir. Ancak NO'nin kendisinin makrofajlardan NO yapımını negatif feedback yoluyla engelleyebildiği gösterilmiştir⁵.

NO basit bir molekül olmasına karşın, kalp –damar sisteminde kan basıncı, kan akımı, kalp kası kasılma gücünün düzenlenmesi; merkezi sinir sisteminde belleğin oluşmasını da içeren çeşitli işlevlerin desteklenmesi; periferik sinir sisteminde bazı nörojenik vazodilatasyon şekillerine aracılık ederek sindirim sistemi, solunum sistemi ve genito-üriner sistem işlevlerinin düzenlenmesi gibi önemli fizyolojik roller oynamaktadır^{2,42,46}.

iNOS'ın aktive makrofajlar, lenfositler ve nötrofillerde bulunması NO'nin immün yanıt ve inflamasyonda rol aldığını düşündürmüştür^{2,42,46}.

Makrofajlar tarafından yüksek miktarda yapılan NO hedef hücrelerde DNA replikasyonunun engellenmesine, mitokondrial elektron taşıma sistemi olan kompleks I ve II'nin engellenmesine, mitokondrial solunumun bozulmasına, sitrik asit döngüsü enzimi olan akotinazın engellenmesine neden olur⁴². Bu fagositoza bağlı olmayan, hücre cinsine göre sitostatik veya sitolitik olabilen bir etkidir. Bu enzimlerin çoğu demir sülfür içerir. Demir sülfür gruplarının NO ile karşılaşması demir nitrozil kompleksi oluşumuna yol açmakta ve sitostatik veya sitolitik etki oluşmaktadır³⁴. NO bakır içeren proteinleri de etkiler. Açığa çıkan bakır da hücre hasarını artırıcı etki yapmaktadır².

Monosit-makrofaj serisi hücreler, lenfositler ve nötrofillerden salınan NO'nin fungus, protozoa, helmint ve hücre içi bakterilere karşı sitotoksik etki göstermesi özgül olmayan immün yanıtta rolü olduğunu düşündürmektedir^{38,40,43,61,69}.

NO viral replikasyonu engeller , tümör hücrelerini öldürür. Ancak NO, NOS'ın uygunsuz bir şekilde indüklendiği otoimmün hastalıklarda normal konak hücrelerini de hasarlandırabilir^{43,46}. Aktive makrofajlar aşırı miktarda NO salgılamasına rağmen tam olarak bilinmeyen mekanizmalarla NO'in toksik etkilerinden korunmaktadırlar²⁴.

NO'in lenfosit işlevlerini düzenleyici rolü bulunmaktadır. cNOS tarafından düşük miktarlarda sentezlettirilen NO, T hücre proliferasyonu için gereklidir. iNOS yoluyla fazla miktarda oluşan NO ise T hücre proliferasyonunu engeller⁴¹.

Aşırı miktarlarının konağa zarar verebilmesi nedeniyle, NO yapımı sıkı bir şekilde kontrol edilmelidir. Makrofaj iNOS'ı transkripsiyonel olarak düzenlenmektedir. NO yapımına neden olan uyarılar dizisi immün sistem hücrelerinin sitokin salınımını uyaran bir olayla başlar. Örneğin bir viral enfeksiyon T_H hücreleri veya doğal öldürücü hücrelerden (Natural Killer=NK) IFN γ yapımını uyarır. Bakteri hücre duvarında bulunan lipopolisakkaridler makrofajlardan TNF α salgılanmasına neden olur. IFN γ yalnız ya da TNF α ile birlikte makrofaj içinde bulunan nükleer faktör kappa B (NF-KB) gibi NOS yapımını başlatan hücre içi transkripsiyon faktörlerini aktive eder. NF-KB oksijen radikalleri ile de aktive edilebilir^{18,42}.

Normal deride yapısal NOS , dermal endotel hücreleri , fibroblastlar, apokrin sekretuar bezleri , ekrin ter bezleri ile keratinosit sitoplazmasında bulunmaktadır. İndüklenebilir NOS ise makrofajlar, epidermal keratinositler ve Langerhans hücrelerinden salınmaktadır⁵⁹.

Deride yapısal NOS sürekli küçük miktarlarda NO sentezlenmesini sağlayarak NO aracılı dermal vasküler dilatasyonda rol oynar. iNOS ise uzun

sürelî ve fazla miktarda NO oluşumundan sorumlu olup, bakteriyel lipopolisakkaridlere ve inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak salınmaktadır⁵⁸.



GEREÇ VE YÖNTEM

GEREÇ:

Olgu Seçimi:

Eylül 1998 ile Ocak 2000 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda klinik ve histopatolojik olarak psoriasis vulgaris tanısı alan, sistemik herhangi bir hastalığı bulunmayan 22 hasta çalışma kapsamına alındı. Yaşları 18 ile 59 arasında değişen hastaların 16'sı erkek, 6'sı kadındı.

Tüm hastalar PASI (Psoriasis Area and Severity Index) skorlaması ile 15'in üzerinde skora sahip şiddetli psoriatik olgulardı. Çalışma grubu oluşturulurken sistemik bir hastalık ya da psoriasis dışı inflamatuvar bir deri hastalığı bulunan veya son bir ay içinde psoriasis için herhangi bir tedavi almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tablo -IV'te hastaların yaş, cinsiyet ve PASI skorları gösterilmiştir.

Kontrol grubu yaşları 17 ile 46 arasında değişen, 7'si erkek, 14'ü kadın olmak üzere toplam 21 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Tablo-V'te kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları gösterilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubuna katılan tüm bireyler çalışma konusunda aydınlatılıp, onayları alınmıştır.

Tablo-IV. Hastaların isim, yaş, cinsiyet ve PASI skoru dağılımları.

	Adı -Soyadı	Yaşı	Cinsiyeti	PASI
1	A.A.	18	E	23,8
2	A.Ö.	40	E	32,6
3	A.O.K.	29	E	42
4	A.A.	25	E	38,6
5	B.E.	44	E	32,2
6	B.S.	40	E	41
7	B.A.	40	E	46,4
8	E.Ç.	45	E	36,6
9	F.K.	56	K	32,4
10	F.Ç.	32	K	43,8
11	M.B.	35	E	36,2
12	M.H.	47	E	43,8
13	N.Y.	39	E	25,5
14	Ö.S.	59	E	33
15	R.S.	27	E	24,2
16	S.A.	41	E	54
17	S.G.	18	K	34,8
18	V.K.	33	E	20,8
19	V.K.	42	E	33,8
20	Y.K.	22	K	25,2
21	Y.K.	30	E	47,4
22	Z.Ö.	40	K	44

Tablo-V. Kontrol Grubunun isim, yaş ve cinsiyet dağılımları.

	Adı -Soyadı	Yaşı	Cinsiyeti
1	D.D.	18	K
2	F.D.	35	K
3	A.K.	29	K
4	S.A.	32	K
5	N.K	18	K
6	Ö.U.	33	E
7	S.E.	32	K
8	M.A.	23	E
9	G.S.	42	K
10	Ş.Ş	29	K
11	S.Ö.	29	K
12	N.K	34	K
13	Y.T	29	K
14	H.D.	22	K
15	N.K	23	K
16	İ.K.	30	E
17	B.Ç.	33	E
18	F.K.	37	K
19	R.B.	28	E
20	A.T.	46	E
21	B.B.	17	E

YÖNTEM

PASI Skorlama Sistemi:

Çalışmaya katılan olgularda klinik tutulumun şiddetini belirlemek amacıyla PASI skorlama sistemi kullanılarak PASI >15 olanlar çalışmaya alındı.

PASI, temelde antipsoriyatik tedavilerin etkinliğini araştırmak amacıyla tedavi öncesi ve sonrasında uygulanmak üzere düşünülmüş bir skorlama sistemidir.

PASI skorlama sisteminde vücutta dört ana bölge temel alınmıştır:

H: Baş, T: Gövde, U: Üst ekstremiteler, L:Alt ekstremiteleri gösterir.

Bu dört ana bölgede psoriyatik tutulum gösteren alana, %0 ile %100 arasındaki tutulum karşılık gelen 0 ile 6 arasında bir sayısal değer (A) verilir:

1:<% 10	2: %10-% 30	3:%30-%50
4: %50-%70	5: %70-% 90	6: %90-%100

Her alanda, eritem (E), indurasyon (I) ve deskuamasyon (D) 0 ile 4 arasında bir değer ile ifade edilir:

0: semptomsuz; 1: Hafif; 2: Orta; 3: Belirgin 4: Çok belirgin

PASI skoru şu şekilde hesaplanmaktadır:

$$PASI=0.1(E_H+I_H+D_H)A_H+0.3(E_T+I_T+D_T)A_T+0.2(E_U+I_U+D_U)A_U+0.4(E_L+I_L+D_L)A_L$$

PASI skorlaması ile psoriasis,

PASI<3: Hafif şiddette psoriasis

3<PASI<15: Orta şiddette psoriasis

PASI>15: Şiddetli psoriasis olarak değerlendirilmektedir. Formül gereği PASI değerleri 0 ile 72 arasında değişmektedir^{20,67}.

Metotreksat Tedavisi:

Lezyonlu dönemde nitrit-nitrat ölçümü için kan örnekleri alındı. Rutin tetkikleri yapıp metotreksat kullanmaya engel durumu olmayan hastalara haftada 20 mg metotreksat tedavisi başlandı. Tedavi ardışık iki günde 1x10 mg şeklinde, ilk dört hafta intravenöz, daha sonra oral olarak uygulandı.

Hastalar haftalık tam kan , karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile takip edildi.

Hastaların lezyonlarının tamamen silindiği dönemde (PASI=0) kümülatif metotreksat dozları hesaplanarak nitrit- nitrat ölçümleri için tekrar kan örnekleri alındı. Hastaların aldıkları kümülatif metotreksat dozları tablo VI. da verilmiştir.

Tablo VI. Hastaların aldıkları kümülatif metotreksat dozları

	Adı -Soyadı	Kümülatif Metotreksat Dozu
1	A.A.	570 mg
2	A.Ö.	160 mg
3	A.O.K.	290 mg
4	A.A.	200 mg
5	B.E.	275 mg
6	B.S.	280 mg
7	B.A.	320 mg
8	E.Ç.	480 mg
9	F.K.	180 mg
10	F.Ç.	240 mg
11	M.B.	175 mg
12	M.H.	230 mg
13	N.Y.	215 mg
14	Ö.S.	160 mg
15	R.S.	260 mg
16	S.A.	310 mg
17	S.G.	120 mg
18	V.K.	180 mg
19	V.K.	250 mg
20	Y.K.	160 mg
21	Y.K.	285 mg
22	Z.Ö.	210 mg

Kan örneklerinin hazırlanması:

Çalışmaya alınan 22 psoriasis vulgarisli hastadan tedavi öncesi lezyonlu dönemde ve metotreksat tedavisi sonrası tamamen lezyonsuz oldukları dönemde 5 ml kan örneği alınarak jelli biyokimya tüplerine konuldu. Kan örnekleri 16cm rotor çaplı santrifüjde oda ısısında 5 dakika 3000 rpm (devir/dakika)'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serumlar nitrit-nitrat düzeyleri çalışılıncaya kadar derin dondurucuda -20°C'de saklandı. Kontrol grubuna ait kan örnekleri de aynı işlemlerden geçirildi.

Serum Nitrat Düzeyi Ölçümü:

Serum nitrat düzeyleri β -NADPH varlığında *Aspergillus* kökenli nitrat redüktaz ile nitratın nitrite redüksiyonuna dayalı tek basamaklı enzimatik yöntemle ölçüldü⁷.

Kullanılan solusyon ve reaktifler:

- NADPH: 12 mmol/L (Sigma N 7505).
- FAD: 0.2 mmol/L (Sigma F 6625)
- Potasyum fosfat tamponu: 100 mmol/L (pH:7.5)
- Enzim Nitrat redüktaz (*Aspergillus* kaynaklı)

Nitrat standartı ve her örnek için serum körü kullanıldı. Örneklerdeki nitrat konsantrasyonu aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

$$C = \Delta A \times \text{faktör}$$

$$C = \text{Konsantrasyon } (\mu\text{mol/L})$$

$$\Delta A (\text{Absorbans farkı}) = \text{Serum körü absorbansı} - \text{örnek absorbansı}$$

$$\text{Faktör: } V_T/V_S \times 1/L \times 1/\epsilon_{340\text{nm}} = 803$$

$$V_T: \text{Reaksiyon karışımının total hacmi (500 } \mu\text{l)}$$

$$V_S: \text{Örneğin hacmi (100 } \mu\text{l)}$$

L. Işık yolu (1 cm).

$\epsilon_{340\text{nm}}$: β -NADPH'ın 340 nm'deki mmol absorbans katsayısı ($6.22 \text{ L}\cdot\text{mmol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)

10^3 : mmol/L'yi $\mu\text{mol/L}$ 'ye çevirme katsayısı

	Örnek	Örnek körü	Reaktif körü
Tampon	1000 μl	1000 μl	1000 μl
Distile su	-	160 μl	600 μl
FAD	200 μl	200 μl	200 μl
NADPH	40 μl	40 μl	40 μl
Enzim	160 μl	-	160 μl
Örnek	400 μl	400 μl	-
Standart	200 μl	200 μl	-

Serum Nitrit Düzeyi Ölçümü:

Serum nitrit düzeyleri için standart Griess reaksiyonu kullanıldı.

Kullanılan solusyon ve reaktifler:

- Griess reaktifi (Sulfanil amid, o-fosforik asit %85, naftilendiozmindihidroklorid).
- Fosfat tamponu: pH: 7,4, konsantrasyon: 100 mmol/L
- Sodyum nitrit standart: 100/ $\mu\text{mol/ml}$.

	Standart	Kör	Serum örneği
Griess reaktifi	1000 μl	1000 μl	1000 μl
Tampon	800 μl	1000 μl	800 μl
Standart	200 μl	-	-
Serum Örneği	-	-	200 μl

Reaksiyon karışımının 620 nm dalga boyundaki absorbansı saptandı.

Serum nitrit düzeyleri aşağıdaki formül ile hesaplandı:

$$\text{Serum Örnek konsantrasyonu } (\mu\text{mol /L}) = \frac{\text{Örnek absorbansı/Standart absorbansı}}{\text{x Standart Konsantrasyonu (100 } \mu\text{mol /L)}}$$

İSTATİSTİK ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel analizi Statistical Pocket for Sciences 9.0 (SPSS 9.0) programı ile hazırlandı. Sonuçların karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U testi” ve “Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi” kullanıldı. Her iki test için $p < 0.01$ olan değerler anlamlı kabul edildi. Korelasyon testi olarak “Pearson Korelasyon Testi” kullanıldı.



BULGULAR

Hasta grubundaki olguların yaşları 18 ile 59 (ortalama: $35,00 \pm 11,80$) arasındaydı. Kontrol grubundaki olguların yaşları ise 17 ile 46 arasında (ortalama: $29,48 \pm 7,54$) değişiyordu. Hasta grubundaki olguların 16'sı erkek, 6'sı kadın; kontrol grubundaki olguların 7'si erkek, 14'ü kadındı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş bakımından istatistiksel bir fark yoktu. ($P > 0,01$; Mann-Whitney U)

Hastaların PASI skorlarının ortalaması $36,10 \pm 8,80$; kümülatif metotreksat dozlarının ortalaması ise $235,46 \pm 95,80$ mg.dı.

Hastaların tedavi öncesi serum örneklerinden elde edilen ortalama nitrit değeri ($27,98 \pm 34,69$ $\mu\text{mol/L}$) ile kontrol grubunun nitrit değeri ($2,98 \pm 3,54$ $\mu\text{mol/L}$) karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ortalama nitrit değeri kontrol grubu değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ($P < 0,01$; $P=0,00$; Mann-Whitney U) (Şekil 6).

Hastaların tedavi öncesi serum örneklerinden elde edilen ortalama nitrat değeri ($85,28 \pm 54,10$ $\mu\text{mol/L}$) ile kontrol grubunun ortalama nitrat değeri ($19,08 \pm 22,92$ $\mu\text{mol/L}$) karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ortalama nitrat değeri kontrol grubu değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ($P < 0,01$; $P=0,00$; Mann-Whitney U) (Şekil 10)

Hastaların tedavi öncesi ortalama nitrit + nitrat değeri ($113,761 \pm 51,308$ $\mu\text{mol/L}$) ile kontrol grubunun ortalama nitrit + nitrat değeri ($22,05 \pm 23,36$ $\mu\text{mol/L}$) karşılaştırıldığında, tedavi öncesi değerlerin kontrol grubu değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. ($P < 0,01$; $P=0,00$; Mann-Whitney U) (Şekil 11).

Hastaların tedavi öncesi serum örneklerinden elde edilen ortalama nitrit değeri ($27,98 \pm 34,69 \mu\text{mol/L}$) ile tedavi sonrası ölçülen ortalama nitrit değeri ($10,03 \pm 9,67 \mu\text{mol/L}$) karşılaştırıldığında, tedavi öncesi değer in tedavi sonrası değere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ($P < 0,01$; $P=0,0001$; Wilcoxon). (Şekil 6).

Hastaların tedavi öncesi serum örneklerinden elde edilen ortalama nitrat değeri ($85,28 \pm 54,10 \mu\text{mol/L}$) ile tedavi sonrası ortalama nitrat değeri ($36,60 \pm 37,10 \mu\text{mol/L}$) karşılaştırıldığında, tedavi öncesi değer in tedavi sonrası değere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. ($P < 0,01$; $P=0,0006$; Wilcoxon) (Şekil 7)

Hastaların tedavi öncesi ortalama nitrit + nitrat değeri ($113,761 \pm 51,308 \mu\text{mol/L}$) ile tedavi sonrası ortalama nitrit + nitrat değeri ($49,63 \pm 34,97 \mu\text{mol/L}$) karşılaştırıldığında tedavi öncesi değer in tedavi sonrası değere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($P < 0,01$; $P=0,00$; Wilcoxon) (Şekil 8).

Hastaların tedavi sonrası serum örneklerinden elde edilen ortalama nitrit değeri ($10,028 \pm 9,672 \mu\text{mol/L}$) ile kontrol grubunun ortalama nitrit değeri ($2,978 \pm 3,54 \mu\text{mol/L}$) karşılaştırıldığında, tedavi sonrası ortalama nitrit değerinin kontrol grubu değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. ($P < 0,01$; $P=0,0004$; Mann-Whitney U) (Şekil 12).

Hastaların tedavi sonrası serum örneklerinden elde edilen ortalama nitrat değeri ($39,60 \pm 37,105 \mu\text{mol/L}$) ile kontrol grubunun ortalama nitrat değeri ($19,076 \pm 22,92 \mu\text{mol/L}$) karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı. ($P > 0,01$; Mann-Whitney U) (Şekil 13).

Hastaların tedavi sonrası ortalama nitrit + nitrat değeri ($49,63 \pm 34,97$ $\mu\text{mol/L}$) ile kontrol grubunun ortalama nitrit + nitrat değeri ($22,054 \pm 23,361$ $\mu\text{mol/L}$) karşılaştırıldığında, tedavi sonrası değerin kontrol grubu değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. ($P < 0,01$; $P = 0,0033$; Mann-Whitney U) (Şekil14).

Hasta grubunun tedavi öncesi lezyonlu dönemde ve tedavi sonraki lezyonsuz dönemde alınan kan örneklerinden elde edilen serum nitrit, nitrat, nitrit + nitrat değerleri tablo VII' de, kontrol grubundan alınan kan örneklerinden elde edilen serum nitrit, nitrat, nitrit + nitrat değerleri tablo VIII'de gösterilmiştir.

Hastaların tedavi öncesi PASI skorları ile tedavi öncesi nitrit değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak bir ilişki saptanamadı ($r = -0,1$ Pearson korelasyon). Yine tedavi öncesi PASI skorları ile tedavi öncesi nitrat değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak aynı yönde orta ilişki saptandı ($r = +0,36$ Pearson korelasyon). Tedavi öncesi PASI skorları ile tedavi öncesi nitrit + nitrat değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak aynı yönde zayıf ilişki saptandı ($r = +0,28$ Pearson korelasyon).

Hastaların kümülatif metotreksat dozları ile tedavi sonrası nitrit, nitrat ve nitrit + nitrat değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak ters yönde çok zayıf ilişki saptandı (doz ile nitrit arasında $r = -0,13$; nitrat ile $r = -0,11$; nitrit+nitrat ile $r = -0,16$ Pearson korelasyon).

Tablo VII. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası nitrit, nitrat, nitrit+nitrat değerleri ($\mu\text{mol/L}$).

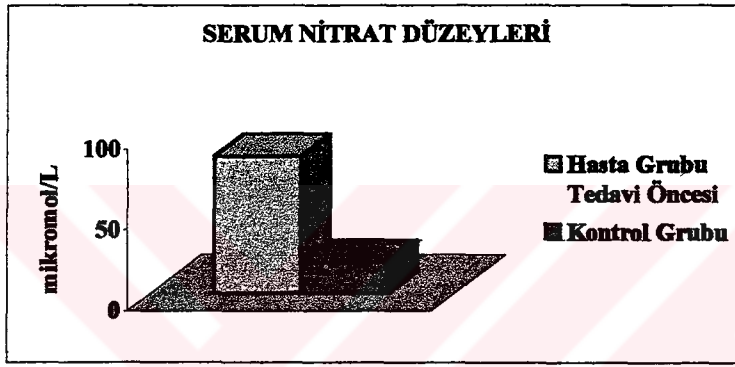
Tedavi Öncesi				Tedavi Sonrası		
No	Nitrit	Nitrat	Nitrit+Nitrat	Nitrit	Nitrat	Nitrit+Nitrat
1	7,33	12,80	20,13	3,70	0	3,70
2	138,01	30,40	168,41	22,29	20,80	43,09
3	14,86	121,60	136,46	5,60	36,80	42,40
4	8,16	101,60	109,76	7,85	73,60	81,45
5	14,62	73,60	88,22	12,04	34	46,04
6	6,28	37,60	43,88	3,66	12,80	16,46
7	37,14	142,40	179,54	4,59	119,20	123,79
8	37,71	176,80	214,51	10,47	20,80	31,27
9	12,28	141,60	153,88	1,57	89,60	91,17
10	30,10	89,60	119,70	25,73	43,20	68,98
11	25,15	36,10	61,25	9,43	0	9,43
12	34,55	69,60	104,15	32,75	0	32,75
13	16,96	88,80	105,76	5,60	16	21,60
14	20,41	56	76,41	7,95	21,60	29,55
15	41,53	63,20	104,73	33,71	17	50,71
16	0	149,60	149,60	0	48,80	48,80
17	17,14	166,4	183,54	7,76	94,40	102,16
18	16,75	64,80	81,55	3,93	18	21,98
19	121,43	0	121,43	3,66	108,80	112,46
20	7,33	64	71,33	7,43	0	7,43
21	8,67	60,80	69,47	3,14	50	53,14
22	14,14	81,60	95,74	12	5	17

Tablo VIII. Kontrol grubunun nitrit, nitrat, nitrit+nitrat değerleri ($\mu\text{mol/L}$).

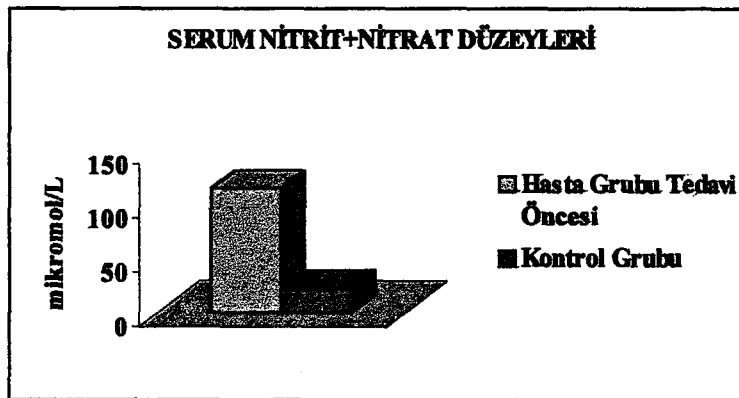
No	Nitrit	Nitrat	Nitrit+Nitrat
1	9,80	4	13,80
2	11,25	52,10	63,35
3	3,43	1	4,43
4	7,18	24	31,18
5	0,80	22,50	23,30
6	4,37	1	5,37
7	2	8	10
8	0	20	20
9	1	2	3
10	0	67	67
11	2	3	5
12	10	4	14
13	0	28	28
14	1,20	5	6,20
15	3	79	82
16	2,30	21	23,30
17	0	8	8
18	1,20	4	5,20
19	0	1	1
20	2	42	44
21	1	4	5



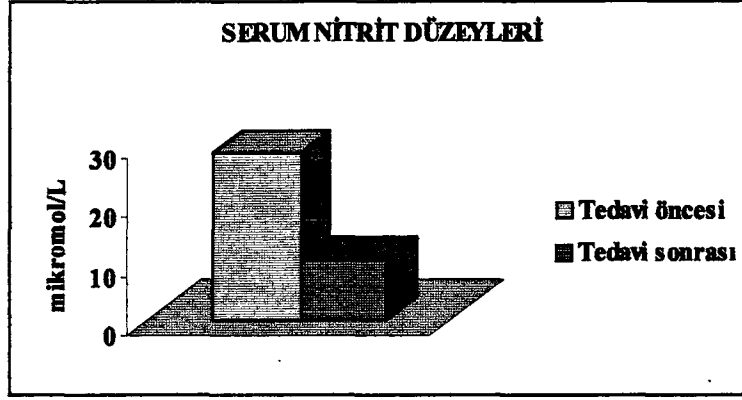
Şekil 6. Hasta grubunun tedavi öncesi nitrit düzeyleri ile kontrol grubu nitrit düzeyleri ($p<0.01$, $p=0,00$).



Şekil 7. Hasta grubunun tedavi öncesi nitrat düzeyleri ile kontrol grubu nitrat düzeyleri ($p<0.01$, $p=0,00$).



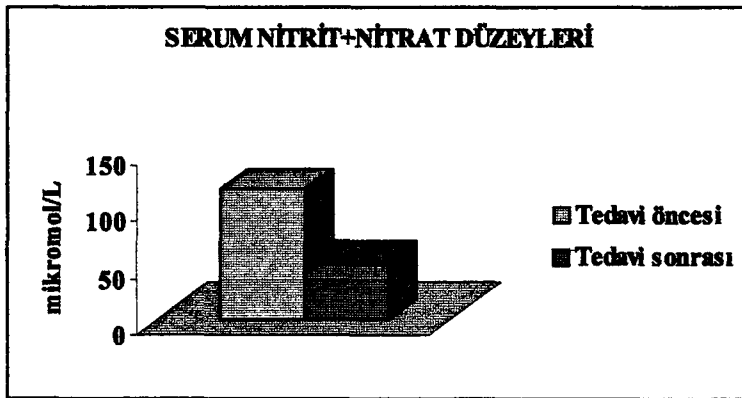
Şekil 8. Hasta grubunun tedavi öncesi nitrit+nitrat düzeyleri ile kontrol grubu nitrit+nitrat düzeyleri ($p<0.01$, $p=0,00$)



Şekil 9. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası serum nitrit düzeyleri ($p<0,01$, $p=0,0001$).



Şekil 10. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası serum nitrat düzeyleri ($p<0,01$, $p=0,0006$).



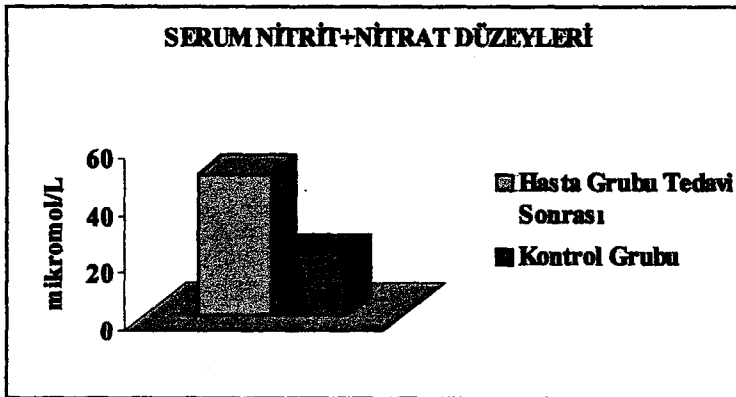
Şekil 11. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası serum nitrit+nitrat düzeyleri ($p<0,01$, $p=0,00$)



Şekil 12. Hasta grubunun tedavi sonrası nitrit düzeyleri ile kontrol grubu nitrit düzeyleri ($p < 0.01$, $p = 0,0004$).



Şekil 13. Hasta grubunun tedavi sonrası nitrat düzeyleri ile kontrol grubu nitrat düzeyleri ($p > 0.01$)



Şekil 14. Hasta grubunun tedavi sonrası nitrit+nitrat düzeyleri ile kontrol grubu nitrit+nitrat düzeyleri ($p < 0.01$, $p = 0,0033$).

TARTIŞMA

Psoriasis etyolojisi bilinmeyen , inflamasyon ve hiperproliferasyonla karakterize, kronik ve tekrarlayıcı bir hastalıktır. Keratinosit hiperproliferasyonu, anormal diferansiasyonu ve inflamatuvar hücrelerin bölgede oluşturduğu infiltrat temel histopatolojik görüntüsünü oluşturur^{17,65}.

Psoriasis etyopatogenezine ilişkin görüşler hastalığın multigenik ve multifaktöriyel mekanizmalarla oluştuğu yönündedir. HLA antijenlerinin hastalıkla ilişkisinin saptanması, lenfosit infiltratlarının özelliklerinin ortaya konması, lezyon içeriğindeki sitokin ve değişik mediyatörlerin kompozisyonunun belirlenmesi, keratinosit ve lenfosit ilişkisinin yeni bir bakış açısıyla ele alınması etyopatolojiye başka bir boyut getirmiştir^{8,54}.

Yapılan çalışmalarda elde edilen veriler sebep-sonuç ilişkisini karmaşıkleştirmasına rağmen her gün daha da artmakta ve psoriasisle birlikteliği vurgulanan faktörler arasına yenileri eklenmektedir.

Son yıllarda lezyonlu bölgedeki lenfositlerin klonal özellik göstermesi, bölgede bulunan immün sistem hücrelerinin aktivasyon belirleyicilerinden olan sitokinlerin yoğun salınımı ilgi odağı olmuştur. IFN γ , TNF α , IL-8, IL-1, IL-6 gibi sitokinler bunların en popüler olanlarından^{8,47,54}.

Bu sitokinlerin deri ve serumda yükselen değerleri bildirilmektedir. Söz konusu sitokinlerin doğrudan etkileri ve bölgede bulunan nötrofil, makrofaj, Langerhans hücreleri, lenfosit, hatta keratinositlerin aktivasyonunun diğer belirleyicileri günümüz araştırmaları için güçlü bir malzeme olmaya devam etmektedir^{8,24,47}.

1992'de yılım mediyatörü seçilen ve inflamasyonun önemli belirleyici ve reaktiflerinden olan nitrik oksit de bunlardan biridir. NO yukarda söz konusu

olan sitokinlerin varlığında çoğu zaman yüksek miktarlarda saptanabilen, yüksüz ve labil bir mediyatördür. Düşük konsantrasyonda ve devamlı salınan NO vazodilatasyon ve doku hemostazının sağlanmasında önemliyken, yüksek konsantrasyonlarda salınması uyarımla olmaktadır. NO düzeylerinin birçok deri hastalığında uyarımla arttığı saptanmıştır. Kontakt dermatit, atopik dermatit, SLE, psoriasis gibi hastalıklarda özellikle lezyonlu doku örneklerinde NO düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu hastalıklarda serum NO düzeylerine ilişkin çalışmalar daha az sayıda ve zaman zaman birbiriyle çelişir niteliktedir^{21,25,38,40}.

NO'in labil bir yapı olması dokuda ve vücut sıvılarında ölçümünü imkansız kılmaktadır. Ancak nitrit ve nitrat gibi işlevsel olmayan metabolitleri büyük oranda NO miktarlarını ortaya koymada yardımcı olmaktadır. Dokuda ve değişik vücut sıvılarında nitrit düzeyleri önemli bir NO belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. Kanda ise oksi- hemoglobinle redükte olan nitrit kısa sürede nitrata dönüştüğü için serum çalışmalarında NO düzeyleri konusunda fikir yürütmek için nitrat düzeylerinin çalışılması önemlidir^{21,42,46,61}.

Bizim çalışmamızda, klinik ve histopatolojik olarak psoriasis vulgaris tanısı alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası lezyonsuz dönemde alınan serum örneklerinde nitrit ve nitrat ölçümleri yapılmış ve sonuçlar hem kendi içinde hem de sağlıklı gönüllülerin serum nitrit ve nitrat değerleriyle karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda tedavi öncesi nitrit-nitrat düzeylerinin kontrol gruplarıyla karşılaştırılmasında aktif, lezyonlu dönemdeki hastaların sağlıklı gönüllülere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek serum nitrit-nitrat değerlerine sahip olduğunu saptadık. Bu sonuç psoriasisli hastalarda sağlıklı bireylere göre belirgin bir inflamasyonun bulunduğunu göstermekle birlikte

literatürde doku örneklerinde NO ve iNOS düzeylerinin psoriasisli hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunduğu çalışmalarla da paraleldir.^{10,37,53,58,60}

Tedavi öncesinde tüm hastalar PASI skora göre 15'ten büyük değere sahip olan şiddetli psoriasis olgularıydı. Bu dönemde alınan serum örneklerinde nitrit ve nitrat düzeyleri tedavi sonrası lezyonsuz (PASI=0) dönemdeki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu sonuç bizim grubumuzda klinik olarak inflamatuvar dönem ile serum nitrit- nitrat düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir. Literatürde psoriasisle lezyonlu ve lezyonsuz inaktif dönemin serum nitrit-nitrat düzeyleri açısından karşılaştırıldığı tek bir çalışmaya rastladık⁵⁵. Bu çalışmada PASI skora göre şiddetli psoriatik olguların lezyonlu dönemlerindeki serum nitrit ve nitrat değerleri, topikal tedavi ile lezyonların çok azaldığı (PASI=1.7) dönemdeki değerlerle karşılaştırılmış ve sadece nitrit düzeyinde anlamlı fark bulunmuş ($P<0.05$). Nitrat düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamış. Literatürde rastladığımız bu çalışma tedavi yönteminin topikal olması, sağlıklı kontrollerle karşılaştırmanın yapılmaması nedeniyle bizim çalışmamızı tam olarak karşılamamaktadır⁵⁵. Bizim sonuçlarımız psoriasisli hastalarda PASI ile paralel bir inflamasyon artışı bulunduğunu ve bu inflamasyonun tedavi sonrasında azaldığını göstermektedir.

Sistemik metotreksat ile tedavi ettiğimiz ve hiç lezyon bulunmayan dönemde alınan serum örneklerinde saptanan nitrit-nitrat düzeyleri ile kontrol grubunda çalışılan serum nitrit-nitrat düzeylerini karşılaştırdığımızda hasta grubunun lezyonsuz dönemde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek nitrit değerlerine sahip olduğunu gözledik ($P=0,0004$). Nitrat değerleri de kontrollere göre yüksek bulunmasına rağmen fark istatistik olarak

anlamsızdı ($P > 0,01$). Çalışmada elde edilen veriler arasındaki fark çok belirgin olmasına rağmen, nitrat yönünden bu grupta istatistiksel fark olmayışı serum nitratının lezyonlu dönem için önemli bir belirleyici olabileceğini düşündürdü. Yine de serum nitrit+nitrat düzeylerinin sağlıklı kontrollerden yüksek bulunması psoriasisde klinik iyileşmeyle azalan inflamasyonun mikroskopik olarak devam ederek normal düzeylere inmediğini düşündürmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda aktif hastalıklı bireylerin lezyonsuz derilerinde saptanan mikroskopik inflamasyon bulguları da bu görüşü desteklemektedir^{89,17,54}.

Literatürde psoriasis şiddeti ile NO düzeyi arasında ilişkiye yönelik tek bir çalışmaya rastladık⁵⁵. Bu çalışmada serum nitrit düzeyi ile PASI arasında pozitif ilişkiden söz edilmekle birlikte bizim çalışmamızda PASI skorları ile serum nitrat düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki saptandı. Bu ilişkiyi nitrit düzeylerinde saptayamadık. Serum nitrat düzeyi nitrite göre NO düzeylerini daha iyi gösteren bir parametredir²¹. Serum nitrat düzeyi ile PASI arasında gözlenen bu ilişki NO'nun psoriasis şiddeti hakkında bilgi veren bir belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde metotreksatın NO düzeyleri üzerindeki etkisine ilişkin temel yayınlar in vitro çalışmalardır^{18,51,55}. Metotreksatın psoriasisde NO düzeylerini düşürdüğüne ilişkin yayınlar da bulunmasına rağmen biz, çalışmamızda kümülatif metotreksat dozları ile serum nitrit-nitrat düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptayamadık⁵³ (ters yönde çok zayıf ilişki $r = -0,16$; Pearson Korelasyon). Ancak kümülatif dozla ilişki gösterilememiş olsa da çalışmamızda metotreksat tedavisi sonrası lezyonsuz dönemde nitrit-nitrat düzeylerinin tedavi öncesine göre belirgin düzeyde düştüğünü saptadık. Bu sonuç metotreksatın kümülatif dozdan bağımsız olarak NO düzeylerini

düşürdüğünü ve dolayısıyla kümülatif dozdan bağımsız bir antiinflamatuvar etki gösterdiğini düşündürmekte ve benzer yayınlarla uyum göstermektedir^{19,53,56}.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, psoriasis vulgaris lezyonlu deri örneklerinde gösterilen iNOS ve NO düzeyleri ile uyumludur. Serumda nitrit-nitrat değerlerinin saptanmasının sistemik inflamasyonu göstermesi ve mevcut laboratuvar koşullarında psoriasis-NO aktivitesi arasındaki ilişkinin kurulması yönünden değerli olduğu düşünülebilir.

Elde ettiğimiz sonuçların, değişik şiddetteki psoriasis olguları ve değişik tedavi yöntemlerinin, NO aktivitesini gösteren serum nitrit-nitrat düzeyleri ile yeniden gözden geçirilebileceğini gösterirken, psoriasis ve tedavisine değişik bir bakış açısı getirebileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Çalışmamızda;

1. Hasta grubunda tedavi öncesi nitrit ve nitrat düzeyleri kontrollere göre yüksek bulunmuştur.
2. Şiddetli psoriasis vulgarisli hastalarda aktif dönemde serum örneklerinden elde edilen nitrit ve nitrat değerleri tedavi sonrası lezyonsuz döneme göre yüksek bulunmuştur.
3. Tedavi sonrası nitrit ve nitrit+nitrat düzeyleri kontrollerden hala yüksek bulunmuştur.
4. Tedavi sonrası nitrat değerleri ile kontroller arasında anlamlı fark bulunamamıştır.
5. Kümülatif metotreksat dozları ile nitrit-nitrat düzeyleri arasında ters yönde çok zayıf bir ilişki saptanmıştır.
6. Hastaların PASI skorları ile serum nitrat düzeyleri arasında orta düzeyde aynı yönde bir ilişki saptanmıştır.
7. Hastaların PASI skorları ile serum nitrit düzeyleri arasında aynı ilişki saptanamamıştır.
8. Bu çalışma ile psoriasisli hastaların serumlarında nitrit-nitrat ölçümünün anlamlılığı ve bu yöntemin bu tür çalışmalarda kullanılabileceği gösterilmiştir.
9. Lezyonlu dönemde nitrit-nitrat düzeylerinin yüksekliği psoriasis etyopatogenezinde NO'in önemine işaret etmektedir.
10. Bu çalışma tedavide NO inhibitörlerinin kullanılma fikrine destek verebilir.

ÖZET

Psoriasis; kronik seyirli, tekrarlayıcı, inflamatuvar ve hiperproliferatif bir deri hastalığıdır. Günümüzde hastalığın etyopatogenezinde en çok, immünolojik mekanizmalar üzerinde durulmaktadır.

Son yıllarda immünite ve inflamasyonda rolü olduğu bildirilen nitrik oksitin inflamatuvar dermatozlarda arttığına ilişkin çalışmalar bulunmaktadır.

Psoriasisli hastaların lezyonlu doku örneklerinde de nitrik oksitin arttığı bildirilmektedir. Ancak sistemik bir dermatoz olan bu hastalıkta, serum NO düzeylerine yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Biz bu çalışmada, psoriasis etyopatogenezinde nitrik oksitin rolünü, PASİ ile ilişkisini ve metotreksatın serum NO düzeyine olan etkisini araştırdık. Bu amaçla 22 psoriasis vulgarisli hastanın PASİ ile skorlaması yapıldıktan sonra, tedavi öncesi ve metotreksatla tedavi sonrası serum nitrit - nitrat düzeylerini inceledik. Sonuçları 21 sağlıklı gönüllüyle ve hasta grubunda tedavi öncesi – sonrası olarak karşılaştırdık. Ayrıca sonuçların klinik şiddet ve kümülatif metotreksat dozu ile ilişkisini inceledik.

Psoriasis vulgarisli hastaların lezyonlu döneminde serum örneklerinden elde edilen nitrit - nitrat değerleri, kontrol grubuna göre ve tedavi sonrası elde edilen nitrit-nitrat değerlerine göre oldukça yüksek bulundu. Metotreksatla tedavi sonrası lezyonsuz dönemde serum örneklerinden elde edilen nitrit - nitrat değerleri, kontrollerle karşılaştırıldığında ise hasta grubunun nitrit - nitrat değerlerinin hala yüksek olduğu görüldü. PASİ ile tedavi öncesi nitrit + nitrat değerleri karşılaştırıldığında aynı yönde zayıf ilişki; kümülatif metotreksat dozu ile nitrit + nitrat karşılaştırıldığında ters yönde çok zayıf ilişki saptandı.

Hastalığın inflamatuvar döneminde artmış olan nitrik oksitin tedaviden sonra azalması, bu mediatörün psoriasis etyopatogenezinde rolü olabileceğini ve ilerde tedavide nitrik oksit inhibitörlerinden faydalanılabileceğini düşündürmektedir.

SUMMARY

Psoriasis is a chronic, recurrent, inflammatory and hyperproliferative diseases. Mostly immunological mechanisms are blamed for the etiopathogenesis of the disease.

Nitric oxide (NO) has effects on the immunity and inflammation of the tissues. There are many reports in the last few years regarding increases in the levels of NO in the inflammatory dermatoses.

The NO levels of the samples of the psoriatic patients have been reported to be increased. However, no sufficient data regarding the serum NO levels is available.

In this study, we investigated the role of NO in etiopathogenesis of psoriasis and its relation with the PASI and methotrexate(MTX). With this aim 22 patients with psoriasis were scored with PASI and the levels of serum nitrite-nitrate were evaluated before and after therapy with methotrexate. The results were compared with 21 healthy volunteers. We also evaluated the relation of the results with the clinical severity and the cumulative MTX dose.

The serum levels of nitrite-nitrate of the psoriatic patients with active lesions were found to be significantly higher than the levels of the healthy volunteers and the patients after therapy. Nitrite-nitrate serum levels of the patients who had received methotrexate therapy and had no lesions were still higher than the levels of the volunteers. A weak relationship was found between the PASI scores and the serum nitrite-nitrate levels before therapy, while there was a very weak reverse relation between the nitrite-nitrate levels and the cumulative MTX dose.

The elevated nitrite-nitrate serum levels in the inflammatory period, which decreased after therapy, may suggest the possible role of this mediator in the etiopathogenesis of psoriasis and the potential future use of NO inhibitors in the treatment of psoriasis.

KAYNAKLAR

1. Andersen WK, Feingold DS: Advers drug interactions clinically important for the dermatologist. Arch Dermatol 131: 468-473, 1995.
2. Anggard E: Nitric oxide: mediator, murderer and medicine. Lancet 343: 1199-1206, 1994.
3. Assreuy J, Cunha FK, Liew FY, Moncada J: Feedback inhibition of nitric oxide synthase activity by nitric oxide. Br J Pharmacol 108: 833-837, 1993.
4. Aydemir EH: Psoriasis ve benzeri dermatozlar: Dermatoloji. İkinci baskı. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O(ed) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 1994, S: 315-318.
5. Bedi GK, Kaur I, Behera D: Pulmonary function changes in patients with psoriasis on metotreksat therapy. J Dermatol 26: 423-427, 1999.
6. Bertino JR, Romanini A: Folate antagonists: Cancer Medicine: Üçüncü baskı. Holland JF, Frei III E, Bast RC JR, Kufe DW, Morton DL, Weichselbaum RR(eds) Philadelphia 1993, S:698-711.
7. Bories PN, Bories C: Nitrate determination in biological fluids by an enzymatic one step assay with nitrate reductase. Clin Chem 41: 904-907, 1995
8. Bos JD, De Rie MA: The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. Immunology Today 20 : 40-52, 1999.
9. Bos JD: Skin immune system. 2th ed., CRC Press LLC, Florida 1997, p: 43-57
10. Bruch Gerharz D, Fehsel K, Suschek C, Michel G, Ruzicka T, Kolb Bachofen V: A proinflammatory activity of interleukin 8 in human skin: expression of the inducible nitric oxide synthase in psoriatic lesions and cultured keratinocytes. J Exp Med 184 : 2007-2012 , 1996.
11. Camisa C: Psoriasis. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1994, p: 285-300.

12. Camisa C: Psoriasis. First ed, Blackwell Scientific Publications Inc. Hong Kong 1994, p: 7-24.
13. Caproni M, Palleschi GM, Falcos D, Lotti T: Pharmacologic modulation by cetirizine of some adhesion molecules expression in psoriatic skin lesions. *Int J Dermatol* 37: 510-513, 1995.
14. Cats A: Psoriasis and arthritis. *Cutis* 46: 323-329, 1990.
15. Camp RDR: Psoriasis: Rook/ Wilkinson/ Ebling Textbook of Dermatology. Altıncı baskı. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM(eds) Blackwell Science, Malden 1998, S: 1589-1649.
16. Chiaverini C, Desruelles F, Lacour JPH, Ortonne JP: Psoriasis traitement. *La Press Médical* 28: 1266-1273, 1999.
17. Christophers E, Mrowietz U: Psoriasis: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Beşinci baskı. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith AL, Katz IS, Fitzpatrick TB(eds) McGraw Hill Inc, New York 1999, S: 495-521.
18. Corradin SB, Fasel N, Buchmüller-Roniller Y, Ransisjn A, Smith J, Manuel J: Induction of macrophage nitric oxide production by IFN γ and TNF α is enhanced by IL-10. *Eur J Immunology* 23: 2045-2048, 1993.
19. Durez P, Appelboom T, Vray, Pira C, Goldman M: Methotrexate inhibits LPS-induced tumor necrosis factor production in vivo. *Eur Cytokine Netw* 9: 669-672, 1998.
20. El Sayed F, Marguery MC: Psoriasis. *Ann Dermatol Venerol* 124: 91-101, 1997.
21. Erbaş D: Nitric oxide. *Gazi Medical Journal* 9: 1-11, 1998.
22. Farber EM, Nall L: Nonpustular palmoplantar psoriasis. *Cutis* 50: 407-410, 1992.
23. Fry L: Psoriasis. *Br J Dermatol* 119: 445-461, 1988.

24. Gengy Y, Hansson GK, Holme E: IFN γ and TNF synergize to induce nitric oxide production and inhibit mitochondrial respiration in vascular smooth muscle cells. *Circulation Research* 71: 1268-1276, 1992.
25. Gerharz DB, Ruzicka T, Bochofen UK: Nitric oxide in human skin: current status and future prospects. *J Invest Dermatol* 110: 1-6, 1998.
26. Gibson LE, Perry HO: Papulosquamous eruption and exfoliative dermatitis: *Dermatology*. Üçüncü baskı. Moschella SL, Hurley HJ(eds) WB Saunders, Philadelphia 1992, S: 607-622.
27. Greaves MW, Weinstein GD: Treatment of psoriasis. *New Eng J Med* 332: 581-588, 1995.
28. Griffiths CEM: Novel therapeutic approaches to psoriasis. *Hospital Medicine* 59: 539-542, 1998.
29. Gündüz K: Süperantijenler. *T Klin Dermatoloji* 10: 146-151, 2000.
30. Henseler T, Christophers E: Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 13: 450-456, 1985.
31. Henseler T: Genetics of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 290: 463-476, 1998.
32. Henseler T: The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 37: 1-11, 1997.
33. Höhler T, Kruger A, Schneider PM, Schopf RE, Knop J, Rittner C, Meyer Zum Buschenfelde KH, Marker-Hermann E: TNF α promoter polymorphism is associated with juvenil onset psoriasis and psoriatic arthritis. *J Invest Dermatol* 109: 562-565, 1997.
34. Ignarro JL: Signal transduction mechanisms involving nitric oxide. *Biochemical Pharmacology* 41: 485-490, 1991.

35. Johansson O, Hilliges M, Talme T, Marcusson JA, Wetterberg L: Somatostatin immunoreactive cells in lesional psoriatic human skin during peptide T treatment. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 74: 106-109, 1994.
36. Karasek MA: Progress in our understanding of the biology of psoriasis. *Cutis* 64: 319-322, 1999.
37. Kolb Bachofen V, Bruch Gerharz D: Langerhans cells, nitric oxide, keratinocytes and psoriasis (letter). *Immunol Today* 20: 289, 1999.
38. Kolb H, Bachofen V: Nitric oxide: A pathogenetic factor in autoimmunity. *Immunol Today* 13: 157-159, 1992.
39. Kristensen JK, Petersen LJ, Hansen U, Nielsen H, Skov PS, Nielsen HJ: Systemic high-dose ranitidine in the treatment of psoriasis, an open prospective clinical trial. *Br J Dermatol* 133: 905-908, 1995.
40. Kuo PC, Scroder RA: The emerging multifocated roles of nitric oxide. *Annals of Surgery* 3: 220-235, 1995.
41. Langrehr M, Hoffman R, Lancaster J, Simmons R: Nitric oxide a new endogenous immunomodulator. *Transplantation* 55: 1205-1212, 1993.
42. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Sauyder SH: Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann Intern Med* 120: 227-237, 1994.
43. MacMicking J, Xie W, Nathan C: Nitric oxide and macrophage function. *Ann Rev Immunology* 15: 323-350, 1997.
44. Malkani AK, Baker BS, Garioch JJ, Powles AV, Lewis HM, Valdimarsson H, Fry L: Normal response to TNF α and TGF- β by keratinocytes in psoriasis. *Exp Dermatol* 2: 224-230, 1993.
45. Manter A, Barker JNWN: Psoriasis in practice. *The Lancet* 338: 231-234, 1991.

46. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA: Nitric oxide physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43: 109-142, 1991.
47. Nickoloff BJ: The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol* 134: 1104-1110, 1999.
48. Nijkamp FB, Folkerts G: Nitric oxide: initiator and modulator. *Clin Exp Allergy* 27: 347-350, 1997.
49. Norton LA: Nail Disorders. *J Am Acad Dermatol* 2: 451-467, 1980.
50. Odom RB, James WD, Berger IG: Psoriasis: Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology. Dokuzuncu baskı. Odom RB, James WD, Berger IG(eds) WB Saunders Company, Philadelphia 2000, S: 218-235.
51. Olsen EA: The pharmacology of metotreksat. *J Am Acad Dermatol* 25: 306-318 1991.
52. Omata T, Segawa Y, Inoune N, Tsuzuike N, Itokazu Y, Tamaki H: Methotrexate suppresses nitric oxide production ex vivo in macrophages from rats with adjuvant-induced arthritis. *Res Exp Med* 197: 81-90, 1997.
53. Ormerod AD, Weller R, Cpoeland P, Benjamin N, Ralston SH, Grabowksi P, Herriot R: Detection of nitric oxide and nitric oxide synthases in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 290: 3-8, 1998.
54. Ortonne N, Ortonne JP: Psoriasis: Patogénie. *Press Med* 28: 1259-1265, 1999.
55. Örem A, Aliyazıcıoğlu R, Kiran E, Vanizor B, Çimnokodeit G, Değer O: The relationship between nitric oxide production and activity of the disease in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 133: 1606-1607, 1997.
56. Robbins RA, Jinkins PA, Bryan TW, Prado SC, Milligan SA: Methotrexate inhibition of inducible nitric oxide synthase in murine lung epithelial cells in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 18 : 853-859, 1998.

57. Roitt I, Brostoff J, Male D: Immunology. Beşinci baskı. Mosby, London 1998, S: 83-92.
58. Rowe A, Farrel AM, Bunker CB: Constitutive endothelial and inducible nitric oxide synthase in inflammatory dermatoses. *Br J Dermatol* 136: 18-23, 1997.
59. Shimiru U, Sahai M, Umemura Y, Ueda H: Immunohistochemical localisation of nitric oxide synthase in normal human skin: Expression of endothelial type and inducible type nitric oxide syntase in keratinocyte. *J Dermatol* 24: 80-87, 1997.
60. Sirsjö A, Karlsson M, Gidlöf A, Rollman O, Törma H: Increased expression of inducible nitric oxide synthase in psoriatic skin and cytokine-stimulated cultured keratinocytes. *Br J Dermatol* 134: 643-648, 1996.
61. Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J: Biochemistry of nitric oxide and redox-activated forms. *Science* 258: 1898-1902, 1992.
62. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, Wahlstrom J, Enerback C, Endlund F, Yhr M: Age at onset and different types of psoriasis. *Br J Dermatol* 133: 768-773, 1995.
63. The European FK 506 Multicenter Psoriasis Study Group: Systemic tacrolimus (FK506) is effective for the treatment of psoriasis in a double-blind, placebo controlled study. *Arch Dermatol* 132: 419-423, 1996.
64. Theeuwes M, Bright R: Use of a hydrocolloid dressing in combination with a topical steroid in plaque psoriasis. *Cutis* 57: 48-50, 1996.
65. Toussaint S, Kamino H: Noninfectious erythematous, papular and squamous diseases: Lever's Histopathology of the skin. Sekizinci baskı. Elder D, Elenitsas R, Javorsky C, Johnson B(eds) Lippincott- Raven, New York 1997, S: 156-163.

66. Valdimarsson H, Sigmundsdottir H, Jonsdottir I: Is psoriasis induced by streptococcal superantigens and maintained by M-protein-specific T cells that cross-react with keratin. *Clin Exp Immunol* 107(suppl.1): 21-24, 1997.
67. Van De Kerkhof PCM: On the limitations of the psoriasis area and severity index (PASI). *Br J Dermatol* 126: 205, 1992.
68. West SG: Methotrexate hepatotoxicity. *Rheum Dis Clin North Am* 23: 883-915, 1997.
69. Wraith CD, Mulsh A, Busse R, Osswald H: Generation of nitric oxide by human neutrophils. *Chemical and Biophysical Research communication* 160: 813-819, 1989.
70. Zelickson BD, Mehregan DA, Wendelschfer-Crabb G, Ruppman D, Cook A, O'Connell P, Kennedy WR: Clinical and histologic evaluation of psoriatic plaques treated with a flashlamp pulsed dye laser. *J Am Acad Dermatol* 35: 64-68, 1996.
71. Zhou Y, Chaplin DD: Identification in the HLA class I region of gene expressed late keratinocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 9470-9474, 1993.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURUL KARARLARI

Fakültemiz Yerel Etik Kurulu 09.05.1999 tarihinde toplanarak aşağıdaki kararları almıştır. Toplantıya üyelerimizden Prof.Dr. Numan N. EKİM mazereti nedeniyle katılamamıştır.

1. 6 aylık bildirim formu kliniklere gönderilerek, yürütülen ilaç çalışmalarıyla ilgili bilgiler Dekanlıkta toplanıp, Sağlık Bakanlığına iletilmesine,

2. İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr. Sükrü SİNDEL tarafından yürütülecek olan ve daha önce Sağlık Bakanlığına gönderilen "Prograf'ın (FK 506) böbrek transplantasyonundan sonra rejeksiyonunun önlenmesi tedavisinde kullanım" konulu çalışmayla ilgili dosya için 17.05.1999 tarih ve 22341 sayılı yazı ile Sağlık Bakanlığı ve Eczacılık Genel Müdürlüğüne istenilen belgeler incelenmiş ve etik kurulumuz uygun bularak Sağlık Bakanlığına sevkine,

3. Dermatoloji Anabilim Dalında Doç.Dr. Nilsel İLTER başkanlığından Dr. Nilgün Solak TEKİN'in uzmanlık tezi "Psöriazis'te Nitrik Oksit Düzeyi" isimli çalışması Yerel Etik Kurulumuzca uygun görülmüştür.

4. Psikiyatri Anabilim Dalında Prof.Dr. Erdal IŞIK'ın başkanlığından uzmanlık tezi olarak yapılacak olan "Mirtazapinin sağlıklı gönüllülerde uyku parametreleri üzerine etkisi" isimli çalışmanın;

- a) Gönüllülerin kimin tarafından sigorta edildiği bildirilmemiştir,
- B) İlaçların kimin tarafından temin edildiği bildirilmemiştir, sorulması,
- c) Yapılacak analizlerin parasını kimin karşılayacağı belirtilmemiş, olduğundan adı geçen anabilim dalına iadesine,