



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PSORİAZİSLİ HASTALARDA PUVA VE
DAR-BAND UVB TEDAVİLERİNİN APOPİTOZ
ÜZERİNE ETKİLERİ VE BUNUN KLİNİK
YANITLA İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. EBRU GÜLER

KAYSERİ-2007



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PSORİAZİSLİ HASTALARDA PUVA VE
DAR-BAND UVB TEDAVİLERİNİN APOPİTOZ
ÜZERİNE ETKİLERİ VE BUNUN KLİNİK
YANITLA İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. EBRU GÜLER

Danışman
Prof. Dr. EKREM AKTAŞ

KAYSERİ 2007

TEŐEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladığım günden bu yana çalışmalarımnda ve tezimin her aşamasında bana her turlü yardım ve imkanı sağlayan başta tez hocam Prof. Dr. Ekrem AKTAŞ olmak üzere tüm hocalarıma, tezimin yapım aşamasında yardımlarını esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı Öğretim üyeleri ve teknisyenlerine, ayrıca Dermatoloji Anabilim Dalı'nda birlikte çalıştığım tüm Araştırma görevlisi arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak; yaşamımın her evresinde olduğu gibi asistanlık dönemimde de sabırlarını ve sevgilerini benden esirgemeyen sevgili aileme sonsuz teşekkürler ederim.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	i
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
TANIM	3
EPİDEMİYOLOJİ	3
ETYOLOJİ VE PATOGENEZ	4
KLİNİK BULGULAR	8
LABORATUVAR BULGULARI	11
PATOLOJİ	11
TEDAVİ	12
APOPİTOZ	18
APOPİTOZ VE DERİ	24
GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM	27
BULGULAR	32
TARTIŞMA	46
SONUÇLAR	57
KAYNAKLAR	60
EKLER	68
TEZ ONAY SAYFASI	74

KISALTMALAR

ACE	: Angiotensin converting enzyme
apaf	: Apoptoz aktive edici faktör
APC	: Antigen-Presenting Cells (Antijen sunan hücreler)
ATP	: Adenozin trifosfat
Ca⁺²	: Kalsiyum
cAMP	: Cyclic adenosine monophosphate (Siklik adenozin monofosfat)
cGMP	: Cyclic guanosine monophosphate (Siklik guanozin monofosfat)
CLA	: Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen (Kutanöz lenfosit ilişkili antijen)
cm²	: Santimetre kare
DISC	: Death inducing signal complex
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FADD	: Fas adapter protein with a death domain
EGF	: Epidermal growth factor (Epidermal büyüme faktörü)
GM-CSF	: Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor (Granülosit/Makrofaj koloni stimüle edici faktör)
HIV	: Human immunodeficiency virus
HLA	: Human Leucocyte Associated Antigen
IAP	: Inhibitor of apoptosis protein (Apoptoz inhibitör protein)
ICAM	: Intercellular Adhesion Molecule (İnterselüler adezyon molekülü)
IFN	: Interferon
Ig	: Immunglobulin
IL	: İnterlökin
j	: Joule
kaspaz	: (Caspase= <u>c</u> ysteine-containing <u>a</u> spartate spesific proteases)
kDa	: Kilodalton
kg	: Kilogram
LFA	: Lymphocyte Functional Antigen (Lenfosit fonksiyonel antijen)
LT	: Lökotrien
MED	: Minimal eritem dozu
mg	: Miligram
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MOP	: Metoksi psoralen

MSH	: Melanosit stimule edici hormon
nm	: Nanometre
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PASI	: Psoriais Area Severity Index (Psoriazis Alan Şiddet İndeksi)
PG	: Prostoglandin
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
TCR	: T Cell Reseptor (T hücre reseptörü)
TGF	: Transforming Growth Factor (Transforme edici büyüme faktörü)
TNF	: Tumor necrosis factor
TNFR	: Tumor necrosis factor reseptor
TRAAD	: TNFR adapter protein with a death domain
TRAIL	: Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand
UV	: Ultraviyole
VCAM	: Vascular cell adhesion molecule (Vasküler hücre adezyon molekülü)
VLA	: Very Late Antigen

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1 : Nekroz ve apoptoz arasındaki farklar	19
Tablo 2 : Bcl 2 protein ailesi	23
Tablo 3 : PASI skoru	29
Tablo 4 : Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması	33
Tablo 5 : Hastalık sürelerinin karşılaştırılması	33
Tablo 6 : Tedavi grupları arasında ve grupların tedavi öncesi ve sonrası PASI skorlarının karşılaştırılması	34
Tablo 7: Hastalarda tedavi öncesi ve kontrol grubunda <i>bax</i> ve <i>bcl 2</i> ile boyanma düzeyleri	35
Tablo 8: Hastalarda tedavi sonrası ve kontrol grubunda <i>bax</i> ve <i>bcl 2</i> ile boyanma düzeyleri	35
Tablo 9: Gruplarda tedavi öncesi ve sonrası <i>bax</i> ile boyanma düzeylerinin karşılaştırılması	36
Tablo 10 : Gruplarda tedavi öncesi ve sonrası <i>bcl 2</i> ile boyanma düzeylerinin karşılaştırılması	36
Tablo 11 : Tedavi öncesi ve tedavi sonrası <i>bax</i> boyanma düzeylerinin karşılaştırılması	37
Tablo 12 : Tedavi öncesi ve tedavi sonrası <i>bcl 2</i> boyanma düzeylerinin karşılaştırılması	37
Tablo 13: Hastalık tipleri arasında ve tedavi öncesi ve sonrası PASI skorlarının karşılaştırılması	38
Tablo 14: Hastalarda tedavi öncesi ve kontrol grubunda <i>bax</i> ve <i>bcl 2</i> ile boyanma düzeyleri	38
Tablo 15: Hastaların cinsiyetleriyle tedavi öncesi <i>bax</i> ve <i>bcl 2</i> boyanma düzeylerinin karşılaştırılması	39
Tablo 16: Ailesinde psoriasis öyküsü olan ve olmayan hastalarda tedavi öncesi <i>bax</i> ve <i>bcl 2</i> ile boyanma düzeylerinin karşılaştırılması	39

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1: Bir hücrenin apoptoza gidiş basamakları.....	20
Şekil 2: Normal (solda) ve apoptotik hücrenin (sağda) elektron mikroskopik görünümleri	20
Şekil 3: bcl 2 proteini(solda) ve bax proteini (sağda)	24
Şekil 4: Normal deri (a) (X40) ve psoriatik deride (b) (X20) bcl 2 boyanması	40
Şekil 5: Normal deri (a) (X40) ve psoriatik deride (b) (X40) bax boyanması	41
Şekil 6: PUVA grubunda tedavi öncesi (a) (X40) ve tedavi sonrası (b) (X40) bcl 2 boyanması	42
Şekil 7: PUVA grubunda tedavi öncesi (a) (X40) ve tedavi sonrası (b) (X20) bax boyanması	43
Şekil 8: Dar-band UVB grubunda tedavi öncesi (a) (X40) ve tedavi sonrası (b) (X20) bcl 2 boyanması	44
Şekil 9: Dar-band UVB grubunda tedavi öncesi (a) (X40) ve tedavi sonrası (b) (X20) bax boyanması	45

ÖZET

Amaç: Psoriasis, sık görülen, kronik, inflamatuvar ve hiperproliferatif bir deri hastalığıdır. Psoriasis patogenezinin sorumlu faktörlerinden birinin epidermisteki normal apoptotik sürecin baskılanması olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada; uygulanan psoralen-ultraviyole (UV) A (PUVA) ve dar-band UVB tedavilerinin apoptoz regülasyonundan sorumlu olan *bcl 2* ve *bax* proteinlerinin ekspresyonlarına etkilerini ve apoptozdaki düzenlenmenin klinik iyileşme ile ilişkisini göstermek amaçlanmıştır.

Gereç (Hastalar) ve Yöntem: Psoriasis tanılı 44 hastanın lezyonlu derilerinden alınan 44 deri biyopsi örneği ile sağlıklı kontrollerden alınan 20 kontrol biyopsi örneği *bcl 2* ve *bax* proteinlerinin ekspresyonları açısından immunhistokimyasal yöntemle incelendi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası *Psoriasis Severity Index* (PASI) skorları hesaplandı. Hastalara PUVA veya dar-band UVB tedavileri 20 seans uygulandıktan sonra immunhistokimyasal değerlendirme tekrarlandı.

Bulgular: Her iki tedavi grubunda tedavi sonrası PASI skorunda belirgin bir azalma görüldü (her ikisi için, $p<0.001$). Normal deriyle kıyaslandığında psoriatik deride *bcl 2* pozitifliği belirgin olarak fazla ($p<0.001$), *bax* pozitifliği ise belirgin olarak az idi ($p<0.001$). PUVA tedavisinden sonra *bax* pozitifliğinde belirgin bir artış

görülürken ($p=0.02$) *bcl 2* pozitifliğinde her hangi bir değişiklik görülmedi ($p>0.05$). Dar-band UVB tedavisinden sonra *bcl 2* pozitifliğinde belirgin bir azalma (0.004) ve *bax* pozitifliğinde ise artış tespit edildi ($p=0.056$). Yirmi seans tedaviden sonra PUVA ve dar-band UVB grupları arasında *bax* ve *bcl 2* pozitifliği açısından bir fark saptanmadı (her ikisi için, $p>0.05$). Normal deri ile kıyaslandığında tedavi sonrası psoriatik deride daha fazla *bcl 2* ekspresyonu saptanırken ($p=0.004$) *bax* pozitifliğinde farklılık görülmedi($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada psoriatik epidermiste *bax* düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük, *bcl 2* düzeyleri ise daha yüksek bulundu. Kontrol grubuyla kıyaslandığında, tedavi sonrası hastalardaki *bax* değerlerinin normal değerlere ulaştığı ancak *bcl 2* düzeylerinin hala yüksek olduğu saptandı. Bu sonuçlar fototerapi tedavisinin keratinositlerde apoptozda artışa yol açarak psoriatik hiperplazinin regresyonuna etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Psoriazis, apoptoz, fototerapi

ABSTRACT

Aim: Psoriasis is a common, chronic, inflammatory and hyperproliferative skin disease. The decrease of normal apoptotic process in the epidermis is thought to be one of the factors implicated in the pathogenesis of psoriasis.

In the present study, we aimed to demonstrate the effects of psoralen-ultraviolet (UV) A (PUVA) and narrow-band UVB treatments on *bcl 2* and *bax* proteins expressions which are responsible for the regulation of apoptosis and the association between the regulation of apoptosis and clinical healing.

Materials (Patients) and Methods: Forty-four lesional biopsy samples of 44 patients with psoriasis and twenty healthy control specimens were studied by immunohistochemical method for the expressions of *bcl 2* and *bax* proteins. The Psoriasis Severity Index (PASI) scores of patients were calculated. The evaluation was repeated after 20 sessions for PUVA or narrow-band UVB therapy.

Results: At the end of the therapies, there was a significant reduction in PASI scores ($p < 0.001$ each), when compared with the beginning scores. Compared with the normal epidermis, *bcl 2* expression was significantly higher ($p < 0.001$), whereas *bax* expression was significantly lower ($p < 0.001$) in the psoriatic epidermis. After

PUVA treatment, there was a significant increase in *bax* positivity ($p=0.02$) without any difference in *bcl 2* positivity ($p>0.05$). After narrow-band UVB treatment, *bcl 2* positivity is decreased and statistically significant (0.004), and *bax* positivity was increased but not statistically significant ($p=0.056$). No significant differences were found after the treatment between PUVA and narrow-band UVB groups in *bax* and *bcl 2* positivity ($p>0.05$ each). The post-treatment psoriatic skin showed higher expression of *bcl 2* ($p=0.004$) and no difference in *bax* positivity when compared with control subjects ($p>0.05$).

Conclusion: The present study showed that the psoriatic epidermis had increased positivity of *bcl 2* and decreased positivity of *bax*. We observed that after the therapies, *bax* expression was increased to those of the control subjects whereas *bcl 2* expression was still higher when compared the control ones. These results suggested that phototherapy may be effective in regression of the psoriatic hyperplasia by increasing apoptosis in keratinocytes.

Key words: Psoriasis, apoptosis, phototherapy

GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis, kronik seyirli, parlak beyaz renkli skuamlı, eritemli papül veya plaklarla seyreden, artmış epidermal proliferasyonla karakterize, inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1-3).

Etyopatogenezi çok açık olmamakla birlikte psoriasis, genel olarak deride antijen sunan hücreler tarafından başlatılan, kronik T hücre stimülasyonunun olduğu 'immün aracılı' inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilir ve keratinositlerin T hücre aracılı proliferasyonu ile karakterizedir. Ayrıca keratinositler de ürettikleri sitokinler aracılığı ile T hücrelerini etkileyerek psoriasisde inflamasyonun devamına katkıda bulunurlar. T hücreleri ve keratinositlerin bu karşılıklı etkileşimleri lezyonların devamına neden olur.

Yaşamakta olan hücrelerin ölüm mekanizmalarından biri olan apoptoz; genetik olarak programlı hücre ölümüdür (4,5). Apoptoz epidermiste rutin bir işlemdir ve yapım ile yıkım (apoptoz) arasındaki kontrollü dengenin bozulması önemli hastalıkların patogeneze katkıda bulunur. Apoptozun baskılandığı hastalıklardan biri olarak kabul edilen psoriasisde lezyonlu deride görülen artmış epidermal kalınlığın nedeni keratinosit proliferasyonunun artışının yanı sıra normal hücre ölümündeki azalma olduğu düşünülmektedir (6).

Psoriasisde hiperproliferasyon gösteren ve apoptozdan korunmaya çalışan psoriatik keratinositlerin normal deri keratinositlerine kıyasla apoptoza karşı daha az duyarlı oldukları bilinmektedir (7). Keratinositlerin homeostazında önemli rol oynayan apoptozun sitolitik mekanizmalar aracılığıyla psoriatik lezyonların

başlangıcı ve devamında etkili olduğu düşünülmektedir (8). Bir hücrenin apoptoza gidip gitmeyeceğine karar vermede son derecede önemli olan hücre içi *bcl 2/bax* oranının teorik olarak psoriasisde artması beklenmektedir (9,10). Bunun için psoriatik lezyonlarda apoptoza direnç ve bunun neticesinde apoptozda azalmaya paralel olarak keratinositlerdeki antiapoptotik *bcl 2* düzeylerinin artması ve proapoptotik *bax* düzeylerinin azalması gerekir.

Psoriasis tedavisinde birçok topikal ve sistemik ilaç kullanılmaktadır. Sistemik tedaviler içerisinde yer alan fototerapi, psoriasis tedavisinde uzun yıllardır en çok tercih edilen tedavi yöntemlerinden biridir. Ultraviyole (UV)'nin keratinositte yaptığı DNA hasarının hem iç hem de dış sinyaller aracılığıyla apoptozu indüklediği düşünülmektedir(11). Son yıllarda yapılan çalışmalarda fototerapi yönteminde kullanılan UV'nin (UVA ve UVB) hiperproliferasyonla seyreden psoriasis tedavisinde apoptozu artırarak etkili olduğu gösterilmiştir (12-14). PUVA (Psoralen+UVA) ve dar-band UVB etkilerini T hücre proliferasyonu ile aktivasyonunu inhibe ederek ve epidermal, dermal T lenfositler ile keratinositlerde apoptozu uyarak göstermektedirler (13,15,16).

Bu çalışmada psoriasisli hastalarda artmış epidermal kalınlığın nedenlerinden biri olarak kabul edilen baskılanmış apoptoz göstergesi olarak dokuda immunhistokimyasal olarak *bcl 2* ve *bax* düzeylerinin değerlendirilmesi ile PUVA ve dar-band UVB tedavilerinin dokuda *bcl 2* ve *bax* düzeylerine etkilerinin ve bunun klinik yanıtla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Psoriasis eritemli, skuamlı papül ve plaklarla karakterize kronik seyirli inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1-3).

EPİDEMİYOLOJİ

Psoriasis toplumda oldukça sık görülen dermatozlardan biridir. Genel populasyonun %1-3'ünde mevcuttur (17). Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların %6-8'ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır (2). Psoriasis prevalansı ırk, coğrafi durum ve çevresel faktörlerden dolayı değişkenlik gösterir ve çeşitli ülkeler ile ırklar arasında %0.5 ile 4.6 arasında değişmektedir (18). Soğuk kuzey ülkelerinde tropikal bölgelere göre daha sıktır. Beyaz ırkta daha fazla görülen bu hastalık, Eskimolar, zenciler, Kızılderililer, Japon ve Çinlilerde daha az görülmektedir (19). Psoriasis görülme oranı Almanya'da %6.5, İrlanda'da %5.5, Norveç'te %4.5, İskoçya'da %4.8, Amerika Birleşik Devletleri'nde %4.6 (siyah ırkta %0.7), Kanada'da %4.7, Japonya'da %0.19-1.18, Hırvatistan'da %1.55, Kazakistan'da %11.8 olarak bildirilmiştir (1,19,20). Sıcak, nemli ve yağışlı olan batı Afrika

ülkelerinde ise daha az görülmektedir (19). Türkiye'deki insidansı 2002 yılında %1.3 olarak bulunmuştur (21).

Hastalık her iki cinsi eşit oranda tutar (2). Çocuklarda görülme oranı %0.1-3'tür (22). Başlangıç yaşı ortalama 28'dir, fakat hayatın herhangi bir döneminde de başlayabilir. Hastalık genellikle 57-60 yaşları arasında ikinci bir pik yapar (23). Ailede psoriasis öyküsü mevcutsa daha erken yaşlarda ortaya çıkma ihtimali yüksektir (1).

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Psoriazisin patogenezi yapılan tüm çalışmalara rağmen hala çok açık değildir. Hücresel immünitinin bozukluğu sonucunda tutulan deride T hücre stimülasyonunun olduğu immün aracılı inflamatuvar bir deri hastalığı olup anormal epidermal diferansiyasyon bozukluğu ile T hücre aracılı keratinosit hiperproliferasyonu ile karakterizedir (24,25).

1. Genetik

Human Leucocyte Associated Antigen (HLA)

Kronik plak tip psoriazisli hastaların yaklaşık %30'unda aile bireylerinde psoriasis vardır. Monozigot ikizlerde %70, dizigot ikizlerde %30 oranında beraberlik görülür (1). Psoriasis, HLA gen kümesinde çeşitli lokalizasyonlarda haritalanan özel allellerle anlamlı birliktelik gösterir. Psoriazisli hastalarda yüksek oranda saptanan HLA antijenleri -A2, -A30, -B13, -B17, -B27, -B39, -Bw6, -Bw17, -Bw16, -Bw37, -Bw57, -Cw6, -Cw7, -DR2, -DR4, -DR7'dir. HLA-Cw6 ile birliktelik çok belirgin olup psoriasis gelişme riski 9-10 kat artmıştır. Guttat psoriazisin HLA-Cw6 ve -B17 ile, eritrodermik psoriazisin -B13 ve -B17 ile, invers psoriazisin -B41 ile, generalize püstüler psoriasis ve psoriatik artrit -B27 ile ilişkili olduğu saptanmıştır (2,19,26,27). HLA tipleri ile hastalığın coğrafik dağılımındaki farklılıklar açıklanabilir. Kuzey Avrupa'da HLA-Cw6, Asyalılar ile siyah ırka göre daha sık iken Eskimolar ve Amerikan yerlilerinde ilişkili HLA tipleri oldukça seyrek. Psoriazisli hastalarda belli HLA tipleri ile başlangıç yaşı ve klinik özellikler arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Erken başlayan hastalık (40 yaşından önce) 'Tip 1 psoriasis' olarak adlandırılır. HLA-Cw6, -B57, -DR7 daha siktir ve ailesel kalıtımla ilişkilidir. 'Tip 2 psoriasis' geç başlangıçlıdır (40 yaşından sonra) ve HLA birlikteliği

zayıftır. En sık birliktelik HLA-Cw4 ile dir. Ailesel risk artışı yoktur. Eklem ve tırnak tutulumu belirgindir (2).

Linkage

Psoriazisin multifaktöryel geçiş gösterdiği ve yapılan *linkage* çalışmalarında psoriasis için çok sayıda genetik loküsün bulunduğu gösterilmiştir (28). Kromozom 6p21.3'te haritalanan major psoriasis geni PSORS1'dir. Diğer psoriasisle ilişkili genetik loküsleri PSORS2 (kromozom 17q), PSORS3 (kromozom 4q), PSORS4 (kromozom 1q), PSORS5 (kromozom 3q), PSORS6 (kromozom 19p) ve PSORS7 (kromozom 1p)'dir (23,28).

2. Epidermal hücre kinetiği: Psoriasis lezyonlarında epidermal hücre siklusunun sekiz kat kısaldığı gösterilmiştir (normal deri: 311 saat, psoriasis: 36 saat). Proliferatif hücre popülasyonu iki kat artmıştır ve epidermin germinatif hücrelerinin %100'ü büyüme dönemine girmiştir. Epidermal yenilenme zamanı çok hızlanmıştır (normal deri: 28 gün, psoriasis: 3-4 gün). Günümüzde hücre proliferasyonu, kısalmış hücre siklusuna değil bazal tabakadaki hücre sayısının istirahatındaki hücrelere oranının artmasına bağlanmaktadır. Bu durum hiperplazik epiderminin hergün 35.000 hücre/mm² oluşturması ile sonuçlanır. Epidermal proliferasyondaki bu düzensizliğe bağlı olarak keratinositlerin büyüklüklerinde ve birbirlerine tutunmalarında artış meydana gelir. Skuamların büyük olmasının nedeni bu mekanizmalara bağlı olabilir (1,2,17,29).

3. Epidermal diferansiyasyon: Diferansiyasyonla ilişkili keratin proteinleri bazal keratinositlerde K5/K14, suprabazal keratinositlerde K1/K10'dur. Psoriasisde bunların miktarı azalırken proliferasyonun göstergesi olan K6/K16 miktarı artmaktadır. Ayrıca granüler ve kornifiye tabakadaki hücre kılıfı proteinlerinin öncüsü involucrin miktarı da psoriasisde azalmaktadır (2).

Psoriasisde siklik adenozin monofosfat/siklik guanozin monofosfat (cAMP/cGMP) oranındaki anormalliğin epidermal hücre kinetiğinin artışı ve diferansiyasyonun azalmasında rol oynadığı bilinmektedir. Psoriasisde cAMP'nin azalması, artmış mitotik hızın göstergesidir. Psoriasisde lipooksijenaz sistemi de aktifleşmiştir. Nötrofiller için kemotaktik olan lökotrien B4 (LTB4) seviyesi psoriasisde artar. LTC4 ise kalıcı eritem ve indurasyondan sorumludur. Platelet

aktive edici faktör (PAF) de psoriasis lezyonlarında tespit edilir ve vasküler permabilite ile inflamatuvar hücrelerin kemotaksisinden sorumludur. Ayrıca artmış olan epidermal büyüme faktörü, keratinosit büyüme faktörü, *Transforming Growth Factor* (TGF)- α , amfiregülin, insulin benzeri büyüme faktörü 1 gibi büyüme faktörü ve bunların reseptörleri ile ornitin dekarboksilaz hücre proliferasyonunun artışına katkıda bulunur. Psoriaziste lezyonlu ve lezyonsuz bölgede yüksek seviyede tespit edilen sinir büyüme faktörü nöropeptidlerin de inflamasyonda ve proliferasyonda etkili olduğunun göstergesidir (1,2).

4. İmmunoloji: Psoriasis patogenezinde immün sistemin primer rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca fokal deri bölgelerinde immün sistemin aktivasyonuna karşı gelişen epidermal hiperplazi reaksiyonu olduğu görüşü de kabul edilmektedir (1,17).

Kutanöz immün yanıt yeni bir antijen varlığında aktive olur. Derideki herhangi bir antijen immatür *Antigen-Presenting Cells* (APC) tarafından fagosite edilir. Epidermisteki Langerhans hücreleri ile dermisteki dermal dentritik hücreler, derideki özelleşmiş APC'lerdir. Antijenler fagosite edilince APC'ler matür hale gelir. Dermisi geçen APC'ler deriyi drene eden lenf noduna girer ve antijeni T hücresine sunar. Normal deride T hücrelerinin çoğu damar içinde ve lenf nodlarının derinlerinde bulunur ve antijenle uyarılmamış naif (CD45RA+) T hücrelerini temsil ederler. Epidermis ve dermiste nadir bulunan T hücreleri ise daha önceki immün aktivasyonlardan kalma hafıza (CD45RO+) T hücreleridir. Bunlar T helper (CD4+) veya T sitotoksik/supresör (CD8+) subgrupundan olabilir. CD4+ T hücreler dermiste yer alırken, CD8+ T hücreler epidermis veya epidermodermal bileşkede yerleşir. T hücresini aktive eden başlangıç uyarısı, APC tarafından *Major Histocompatibility Complex* (MHC)-I (intraselüler antijenle ilişkili) veya MHC-II (ekstraselüler antijenle ilişkili)'ye bağlanmış olarak T hücelere sunulan antijenik peptiddir. T hücre yüzeyindeki *T Cell Receptor* (TCR) kompleksi MHC'ler tarafından sunulan antijeni tanır. MHC-I, TCR/CD3/CD8 kompleksince, MHC-II ise TCR/CD3/CD4 kompleksince tanınır. Bu sunum sırasında APC yüzeyindeki *Intercellular Adhesion Molecule* (ICAM)-1 ile T hücre yüzeyindeki *Lymphocyte Functional Antigen* (LFA)-1 arasında adezyon oluşur. Böylece T hücrelerinin aktivasyonu, maturasyonu ve çoğalması lenf nodunda gerçekleşmiş olur. Endotelial hücre, keratinosit, monosit ve Langerhans hücrelerince salınan kemokinler T lenfositler için kemotaktiktir. Ayrıca

psoriatik keratinositlerden çeşitli adezyon molekülleri de [ICAM-1, *Very Late Antigen* (VLA)-3, VLA-5, beta-1 integrin] salınmaktadır.

Matür aktif T hücreleri (CD45RO+) *Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen* (CLA) bulundururlar. CLA, dermisteki endotel hücrelerde bulunan adezyon molekülleri olan E ve P selektine bağlanmayı ve ICAM ve *vascular cell adhesion molecule* (VCAM)-1 eksprese etmelerini sağlar. Bu bağlanma aynı zamanda T hücrelerinin LFA-1 ve VLA-4 bulundurmalarına da neden olur. CLA-selektin etkileşimi sonucu T hücresi damar endotel hücresinin yüzeyine tutunur ve yavaşça yuvarlanarak endotelial tabakadan damar dışına çıkar ve epidermise doğru hareket eder. CD4+ T lenfositler dermise girerken, CD8+ T lenfositler epidermise girer. Aktif T hücreleri *Interferon* (IFN)- γ veya *Tumor necrosis factor* (TNF)- α gibi sitokinler salarak nötrofilleri de içeren immun efektör hücrelerin inflamasyon alanına toplanmasını sağlar. Başlangıçta T hücre APC etkileşimi lenf nodlarında oluşurken, takip eden etkileşimler deride psoriatik plakta gerçekleşir.

T hücre aktivasyonu sonucu proliferasyon yapan T hücreler için iki diferansiyasyon yolu mümkündür. Tip 1 yolunda İnterlökin (IL)-12 veya IFN- γ uyarısı altında CD4+ T hücreleri Th1 fenotipine, CD8+ T hücreleri ise Tc1 fenotipine farklılaşarak IL-2, TNF- α ve IFN- γ salgırlar. Bu cevap hücrel immunite ve psoriasisle ilişkilidir. IL-4 ve IL-10 uyarımı altında CD4+ T hücreleri Th2 fenotipine, CD8+ T hücreleri ise Tc2 fenotipine farklılaşıp tip 2 sitokinler olan IL-4, IL-6, IL-10 ve IL-11 salgırlar. Bu cevap ise antikor üretimi ve alerjik hastalıklarla ilişkilidir. Yüksek miktarda üretilen tip 2 sitokinler tip 1 efektörleri baskırlar. Tip 2 sitokin olan IL-10'un antipsoriatik etkisi bu mekanizmayla gerçekleşmektedir.

IFN- γ , psoriasisde temel sitokindir ve hem CD4+ hem de CD8+ T hücreler tarafından üretilir. Keratinositler bariyer fonksiyonun yanında psoriasis lezyonundaki inflamasyonda da önemli rol oynamaktadır. IFN- γ ve TNF- α , keratinositlerden IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- α ve diğeri sitokinler ile büyüme faktörlerinin üretimini başlatır. IL-8, *Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor* (GM-CSF), TNF- α ve endotelin-1 keratinosit proliferasyonunu artırır. IFN- γ ve IL-15, keratinositlerin apoptoza direncini artırarak psoriatik deride epidermal kalınlaşmadan sorumlu olmaktadır. IL-12 ve IL-18, dentritik hücrelerden IFN- γ üretimini artırır. IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IFN- γ , TNF- α ve TGF- β ise inflamasyonu artırır (24,25,28).

KLİNİK BULGULAR

Psoriazis, keskin sınırlı eritemli, sedefi skuamli papül ve plaklarla karakterize bir deri hastalığıdır. Birçok klinik alt tipi vardır. Bunlar;

- 1. Psoriazis vulgaris:** En sık görülen klinik tiptir. Diz, dirsek, saçlı deri ve lumbosakral bölgede keskin sınırlı, eritemli, skuamli papül ve plaklar vardır. Lezyonlarda kaşıntı ve yanma gibi subjektif şikayetler olabilir. Kepekler künt bir cisimle kazınırsa kuru-beyaz lameller halinde dökülür. Bu dökülme kurumuş mum damlasının kazınmasındaki beyazlaşmaya benzetilerek *mum lekesi fenomeni* adını alır. Kazımanın devam etmesiyle kırmızı noktacıklar halinde kanama odakları görülür ki buna *Auspitz belirtisi* denilir (1,2).
- 2. Guttat psoriazis:** Üst gövde ve proksimal ekstremiteler üzerinde 0.5-1.5 cm çapında lezyonlar vardır. Bu tip erken çocukluk çağında ve genç erişkinlerde daha sık görülür. Sıklıkla geçirilen streptokoksik boğaz enfeksiyonu lezyonları tetikler. Çocuklarda haftalar ve aylar içinde kendiliğinden geriyebilirken erişkinlerde kronikleşebilir (1,2,28).
- 3. Eritrodermik psoriazis:** Psoriazisin saçlı deri, yüz, gövde, kollar, bacaklar ve tırnaklar da dahil olmak üzere tüm vücut bölgelerini tutmasıdır. Psoriazis vulgarise göre skuam daha az iken eritem ön plandadır. Hastalarda ateş, halsizlik, lenfadenopati, sıvı ve elektrolit dengesizliği olabilir. Mortalite yüksektir (1,2).
- 4. İvers psoriazis:** Koltuk altı, kasık, meme altı, intergluteal bölge ve kulak arkası gibi intertriginöz bölgelere yerleşen psoriazis tipidir. Bu bölgelerdeki sürtünme ve nemden dolayı skuam yoktur, keskin sınırlı, eritemli, yer yer fissürlü alanlar vardır (1,2,28).
- 5. Püstüler psoriazis:** Psoriazisin steril püstüllerle seyreden inatçı bir tipidir. Generalize (Von Zumbusch sendromu), lokalize (Barber ve akrodermatitis continua) ve ara formlar halinde görülür. Generalize tipte yüksek ateşle birlikte aniden 2-3 mm'lik püstüller ortaya çıkar. Lokalize tipinde püstüller palmoplantar bölgede olabilir veya distal tırnak

çevresinden başlayıp proksimale yayılır. Dilde migratuar annuler eritemli lezyonlar ve coğrafik dil tabloya eşlik edebilir (1,2,28).

6. **Palmoplantar psoriazis:** El içi ve ayak tabanında simetrik yerleşim gösteren, keskin sınırlı, eritemli ve kalın skuamli plaklarla karakterizedir. Ağrılı fissürler olabilir (1,2).
7. **Folliküler psoriazis:** Gövdede yerleşen kıl folliküllerine lokalize noktasal lezyonlardır. Küçük, düz lezyonlar liken planusu andırır (2).
8. **Saçlı deri psoriazisi:** Psoriazisin en sık tutulduğu alanlardan biri saçlı deridir. Saçlı deri sınırında aniden kesilen, lokalize veya yaygın eritemli, sedefi skuamli plaklar bulunur. Sıklıkla oksipital bölgede yerleşir. Saç kaybına sebep olmaz (1,28).
9. **Tırnak psoriazisi:** Psoriazisli hastaların %10-78'inde tırnak tutulumu olabilir. El tırnakları daha sık etkilenir. Yüksük tırnak, diskolarasyon, onikoliz, subungual hiperkeratoz, yağ damlası ve splinter hemorojiler görülebilir (2,28).
10. **Psoriatik artrit:** Psoriazisli hastaların %5-30'unda psoriatik artrit vardır (30). Hastaların %10'unda cilt lezyonlarından önce başlar. Distal interfalangeal eklemlerin başlıca tutulduğu asimetrik oligoartrit tablosu en sık görülen tutulum şeklidir (31).

Tetikleyici Faktörler

Eksternal tetikleyiciler

1. **Fiziksel faktörler:** Radyasyon, intradermal veya subkutan enjeksiyonlar, aşı, dövme (tatuaj), böcek sokması, cerrahi müdahaleler gibi her türlü travma psoriazis gelişimini tetikleyebilir. Psoriazisli hastalarda lezyona yakın sağlam deriye mekanik travma uygulandıktan 2-6 hafta sonra bu bölgede psoriatik lezyon gelişir. Bu olaya *Koebner* fenomeni denilir, hastalığın aktivite işaretidir ve psoriazisli hastaların %25'inde görülür (2,28).
2. **Kimyasal faktörler:** Kimyasal yanık, kronik iritan dermatit, bazı topikal ilaçlar da hastalığı tetikleyebilir (2).
3. **İnflamatuar dermatozlar:** Varisella zoster virus infeksiyonu, allerjik kontakt dermatit gibi çok sayıda deri hastalığı psoriazis lezyonlarını arttırabilir (2,32).

Sistemik tetikleyiciler

- 1. İnfeksiyonlar:** İnfeksiyonlar hastalığı tetikleyebilir veya arttırabilir. Akut guttat psoriazisliilerin %56-97'sinde streptokokkal boğaz infeksiyonu ile birliktelik saptanmıştır. Püstüler psoriazis ve plak tip psoriazis de streptokokkal infeksiyonlarla artabilir. Streptokoklardan kaynaklanan dental abse, perianal selülit ve impetigo gibi diğer lokal infeksiyonlar da hastalığı tetikleyebilir (1,32). Bakteriyel endotoksinler süperantijen gibi rol oynayarak T lenfosit, makrofaj, Langerhans hücresi ve keratinositleri aktive ederek psoriatik değişikliklere yol açabilirler (17,33). Bu etkinin streptokokal M proteini ile tip 1 keratin arasındaki benzerlik sonucu oluştuğu düşünülmektedir (33). *Human immunodeficiency virus* tip 1 (HIV-1) psoriazisi tetikleyen diğer bir faktördür. Hastalığın evresi ile psoriazisin şiddeti ve yaygınlığı paralellik gösterir (28).
- 2. İlaçlar:** Psoriazisle kesin ilişkisi saptanan ilaçlar; lityum, beta adrenerejik blokörler, antimalaryaller, tetrasiklin ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlardır. Psoriazisle büyük olasılıkla ilişkili olduğu tespit edilen ilaçlar; terbinafin, *Angiotensin converting enzyme* (ACE) inhibitörleri ve interferonlardır. Daha nadir ilişkili olduğu bildirilen ilaçlar ise; kalsiyum kanal blokörleri, lipid düşürücü ilaçlar, GM-CSF, digoksin, klonidin, penisilin ve valproik asittir. Sistemik steroidlerin aniden kesilmesi de psoriazisi alevlendirir (1,2,28,34).
- 3. Endokrin faktörler:** Psoriazisin şiddeti hormonal değişikliklerle dalgalanmalar gösterir. Gebelik döneminde genellikle düzelmeler olabilir, ancak püstüler psoriazis gelişimi bazen hipokalsemi ile ilişkili olarak bu dönemde artabilir. Menapoz ve puberte dönemlerinde artış görülür (2,28).
- 4. Alkol, sigara:** Alkol ve sigara kullanımı özellikle erkeklerde psoriazisi alevlendirir. Ancak major bir risk faktörü olarak kabul edilmemektedir (28,35).
- 5. Stres:** Nöroimmünolojik mekanizmaların hastalığı tetiklediği düşünülmektedir. Klinik çalışmalarda vakaların yaklaşık %30'unda stresin psoriazisi alevlendirdiği saptanmıştır. Bu oran çocuklarda %90'a kadar çıkabilmektedir (27,28).

Sistemik Birliktelikler

Psoriasis sıklığı, inflamatuvar barsak hastalıklarından ülseratif kolitte 3.8 kat, Crohn hastalığında 1.6 kat artmıştır (36). Psoriasisli hastalarda hipertansiyon, kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, pulmoner emboli, obezite, diabetes mellitus ve serebrovasküler olaylar daha sık görülmektedir. Buna karşın allerjik kontakt dermatit, ürtiker ve atopik dermatit gibi deri hastalıkları kontrol grubuna göre 3-25 kat daha az görülmektedir (1,28). Bakteriyel ve viral infeksiyonlar daha az görülürken, *Candida* infeksiyonları invers tip ve tırnak psoriazisine sıklıkla eşlik eder (28).

LABORATUVAR BULGULARI

Psoriasis tanısında özel laboratuvar bulguları yoktur. Geniş lezyonlu hastalarda hızlanmış epitelium proliferasyonu sonucu nükleik asit parçalanmasının artması sonucu hiperürisemi ve hafif anemi saptanabilir. Yaygın psoriasis vulgaris ve jeneralize püstüler psoriasisde negatif nitrojen dengesi ve immunglobulin (Ig) değişiklikleri (yüksek IgA seviyesi ve immünkompleksler) gözlenebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein ve α -2 makroglobulin seviyesi yükselir (1).

PATOLOJİ

Psoriasisde dermatopatolojik değişiklikler epidermiste ve dermiste görülür. Kronik plak tip psoriasisde temel histopatolojik değişiklikler aşağıda sıralanmıştır:

1. Akantoz en belirgin özelliğdir. Epidermal kalınlık yaklaşık olarak 3-5 kat artmıştır.
2. Hiperkeratozun eşlik ettiği parakeratoz vardır.
3. Korneum tabakasında piknotik nükleuslu nötrofillerden oluşan Munro mikroapseleri yer alır. Epidermis içinde nekrotik keratinositlerin sitoplazmik membranlarından oluşan süngerimsi boşluklar içindeki nötrofiller Kogoj'un spongiform mikropüstüllerini oluşturur.
4. Granüler tabaka incelmıştır veya ortadan kalkmıştır.
5. Bazal tabakada hidropik dejenerasyon vardır.
6. Epidermal rete çıkıntıları inceliyor uzayarak yer yer birbiri ile birleşir. Suprapapiller epidermis incilir.

7. Dermis incilir ve uzamış papillalar belirgindir. Papiller stroma ödemlidir (papillamatoz).
8. Üst dermisteki kapillerler genişlemiş ve kıvrımlı bir hal almıştır.
9. Dermiste orta derecede lenfosit, makrofaj, nötrofil ve mast hücrelerinden oluşan perivasküler infiltrasyon vardır.

Guttat psoriaziste epidermal hiperplazi daha az belirgindir. Rete çıkıntıları normalden hafif uzundur. Dermal papilla uçlarında spongioz alanları bulunabilir. Püstüler psoriaziste hafif epidermal hiperplazi mevcutken papillamatoz ve akantoz izlenmez. Epidermiste Kogoj'un spongiform mikropüstülleri ile makropüstüller izlenir. Üst dermiste belirgin ödem ve mikst inflamatuvar hücre infiltrasyonu eşlik eder. Eritrodermik psoriaziste ise psoriaziform dermatitin yanı sıra korneum tabakasının yokluğu ile üst dermiste dilate, konjesyone damarlar dikkat çekicidir (1,37,38).

TEDAVİ

Psoriazis etyolojisi bilinmeyen bir hastalık olduğu için tedavisi sebebe yönelik yapılamamaktadır. Psoriazis tedavisinde çok sayıda tedavi alternatifleri vardır ve halen yeni tedavi modaliteleri geliştirilmektedir. Psoriazis tedavisinde genel prensip olarak yan etkisi en az olabilecek ilaçlarla tedaviye başlanmalıdır ve tedaviye yanıt alınamazsa en az zarar verme ilkesine göre tedavi seçeneği değiştirilmelidir. Hastanın yaşı, cinsiyet, mesleki ve sosyal durumu, hastalığın tipi, şiddeti ve yaygınlığı tedavi seçimini etkileyen faktörlerdir (1,3,28,29,39).

1. Profilaksi

Psoriazis tedavisinde tam bir profilaksi mümkün değildir. Ancak hastalığı tetikleyici faktörlerden korunmak psoriazis tedavisinde alınacak en önemli önlemdir. İnfeksiyon odağının eradikasyonu, psikoterapi ve deriyi nemlendirmenin yanı sıra *Koebner* fenomeninden korunmak amacıyla travma, UV ile kaşıntıdan kaçınma ve tetikleyici ilaçların kesilmesi önerilmelidir (28,39).

2. Topikal Tedaviler

Hastalık hafif veya orta şiddette ise yan etkileri sistemik ilaçlara oranla daha az olan topikal tedaviler tercih edilmelidir.

Nemlendiriciler: Çok hafif vakalarda tercih edilir. Korneum tabakasını hidrate ederek relaps gelişimini geciktirir. Mineral yağlar, su içinde yağ emülsiyonları, banyo yağları ve üre içerikli nemlendiriciler kullanılmaktadır (2,39).

Keratolitikler: Psoriasis tedavisinde ilk olarak skuamlar keratolitiklerle kaldırılmalıdır. Skuamların kaldırılması diğer topikal tedavilerin emilimini artırır. En sık salisilik asit kullanılır ve üre preparatlarıyla kombine olarak uygulanabilir (2,28,39).

Topikal kortikosteroidler: Psoriasis tedavisinde en sık kullanılan topikal ilaçlardır. Tam olarak etki mekanizmaları anlaşılmasa da antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immunsupresif etkileri vardır. Psoriasisde genellikle potent ve yüksek potent olanlar kullanılır. Etkili ve güvenli ajanlardır. Atrofi, stria, purpura, telenjektazi, püstül, hipopigmentasyon, hipertrikoz gibi lokal yan etkileri ve daha nadir olarak hipotalamik-pituiter-adrenal aksta baskılanma, iyatrojenik Cushing sendromu gibi sistemik yan etkilerinden dolayı yaygın lezyonlarda ve uzun süreli kullanılmazlar (1,28,39).

Vitamin D analogları: Kalsipotriol, kalsitriol ve takalsitol keratinosit proliferasyonunu inhibe edip diferansiyasyonu azaltırlar (2). En önemli yan etkisi lokal irritasyondur. Sistemik emilim riski nedeniyle hiperkalsemik hastalarda, renal yetmezlikte, gebelerde ve laktasyon durumlarında kullanılmamalıdır (28).

Antralin: Epidermis proliferasyonunu inhibe eder. İrritasyon ve giysileri boyama gibi olumsuz etkileri vardır(28).

Katran: Antiproliferatif ve antipruritiktir. Follikülit ve giysileri boyama özelliği vardır. UVB ile kombine kullanılabilir (28,40).

Tazaroten: Keratinosit proliferasyonunu azaltıp diferansiyasyonunu düzenleyen topikal bir retinoiddir. UV ve topikal kortikosteroidlerle kombine kullanılabilir. İrritasyon en önemli yan etkisidir (28).

Kalsinörin inhibitörleri: Psoriaziste takrolimus ve pimekrolimusun etkinliği ile ilgili çalışmalar henüz yetersiz olsa da invers psoriazis ve yüz tutulumunda tercih edilebilir (41).

3. Fototerapi

Doğal güneş ışığıyla maruziyet sonrası psoriazis lezyonlarında gerileme olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Yapay güneş ışığı elde etme ve bunu psoriaziste kullanma düşüncesi de bu gözlemden yola çıkılarak ortaya atılmıştır. İlk olarak yapay ışık kaynağı 1893 yılında Niels Finsen tarafından karbon arkından elde edilmiş ve lupus vulgaris tedavisinde kullanılmıştır. Modern floresan lambaların üretimi 1945 yılında gerçekleşmiş, 1980'lerde ise modifiye edilerek günümüzde kullanılan haliyle UVA ve UVB lambaları elde edilmiştir (42).

UV ışını dalga boyu spektrumuna göre 3 ana gruptur; UVC: 200-290nm, UVB: 290-320nm ve UVA: 320-400nm. Ayrıca 340-400nm UVA-1, 320-340nm UVA-2, 310-313nm ise darband UVB olarak adlandırılır (1,43).

İlk olarak 21. yüzyılın ikinci yarısında psoriazisin temel tedavi yöntemlerinden biri olarak UVB kullanılmıştır. Psoralenlerin UV'nin etkinliğini arttırdığının tespitinden sonra PUVA tedavisi en etkili tedavilerden biri olarak psoriaziste kullanılmaya başlanmıştır. Fototerapi generalize plak, guttat, püstüler, eritrodermik ve palmoplantar tip psoriaziste, yeterli topikal tedaviye yanıt vermeyen ve vücudunun %20'sinden fazlası tutulan hastalarda tercih edilir (42,43).

PUVA: Potent bir fotosensitizer olan psoralen ve uzun dalga boylu UV ışını olan UVA kombinasyonundan oluşur. Psoralenler, birçok bitkiden elde edilen trisiklik furokumarin deriveleridir. UV ışınları deriden absorbe edildiğinde DNA, keratin, ürokronik asit ve kollajen gibi kromofor olarak adlandırılan yapılar ile etkileşir. PUVA'nın fotodinamik etkisinin moleküler mekanizmaları, aynı anda gerçekleşen ve birbirinden bağımsız iki tipe ayrılır. Her iki etki UVA'nın spektrumunda enerjinin absorpsiyonu ile ilişkilidir.

1. Tip 1 (Oksijen bağımsız) reaksiyon: Psoralenler, UVA etkisi ile DNA (deoksiribonükleik asit) zincirleri arasında çapraz bağlanmayı engelleyerek, nükleik asitlerle çapraz heliks yapıda kovalent bağlar oluştururlar. Epidermal hücre siklusunda S fazını bloke edip hücre proliferasyonuna engel olmaktadır. Artmış DNA kroslinkleri, uzun dönem tedavi alan hastalarda skuamöz hücre karsinomu için predispozisyonun sebebidir.
2. Tip 2 (Oksijen bağımlı) reaksiyon: Reaktif oksijen ürünlerinin serbest radikallerinin üretimi ile ilişkilidir. Hücre membranı, mitokondri membranı ve nukleusta hasara yol açabilir.

PUVA'nın etkilerine lenfositler keratinositlerden daha duyarlıdır ve epidermal ve dermal CD3+ lenfositlerin azalması klinik cevapla paralellik gösterir (13,42). CD3+ lenfositlerin yanısıra CD4+, CD8+ ve IL2R+ alt gruplarını da güçlü şekilde baskılar. CD4+/CD8+ T lenfosit oranında azalma olur. PUVA uyarılmış blast hücrelerinin IL-2 üretimini ve periferik kan mononükleer hücrelerinin IL-2 yanıtını baskılar. T lenfositlerinde hücre siklusu bloke olur ve apoptoz selektif olarak indüklenir. Bu değişiklikler doza bağımlıdır. Psoriasisde artan monosit ve nötrofil kemotaksisi PUVA tedavisiyle normale döner. Ayrıca tonofilamentlerde ve keratohiyalin granüllerinde azalma ile interselüler boşluklarda genişleme görülür (13,44).

Psoralen PUVA'ya girmeden 1-3 saat önce 0.6-0.8mg/kg oral olarak kullanılmaktadır. Türkiye'de 8-metoksi psoralen (MOP) ve Avrupa'da 5-MOP kullanımı yaygındır. Tedavi rejimi uygulanan merkezlere göre değişmektedir. Minimal eritem dozu (MED) baz alındığında bireyin MED'nun %70'i ile tedaviye başlayıp her seansta %20'lik artışlar yapılmaktadır. Diğer bir yöntemde de 1j/cm²

doz ile başlanır, deri tipine göre doz 0.5-1.5j/cm² artırılır. Eritem olması durumunda aynı dozda devam edilmesi veya doz azaltılması önerilmektedir. Haftalık uygulama sayısı 3 ile 5 arasındadır (1,42,43,45).

PUVA tedavisine başlanmadan önce deri muayenesi, göz muayenesi, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır. Olası katarakt riski nedeniyle gözler UVA opak güneş gözlükleriyle tedavi aldığı günün akşamına kadar korunmalıdırlar (43). UVA ve UVB'nin etkisiz olması, fotosensitif dermatozlar, fototoksik ilaç kullanımı, önceden radyoterapi almış olmak, önceki toplam PUVA tedavisi 2000j/cm²'nin üstünde olmak, immunsupresif tedavi almak, deri kanseri öyküsü, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, kontrasepsiyon kullanmayan kadın ve erkekler, gebelik, laktasyon ve katarakt belli başlı PUVA'nın kontrendike olduğu durumlardır (28).

PUVA'nın akut yan etkileri eritem, kaşıntı, fototoksisite, bül, bulantı, baş ağrısı ve köbner fenomeninde tetiklenmedir. Kronik dönemdeki yan etkileri ise katarakt, lentigolar, akne, seboreik dermatit, hipertrikoz, onikolizis, Bowen hastalığı, keratoakantom, deri kanseri, erkek genital tümörleri, nefrotik sendrom ve hepatotoksisitedir (39,42).

Tedaviye yanıt alınamayan hastalarda veya yan etkileri azaltmak amacıyla PUVA ile topikal kortikosteroidler, antralin, kalsipotriol, tazaroten, retinoidler, UVB, metotreksat ve siklosporin birlikte kullanılabilir (42).

Darband UVB: Dalga boyu 290-320 nm arasındaki UV ışınları geniş band UVB olarak sınıflandırılır. Dalga boyu azaldıkça enerji arttığından UVB ışını, güneş ışığındaki en aktif dalga boyudur ve güneş sonrası oluşan eritemin başlıca sorumlusudur. İlk olarak 1984 yılında 311 nm dalga boyunda dar-band UVB ışık yayan lambalar psoriasis tedavisinde kullanılmıştır (46).

UVB'nin enerjisi yüksek, dalga boyu kısadır. Bu nedenle derinin yüzeysel tabakalarına özellikle keratinosit ve langerhans hücrelerine etkilidir. Psoriastide keratinosit diferansiyasyonunu düzenleyici etkisi vardır. UVB fototerapisinin immunsisteme etkisi üç farklı yolla olmaktadır:

1. Çözünür mediatörler: Tip 1 (Th1) ve tip 2 (Th2) sitokinler üzerine etki eder. Doğal öldürücü hücre aktivitesi ile T hücre proliferasyonunu inhibe eder. TNF- ∞ , nöropeptid- ∞ , melanosit stimule edici hormon (MSH), prostoglandin

(PG) E2 üzerine inhibe edici etkileri vardır. Antijen sunan hücrelerin yapı ve fonksiyonları bozulmaktadır.

2. Hücre yüzey moleküllerinin inhibisyonu: Psoriaziste ICAM-1 salınımı artmıştır. UVB etkisi ile bu molekülün keratinositler tarafından salınımı azalmakta ve T hücre aktivasyonu engellenmektedir.
3. Apoptoz: Apoptoz ile epidermal ve dermal T hücrelerinin sayısı azalmaktadır. UVB etkisi ile geç apoptoz uyarılmaktadır. Dar-band UVB'nin geniş band UVB'ye göre apoptoz uyarıcı etkisi daha güçlüdür (16).

UVB'nin akut yan etkileri eritem, kaşıntı, kuruluk, seyrek olarak bül gelişimi ve rekürren herpes simpleks infeksiyonunda artıştır. Uzun dönemdeki yan etkileri ise fotoyaşlanma ve karsinojenik risktir. Karsinojenik risk, alınan UVB'nin toplam kümülatif dozuna bağlıdır, ancak tedavi dozundaki risk PUVA'ya göre daha düşüktür (43).

Çocuk ve gebelerde güvenli olması, psoralene bağlı yan etkilerinin olmaması, tedavi sonunda göz korunması gerektirmemesi ve daha düşük maliyetinin olması gibi nedenlerle dar-band UVB tedavisi avantajlıdır. Ayrıca tedavi için herhangi bir laboratuvar incelemesine gerek yoktur (43).

Psoriaziste doğal UV ışınları, geniş band UVB ve banyo PUVA tedavileri de tercih edilmektedir (43).

4. Sistemik Tedaviler

Orta ya da şiddetli psoriazisli olgular, psoriatik artrit, eritrodermik ve püstüler psoriazisli olgularda sistemik ilaçlar tercih edilir (47).

Metotreksat: DNA sentezini ve protein sentezini inhibe eder, keratinosit proliferasyonunu azaltır, T hücrelerini azaltır, nötrofil kemotaksisini baskılar ve sitokin üretimini baskılar. Genellikle tedaviye 7.5-15 mg/hafta dozunda başlanıp 10-25mg/hafta olacak şekilde kadar arttırılır. Bulantı, kusma, ülseratif stomatit, kemik iliği baskılanması, karaciğer toksisitesi, fototoksosite, pulmoner fibrozis, teratojenite ve lenfoma gelişimi gibi yan etkiler görülebilir (28,48).

Retinoidler: A vitamini derivativesidirler. Epidermal proliferasyonu, keratin 16 ekspresyonunu inhibe eder, nötrofil migrasyonu ve aktivasyonunu baskılar, Langerhans hücresi ve doğal öldürücü hücreleri aktive eder. Püstüler ve eritrodermil psoriaziste tercih edilir. Psoriaziste en sık kullanılan retinoidler, etretinat ve asitretindir. Tedaviye 0.25-0.5 mg/kg dozda başlanıp 1 mg/kg'a kadar çıkılabilir. Hastalarda mukokutanöz yan etkiler, psödötümör serebri, serum lipidlerinde artış, hepatotoksisite, teratojenite, artralji ve depresyon gelişebilir (28,48).

Siklosporin: IL-2 üretimini ve T hücre aracılı immüniteyi baskılar, ICAM-1'i azaltır, keratinosit proliferasyonunu inhibe eder. Tedavi dozu 2-5 mg/kg'dır. Yan etkileri nefrotoksisite, hipertansiyon, bulantı, diyare, hipertrikoz, jinjival hiperplazi ve immünsupresyondur (47,48).

Diğer kullanılan sistemik ilaçlar mikofenolat mofetil, hidroksiüre, fumarik asit esterleri, tioguanin, sulfasalazin, azatiopurin, kalsitriol, kolşisin, dapson, propiltiourasil, takrolimus ve çok sayıda biyolojik ajanlardır (28,47,48). Bugün psoriazis tedavisinde rutin kullanıma girmiş dört biyolojik ajan vardır. Bunlardan *etanercept* ve *infliximab* TNF- α 'yı inhibe etmekte, *efalizumab* ve *alefacept* de T hücrelerinin aktivasyonu ve reaktivasyonunu bloke etmektedir. Ayrıca psoriazis patogenezinde rol oynayan sitokinler ve reseptörler üzerine etkili çok sayıda ilaçlar da geliştirilmeye çalışılmaktadır (28,29,49).

APOPİTOZ

Yaşamakta olan hücreler iki farklı mekanizma ile ölürlür. Bunlardan biri olan nekroz; hipoksi, aşırı ısı değişiklikleri, toksinler gibi hücre dışından gelen çeşitli fiziksel ve kimyasal etkenler sonucunda gelişen travmatik hücre ölümüdür. Apopitoz ise yaşlanmış, fonksiyonunu yitirmiş, fazla üretilmiş, düzensiz gelişmiş veya genetik olarak hasarlı hücrelerin güvenli bir şekilde yok edilmelerini sağlayan, genetik olarak programlı hücre ölümüdür (9,50).

Yunanca bir kelime olan *apoptosis*, *apo* = ayrı, *ptosis* = düşen kelimelerinden oluşur ve ağaçtan düşen yapraklar olarak tarif edilmiştir. İlk olarak 1972 yılında Kerr ve arkadaşları tarafından kullanılan bir terimdir (51). Apopitoz embriyonel ve fetal gelişimde, rejenerasyon ve tamir olaylarında, hücrel homeostazın sağlanmasında, tümör regresyonunda, viral hastalıklarda ve hormonal faktörlere bağlı organ

regresyonunda önemlidir. Erişkin bir insanda günde 50-70 milyon hücre apoptoza uğramaktadır (50). Yapım ile yıkım (apoptoz) arasındaki kontrollü dengenin bozulması önemli hastalıkların patogeneze katkıda bulunur.

Apoptoz, klasik hücre ölüm şekli olan nekrozdan farklı özellikler taşır. Nekroz, patolojik bir olaydır. Apoptoz ise hem fizyolojik hem de patolojik uyarılarla oluşabilir (50). Bu iki mekanizma morfolojik ve biyokimyasal özellikleriyle birbirinden ayırt edilebilir. Nekrozda hücreler gruplar halinde ölürken apoptozda tek tek veya birkaç hücre bir arada ölür. Nekroz pasif bir olaydır ve adenosin trifosfat (ATP) gerekmez. Apoptoz ise aktif bir süreçtir ve ATP gereklidir. Nekrozda hücreler zar geçirgenliğinin bozulmasıyla şişerler. Apoptotik hücreler ise büzülür ve hücre zarı ile kaplı hücre çekirdek parçaları ve organelleri içeren apoptotik cisimciklere parçalanır. Kromatin, çekirdek membranına yakın kısımlarda yoğunlaşarak çöker. Apoptozda hücre içi çapraz bağlar artarak hücre içeriği nekrozdaki gibi dış ortama salınmaz ve inflamasyon oluşmaz. Transglutaminaz enzim aktivitesi artarak apoptotik hücrenin zar yapısını değiştirir. Değişen zar yapısı komşu hücreler ile makrofajların apoptotik hücreyi tanımaya ve fagosite etmesine neden olur. Apoptozda en önemli olay DNA'nın endojen endonükleaz ile internükleozomal bölgelerden parçalanmasıdır (Tablo 1) (9,10,50,52,53).

Tablo 1: Nekroz ve apoptoz arasındaki farklar (9,50)

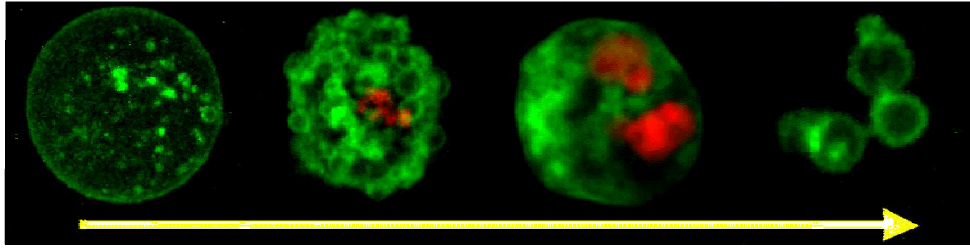
Apoptoz	Nekroz
Fizyolojik veya patolojik	Patolojik
Tek veya birkaç hücre	Çok sayıda hücre
Aktif olay	Pasif olay
Hücre büzülmesi	Hücre şişmesi
Organeller korunur	Organeller şişer veya lizise uğrar
Zar geçirgenliği korunur	Hücre zarı parçalanır
İnflamasyon yok*	İnflamasyon var
Doku yapısı değişmez**	Doku yapısı değişir (kalsifikasyon)
Apoptotik cisim	Skar

*Viral infeksiyon hariç

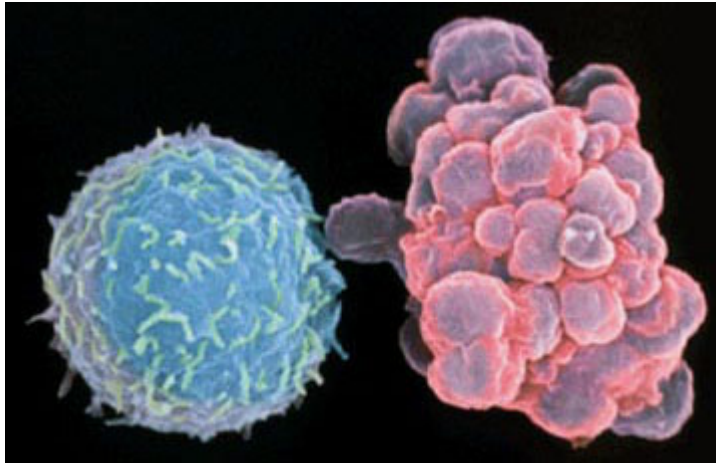
**Patolojik aktiviteyle gelişen apoptoz dışında

Apoptozun varlığı ışık mikroskopi, immunhistokimyasal yöntem, elektron mikroskopi, agaroz jel elektroforez, flow sitometri ve in situ işaretleme teknikleri ile gösterilebilir (Şekil 1, 2). Hematoksilen-eozin ile yapılan histolojik incelemelerde apoptoz tek ya da birkaç hücrelik gruplar halinde, koyu eozinofilik sitoplazmalı, oval-yuvarlak parçacıklar şeklinde görülür. İnflamasyon oluşmadığı için apoptozun tespit edilmesi oldukça zordur (9,10).

Şekil 1: Bir hücrenin apoptoza gidiş basamakları



Şekil 2: Normal (solda) ve apoptotik hücrenin (sağda) elektron mikroskopik görüntüleri



Apopitozu düzenleyen genler ilk olarak *Caenorhabditis elegans* adlı bir nematodda gösterilmiştir. Bu genler ced-3, ced-4 ve ced-9'dur. Memelilerde bunların karşılığı olan homolog genler bulunmaktadır (54). Apoptoz hücre içinden veya dışından gelen sinyallerle başlatılan ve birbirini takip eden olaylar zinciri olarak seyreder.

Apoptozda Hücre Ölümünün Aşamaları

1. Apoptozun başlatılması

Hücreler için gerekli olan yaşam sinyalleri ve büyüme faktörleri düzenli ve yeterli miktarda olmazsa hücreler apoptoza giderler. Bazı sitokinler hücre zarındaki reseptörlere bağlanarak ölüm programını tetikleyen sinyaller üretebilirler. Apoptozda görevli en önemli grup TNF reseptör (TNFR) ailesidir. Bunların bir kısmı apoptoz oluştururken bir kısmı proliferasyona neden olur. TNFR içinde apoptoz oluşturan reseptörlerden en önemlileri *Fas* ve TNFR1'dir. Diğer ölüm reseptörleri ise DR3, DR4, DR5 ve DR6'dır. Bu reseptörler *Fas* ligand, DR3 ligandı veya TRAIL (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*) olarak adlandırılan ligandlarla uyarıldığında hücrenin sitoplazmasında bulunan parçaları adaptör proteinlere bağlanırlar. Adaptör proteinlerin ölüm efektör parçaları ise apoptoz için başlatıcı kaspazları aktifleştirirler (52).

Fas-Fas ligand aracılı apoptoz, hücre yüzey reseptörü *Fas* (CD95, APO-1) aracılığı ile oluşur. *Fas* ligandın *Fas* reseptörüne bağlanması ile *Fas* reseptörünün hücre içindeki parçası, *Fas* adaptör proteinle (*FADD-Fas adapter protein with a death domain*) birleşerek ölüm başlatan sinyal kompleksini (*DISC-Death inducing signal complex*) oluşturur. Bu da prokaspaz 8'in aktifleşmesini sağlar.

TNF'ün TNF reseptörleriyle (TNFR1) birleşmesi sonucunda reseptörün hücre içinde bulunan parçası, TNFR adaptör protein (*TRADD-TNFR adapter protein with a death domain*) ile etkileşir. TRADD daha sonra FAAD ile birleşerek prokaspaz 8'i aktifleştirerek apoptoza neden olur.

Sitotoksik T lenfosit aracılı apoptozda ise sitotoksik T lenfositlerin yabancı antijeni tanımasıyla yüzeylerinde oluşan *Fas* ligand hedef hücrelerin *Fas* reseptörlerine tutunmasıyla başlar. Sitotoksik T lenfositlerin sitoplazmalarında

perforin ve *Granzyme B* (serin proteaz) adlı proteinleri içeren granüller bulunur. Perforinin oluşturduğu transmembran porlardan hedef hücelere salınan serin proteazlar kaspazları aktive ederler.

Bunların dışında hipoksi, ısı, antikanser ilaçlar, radyasyon, gama ve UV ışınlar gibi dış etkenler de DNA hasarı yaparak apoptoz oluştururlar (p50, p51, p53). DNA hasarı, hücre içi Ca^{+2} seviyesindeki artış, hücre içi pH'da düşme, metabolik ve/veya hücre siklus bozuklukları gibi hücre içinden gelen sinyaller de hücreyi apoptoza götürebilmektedir (52).

2. Hücre içi proteazların aktivasyonu

İç ve dış sinyallerle hücre içinde bulunan bir grup proteaz aktive olur. Bu proteazlara kaspaz (caspase=cysteine-containing aspartate spesifik proteases) adı verilir. İnaktif olan proenzim (zimojen) olarak salınırlar. Büyük (20kilodalton=kDa), küçük (10kDa) ve inaktif N-terminal prodomain olmak üzere üç kimyasal alandan oluşan kaspazlar iki bölünme ile tamamen fonksiyonel proteazlara aktive olurlar. Kaspazlar başlatıcı ve sonlandırıcı olmak üzere ikiye ayrılırlar. Günümüze dek kaspaz ailesinin 14 üyesi tespit edilmiştir. Kaspaz 2, 3, 6, 7, 8, 9 ve 10 hücre ölümüyle ilişkilidir. Bunlardan en yaygını ve apoptozdan asıl sorumlu olanı kaspaz 3'tür. Kaspaz 14 ise sadece deride bulunmaktadır (52,55).

Kaspaz aktivasyonunda iki önemli uyarı yolu vardır. Biri ölüm reseptörleri aracılı-ekstrinsik yol, diğeri ise mitokondri aracılı-intrinsik yoldur. Başlatıcı kaspazlar aktive edilince zincirleme olarak diğerkaspazlar aktive olur. İç sinyallerle oluşan apoptozda mitokondri önemli rol oynamaktadır. Sinyaller dış mitokondri zarında geçirgenlik artışına neden olur. Mitokondri dış zarının geçirgenliğini ayarlayan bazı proteinler vardır ki bunlardan en önemlisi *bcl 2* grubu proteinlerdir. Yirmi çeşit proteinden oluşan *bcl 2* protein ailesinin bir kısmı antiapoptotik, bir kısmı da proapoptotiktir (Tablo 2) (52).

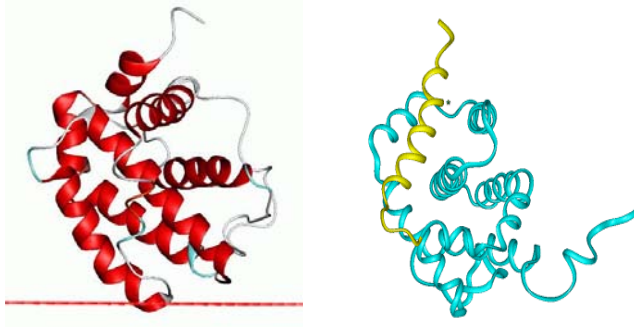
Tablo 2: Bcl 2 protein ailesi (52)

Antiapoptotik proteinler	Proapoptotik proteinler
<i>bcl 2</i>	<i>Bax</i>
<i>bcl xl</i>	<i>BAK</i>
<i>bcl w</i>	<i>BAD</i>
<i>mcl 1</i>	<i>bcl xs</i>

Bcl 2 geni dış mitokondriyal zarıda yer alan 25kDa ağırlıkta ve 18. kromozomda lokalize bir proteindir. *Bcl 2* ailesi üyeleri dört BH (*Bcl 2* homology) domaininden bir veya birkaçını içerirler. Antiapoptotik olan *Bcl 2* ve *Bcl-xL*, dört BH domainini içerir. Proapoptotik olan proteinler ise BH4 taşımayan *Bax* ve *Bak* ile sadece BH3 içeren iki gruptan oluşur. Üzerinde en çok çalışılan *Bcl 2* proteini antiapoptotiktir ve mitokondri dış membranı ile apoptoz proteaz aktive edici faktör 1 (apaf 1)'e tutunmuştur (Şekil 3). Hücre içinden kaynaklanan apoptotik sinyaller apaf 1'in mitokondriden ayrılmasına neden olur. Bu ayrılma dış mitokondri zarının geçirgenliğini artırarak mitokondrinin iki zarı arasında bulunan sitokrom c'nin sitoplazmaya çıkmasına yol açar. Sitokrom c, sitoplazmada apaf 1, kaspaz 9 ve ATP ile birleşerek apoptozomu oluşturur. Apoptozom sonlandırıcı kaspaz olan kaspaz 3'ü aktive ederek apoptoza neden olur (10,50).

Hücrede DNA hasarı olduğunda aktive olan genlerden en önemlisi de *p53* genidir. Normalde hücre içinde inaktif durumda bulunan *p53* geni DNA hasarlı hücreyi G1 fazında durdurarak çoğalmasını engeller. *p53* geni DNA tamiri yapan proteinlerin transkripsiyonunu sağlar. Bu proteinler DNA hasarını tamir edebilirlerse hücre siklusundaki blok kalkar. Tamir başarılı olamazsa *p53* geni proapoptotik *bax* proteinini aktive ederek mitokondri aracılı apoptozu başlatır (Şekil 3). Böylece DNA hasarlı hücre ortadan kaldırılmış olur. Bir hücrede hücre içi *bcl 2/bax* oranı hücrenin apoptoza gidip gitmeyeceğine karar vermede son derecede önemlidir. Eğer *bax* fazla ise hücre apoptoza gidecek, *bcl 2* fazla ise apoptoz inhibe olacaktır (10).

Şekil 3: bcl 2 proteini(solda) ve bax proteini (sağda)



3. Hücrede oluşan biyokimyasal değişiklikler

Sonlandırıcı kaspazlar aktive olunca sitoplazma ve çekirdek içindeki hedef proteinler yıkılır. Kaspazlar DNA endonükleazı serbestleştirerek DNA kırıklarına neden olurlar. Kaspazların aktifleştirdiği bir diğer protein olan aktin yıkan protein hücrenin normal şeklinin bozulmasına yol açar. Hücre zarının iç yüzündeki fosfatidilserin zarın dış yüzüne çıkar. Bazı apoptotik hücreler hücre zarında trombospondin adlı adheziv bir glikoprotein ve adhezyon molekülleri içerirler. Bu değişiklikler çevredeki fagositler tarafından apoptotik hücrelerin fark edilmelerini sağlar (10,50,52).

4. Fagositoz

Apoptotik cisimler çevredeki parankim hücreleri ve fagositler tarafından fagosite edilerek dokulardan temizlenirler (10).

Apoptoz Ve Deri

Apoptoz epidermiste rutin bir işlemdir ve çeşitli histopatolojik bulgulara sebep olur. Bunlar güneş yanığı (*sunburn*) hücreleri, *Civatte* cisimcikleri, kolloid cisimcikler ve dark hücrelerdir. Bu hücreler şiddetli eozinofili gösterdiği için diskeratotik hücrelere benzer. Güneş yanığı hücreleri UV'ye maruziyetten sonra ilk 24 saatte gelişip günler içerisinde azalan apoptotik hücrelerdir. Hızla fagosite edilmelerinden dolayı 72 saatten sonra tespit edilmezler (9,56). Normal deride çok nadiren bulunan ve likenoid doku reaksiyonlarının karakteristik bulgusu olan *Civatte* cisimcikleri de fagosite edilmek üzere olan apoptotik cisimciklerdir. Apoptotik cisimcikler hücreler arası boşluğa dağılıp hızla fagosite edilirler. Ayrıca apoptotik

cisimcikler yoğun nükleer parçacıkları içermiyorsa tespit edilmeleri daha da zorlaşır. Büyük apoptotik cisimcikler tipik olarak eozinofilik globüller şeklinde ışık mikroskopisinde saptanabilirler (9).

Deride bazal keratinositlerde *bcl 2* salınımı olurken suprabazal keratinositlerde bu durum gözlenmez. Keratinositlerin çoğalmasını kontrol eden faktörler tam olarak tanımlanmamasına rağmen, Merkel hücrelerinin yönetici rol oynadığı ileri sürülmektedir. Kutanöz sinirlerle sinaptik bağlantı yaparak mekanoreseptör görevi gören Merkel hücreleri, kutanöz sinirlerce algılanan hücre çoğalmasını haber veren sinyaller göndererek kinetik homeostaz sağlanana kadar epidermal apoptozun gerçekleşmesini sağlayabilir. Deneysel hayvan çalışmalarında Merkel hücrelerinin apoptotik hücrelerin yakınında yer aldığı gösterilmiştir (57).

Apoptotik dengenin bozulduğu deri hastalıkları çok çeşitlidir. Keratinosit apoptozunun artışıyla ilgili durumların en klasik örneği güneş yanığı hücrelerinin oluştuğu UVB-ilişkili güneş yanığıdır. Apoptozun arttığı diğer hastalıklar, ilaçlara bağlı bir hipersensitivite reaksiyonu olan toksik epidermal nekroliz ve graft versus host hastalığıdır. Apoptoz, epidermal hiperplazi seyreden her türlü deri hastalığı veya lezyonda baskılanmıştır. Bu grup içerisindeki en karakteristik hastalıklar psoriasis ve skuamöz hücreli karsinomdur (56). Ancak apoptoz, bazal hücreli karsinom, aktinik keratoz, Bowen hastalığı, keratoakantom, malign melanom, infantil miyomatozis ve Merkel hücreli karsinomda tümör regresyonundan da sorumlu tutulmaktadır (9).

Bazı sinyal proteinlerinde ve reseptörlerdeki defekt melanosit apoptozuna bağlı pigment bozukluklarını da ortaya çıkarmaktadır. Apoptotik hücreler normalde saç dış kök kılıfında seyrek ve dağınık olarak bulunurken alopesi areatada hem dış kök kılıfında hem de dermal papillada gruplar halinde bulunur. Ayrıca telogen effluvium, androjenetik alopesi ve anagen alopeside de apoptozun katkısının olduğu bilinmektedir. Otoimmün hastalıklar, organizmanın kendine karşı oluşan immün hücreleri ortadan kaldıramaması sonucu ortaya çıkar. Bunlardan Sistemik lupus eritematosus (SLE)'lu hastaların serumlarında apoptozdan korunmaya yol açan *fas* reseptörünün çözünür formu bulunur. Ayrıca anormal apoptozun hipertrofik skar,

keloid ve piyojenik granülom gibi patolojik yara iyileşmelerinde de önemli rol oynadığı düşünülmektedir (9).

Apopitoz Ve Psoriasis

Apopitoz, epidermal hiperplazi veya hiperkeratozla seyreden her türlü deri hastalığı veya lezyonda baskılanmıştır. Bu grup içerisindeki en karakteristik hastalıklardan biri olan psoriastte hiperproliferasyon gösteren psoriastik keratinositler, apopitozdan korunmaya çalışmaktadır. Bir hücrenin apopitoza gidip gitmeyeceğine karar vermede son derecede önemli olan hücre içi *bcl 2/bax* oranının teorik olarak psoriastte artması beklenmektedir (9,10). Bunun için psoriastik lezyonlarda apopitoza direnç ve bunun neticesinde apopitozda azalmaya paralel olarak keratinositlerdeki *bcl 2* düzeylerinin artması ve *bax* düzeylerinin azalması gerekir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalar psoriastik lezyonlardaki lenfositlerde artmış olan *bcl 2* boyanma oranının lenfosit ömrünü uzamasını sağlayarak psoriastisin kronik ve tekrarlayan özellik göstermesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (58,59).

GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs 2004- Mayıs 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ve Patoloji Anabilim Dallarında yapıldı.

ÇALIŞMA PLANI

Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından (Proje numarası TT-0425 ve Etik Kurul Onay numarası 04/139) desteklendi. Hastalara uygulanacak tetkiklerin, girişimlerin ve tedavilerin etkileri ile yan etkileri hakkında bilgi verildi ve hastalardan yazılı onam formu alındı.

HASTA VE KONTROL GRUPLARI

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran klinik olarak kronik plak tipi ve guttat tip psoriasis tanısı almış 18 yaşından büyük ve topikal kortikosteroid tedavisine dirençli ve/veya vücudunun %20'sinden fazlası etkilenmiş olan 44 hasta alındı.

Önceden psoriazise yönelik sistemik tedavi veya UV tedavisi alan hastalar ile kalp hastalığı, karaciğer ve böbrek yetmezliği, epilepsi, katarakt, glokom,

fotosensitivite, pemfigus, büllöz pemfigoid ve deri tümörü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubu olarak çalışmaya alınan toplam 20 hastanın 10'u Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda meme kanseri tanısıyla mastektomi yapılan hastalar iken diğer 10'u Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Anabilim Dalı'nda travma nedeniyle ekstremitte amputasyonu yapılan hastalar idi. Hasta grubu için tanımlanmış çalışmaya alınmama kriterlerine sahip olan ve yumuşak doku ile deride ödem veya herhangi bir sekonder değişikliği olan hastalar çalışmaya alınmadı.

TEDAVİ PROTOKOLÜ

Çalışmaya dahil edilen hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba 0.6 mg/kg dozunda 8-metoksipsoralen verildikten iki saat sonra 0.5 joule/cm² ve deri tipi 1 olanlara ise 0.3 joule/cm² dozunda UVA (Waldmann UVA 8001 K, Medizintechnik, Germany) tedavisine başlandı ve doz her üç seansta bir 0.5 joule/cm² arttırıldı. İkinci gruba 0.015 joule/cm², deri tipi 1 olanlara 0.010 joule/cm² dozunda dar-band UVB (Cosmedico GP-42, Medizintechnik, Germany) tedavisi başlandı ve doz her üç seansta bir 0.015 joule/cm² arttırıldı. Her iki gruba da haftada dört seans olacak şekilde toplam 20 seans tedavi uygulandı.

Eritem ve bül gelişen hastaların tedavilerine şikayetleri kayboluncaya kadar ara verildikten sonra tekrar başlanan tedavi dozu son seanstan bir önceki seans dozuna ayarlandı. Oral 8-metoksipsoralene (8-MOP) bağlı bulantı ve kusma gelişen hastalarda ilaç dozu azaltıldı.

VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi ve ailede psoriasis hikayeleri kaydedildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında dermatolojik ve fizik muayeneleri yapıldı. Psoriazisin klinik tipi, tırnak ve eklem tutulumları kaydedildi. Lezyonların yaygınlığı ve şiddeti tedavi öncesi ve sonrası *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) skorlama sistemine göre değerlendirildi (Tablo 3) (60).

Tablo 3: PASI skoru (60)

Baş	0.1 [E(0-4)+I(0-4)+D(0-4)] x A(1-6)=
Gövde	0.3 [E(0-4)+I(0-4)+D(0-4)] x A(1-6)=
Üst ekstremiteler	0.2 [E(0-4)+I(0-4)+D(0-4)] x A(1-6)=
Alt ekstremiteler	0.4 [E(0-4)+I(0-4)+D(0-4)] x A(1-6)=
	+..... PASI skoru
A: Tutulan alanın değeri (1: %10'dan küçükse, 2: %10-30 ise, 3: %30-50 ise, 4: %50-70 ise, 5: %70-90 ise, 6: %90-100 ise) E, I, D (E: Eritem, I: İnfiltrasyon, D: Deskuamasyon): Lezyonun şiddetine göre 0-4 arası değerlendirilir	

PUVA tedavisi alacak hastalarda tedavi öncesi kan üre azotu, kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri yapıldı. Bu gruptaki hastalara tedavi öncesi göz muayenesi yapılarak gün içerisinde %70 koruyuculuğu olan gözlük kullanmaları sağlandı.

Hastalardan tedavi öncesi lezyonlu bölgeden, tedavi sonrası postinflamatuvar hipo/hiperpigmente bölgeden olmak üzere %2 *prilocaine* ile lokal anestezi uygulandıktan sonra iğ biyopsi yöntemiyle 2X1 cm'lik doku örnekleri iğ biyopsi şeklinde alındı. Alınan biyopsi örnekleri %10 formol içerisinde patoloji laboratuvarına gönderilerek parafin bloklar halinde hazırlandı ve çalışma gününe kadar parafin bloklarda muhafaza edildi. Kontrol grubundaki hastalardan operasyon sırasında ampute yara dudaklarından alınan 2X1 cm'lik sağlam dokulardan hazırlanan preparatlar ile mastektomi sonrası sağlam meme derisini içeren hazır parafin bloklar kullanıldı.

YÖNTEM

Doku örnekleri makroskopik olarak değerlendirildikten sonra kasetlere alınarak doku takip cihazına (OTOTEKNETOM, Leica) konuldu. Formaldehit içerisinde 37°C'de 2 saat bekletilen örnekler derecesi giderek artan oranlarda birer saat alkolden geçirildi. Ksilolde 4.5 saat ve parafinde 3 saat bekleyen örnekler cihazdan

alınarak parafin blok haline getirildi. Buzdolabında 30 dakika dondurulduktan sonra hazırlanan 5 mikronluk kesitler, yapıştırıcı madde olarak poli-L-lizin ile kaplanmış lamalar üzerine alındı. Kesitler 60⁰C'de etüvde 1 saat bekletildikten sonra, ksilol ve derecesi giderek azalan oranlarda alkollerden geçirilerek distile suda yıkandı. Kesitler 1/10 distile su ile sulandırılmış sitrat buffer'da 20 dakika kaynatıldı. Spesifik olmayan boyamaları ve zemin boyamasını en aza indirmek için bütün preparatlara 10 dakika süreyle %3'lük H₂O₂ uygulandı. On dakika tamponlanmış salin (PBS) solüsyonunda yıkandı. Primer antikor olarak fare monoklonal antikor olan kullanıma hazır *Bax* (DAKO Corporation, Carpinteria, CA, USA) ve fare monoklonal antikor olan kullanıma hazır *Bcl 2* (DAKO Corporation, Carpinteria, CA, USA) kullanıldı. Avidin-biotin-peroksidaz metodu içerisinde streptavidin-biotin kiti (DAKO Corporation, Carpinteria, CA, USA) kullanıldı. İşlemlerin hepsi oda ısısında ve kesitlerin kurumaması için nemli ortamda yapıldı.

İmmünohistokimyasal boyamaya şu şekilde devam edildi:

- On dakika PBS ile yıkandı.
- On dakika biotinlenmiş sekonder antikor uygulandı.
- On dakika PBS ile yıkandı.
- On dakika streptavidin peroksidaz konjugatı uygulandı.
- On dakika PBS ile yıkandı.
- On dakika DAB kromojen uygulandı.
- On dakika deiyonize su ile yıkandı.
- Beş dakika Mayer'in hematoksileni ile zıt boya yapıldı.
- Beş dakika distile su ile yıkandı.
- Derecesi giderek artan alkollerden geçirilerek ksilolde bekletildi. Kapatma solüsyonu ile kapatıldı.

Pozitif kontrol olarak *Bax* için Hodgkin lenfoma, *Bcl 2* için tonsil dokusu kullanıldı.

Hazırlanan kesitler önce ışık mikroskopunda değerlendirildi. İmmünohistokimyasal değerlendirmede *Bax* ve *Bcl 2* için keratinositlerin sitoplazmik boyanmaları dikkate alındı. Mikroskobik incelemede hiç boyanmayan hücreler negatif olarak değerlendirildi. *Bax* ve *Bcl 2* için hastaların tedavi öncesi ve sonrası

doku örnekleri ile kontrol grubunun doku örneklerinde tüm sahalarda incelendi. Ortalama 10 küçük büyütme sahasında pozitif olarak boyanan alanlar değerlendirildi. Pozitif boyanma gösteren alanların değerlendirilmesinde aşağıdaki skora kullanıldı (6):

Pozitif boyanma	Skor
%0	(-)
%1-25	(+)
%26-50	(++)
%51-100	(+++)

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası *bax* ve *bcl 2* boyanma düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square test kullanıldı. PUVA ve dar-band UVB tedavi gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası kendi içinde *bax* ve *bcl 2* boyanma düzeylerinin kıyaslanmalarında Chi-Square testi (McNemar-Bowker test) kullanıldı. Her iki tedavi grubunun tedavi öncesi PASI skorlarının karşılaştırılmasında bağımsız iki örnek t testi, tedavi sonrası PASI skorlarının karşılaştırılmasında bağımlı iki örnek t testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası PASI skorlarının değerlendirilmesinde PUVA grubunda Mann Whitney U testi, darband UVB grubunda Wilcoxon Signed Ranks Testi uygulandı. Sonuçlarda bulunan p değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve psoriasis tanısı konan 44 hasta çalışmaya alındı. Hastalardan tedavi öncesi ve sonrası deri biyopsi örnekleri alındı. Hastalara PUVA ve dar-band UVB tedavileri verildi. Kontrol grubu olarak meme kanseri tanısıyla mastektomi yapılan 10 kadın hasta ile travma nedeniyle ekstremitte amputasyonu yapılan 10 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan operasyon sırasında ampute edilen ekstremitelerden alınan 2X1 cm'lik sağlam dokulardan hazırlanan preparatlar ile mastektomi sonrası sağlam meme derisini içeren hazır parafin bloklar kullanıldı. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, tedavi öncesi ve sonrası PASI skorları, tedavi öncesi ve sonrası dokuda *bax* ve *bcl2* boyanma düzeyleri ile kontrol grubunun yaşları, cinsiyetleri, dokuda *bax* ve *bcl2* boyanma düzeyleri Ek tablo 1, 2 ve 3'te gösterildi.

Çalışmaya alınan hastaların 26 (% 59.09)'sı erkek, 18 (%40.9)'i kadındı. Kontrol grubunun ise 9 (% 45)'u erkek, 11 (%55)'i kadındı. Cinsiyet açısından hasta grupları arasında ($\chi^2=0.063$, $p=0.802$) ve tüm gruplar arasında ($\chi^2=1.163$, $p=0.559$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Yaş ortalaması tüm hastalarda 36.34 ± 13.69 yıl, PUVA grubunda 32 ± 15.09 yıl, dar-band UVB grubunda 37 ± 12.56 yıl ve

kontrol grubunda 44.5 ± 13.46 yıl idi. Yaş ortalaması açısından hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.079$, Tablo 4).

Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	PUVA Grubu	Dar-band UVB grubu	Hasta grubu	Kontrol grubu
Hasta sayısı	21	23	44	20
Erkek /Kadın	12/9	14/9	26/18	9/11
Yaş (ortalama\pmSS*) (yıl)	32 ± 15.09	37 ± 12.56	36.34 ± 13.69	44.5 ± 13.46

*SS: Standart sapma

Hastalık süresi PUVA grubunda 12.98 ± 10.58 yıl ve dar-band UVB grubunda 8.17 ± 6.75 yıl idi. Her iki tedavi grubu arasında hastalık süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.226$, Tablo 5). PUVA grubunda 8 (%38.1), dar-band UVB grubunda 9 (%39.1) hasta olmak üzere toplam 17 (%38.6) hastanın birinci derece akrabalarında psoriasis öyküsü mevcuttu.

Tablo 5: Hastalık sürelerinin karşılaştırılması

	PUVA grubu	Dar-band UVB grubu
Hastalık süresi (ortalama \pm SS) (yıl)	12.98 ± 10.58	8.17 ± 6.75
Minimum-maksimum (yıl)	0.1-35	0.5-20
Ortanca (yıl)	10	6

PASI skorları PUVA grubundaki hastalarda tedavi öncesi 19.87 ± 7.04 , tedavi sonrası 6.05 ± 4.10 ve dar-band UVB grubundaki hastalarda tedavi öncesi 15.98 ± 4.32 , tedavi sonrası 4.79 ± 3.46 idi. PUVA grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası PASI skorları arasında ve dar-band UVB grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası PASI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Her iki tedavi grubunda tedavi öncesi PASI skorları yüksek iken tedavi sonrası PASI skorunda belirgin bir azalma görüldü. Her iki tedavi grubundaki hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası PASI skorları açısından

birbirleriyle karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası PASI skorları açısından PUVA ve dar-band UVB grubundaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla p=0.036 ve p=0.264, Tablo 6).

Tablo 6: Tedavi grupları arasında ve grupların tedavi öncesi ve sonrası PASI skorlarının karşılaştırılması

	PASI skoru		p
	Ortalama±SS		
	Ortanca (minimum-maksimum)		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
PUVA grubu	19.87±7.04	6.05±4.1	<0.001***
	21.3 (5.6 – 28.7)	5.2 (1.1 – 18)	
Dar-band UVB grubu	15.98±4.32	4.79±3.46	<0.001****
	16.5 (3.9 – 25.9)	3.6 (0.6 – 3.5)	
P	0.036*	0.264**	

*Bağımsız iki örnek t testi **Mann Whitney U testi

*** Bağımlı iki örnek t testi ****Wilcoxon Signed Ranks Testi

Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi öncesi *bax* ve *bcl 2* ile boyanma düzeyleri ile kontrol grubunun *bax* ve *bcl 2* ile boyanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (sırayla, $\chi^2=22.23$, p<0.001 ve $\chi^2=18.6$, p<0.001). Hastalarda *bax* ile boyanma düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük iken *bcl 2* ile boyanma düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek idi. Hastaların ve kontrol grubunun *bax* ve *bcl 2* ile boyanma düzeyleri Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 7: Hastalarda tedavi öncesi ve kontrol grubunda *bax* ve *bcl 2* ile boyanma düzeyleri

	<i>Bax</i>		<i>bcl 2</i>	
	Hasta (TÖ)	Kontrol	Hasta (TÖ)	Kontrol
(-)	16 (%36.4)	-	-	4 (%20)
(+)	24 (%54.5)	8 (%40)	6 (%13.6)	4 (%20)
(++)	3 (%6.8)	10 (%50)	19 (%43.2)	12 (%60)
(+++)	1 (%2.3)	2 (%10)	19 (%43.2)	-
TÖ: tedavi öncesi				

Hastalarda tedavi sonrası ve kontrol grubu arasında *bax* ile boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken ($\chi^2=2.77$, $p=0.483$) *bcl 2* ile boyanma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($\chi^2 =12.62$, $p=0.004$). Hastalarda tedavi sonrası *bcl 2* ile boyanma düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek idi (Tablo 8).

Tablo 8: Hastalarda tedavi sonrası ve kontrol grubunda *bax* ve *bcl 2* ile boyanma düzeyleri

	<i>Bax</i>		<i>bcl 2</i>	
	Hasta (TS)	Kontrol	Hasta (TS)	Kontrol
(-)	5 (%11.4)	-	-	4 (%20)
(+)	13 (%29.5)	8 (%40)	18 (%40.9)	4 (%20)
(++)	21 (%47.7)	10 (%50)	22 (%50)	12 (%60)
(+++)	5 (%11.4)	2 (%10)	4 (%9,1)	-
TS: tedavi sonrası				

PUVA grubundaki hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası *bax* ile boyanma düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı olarak yükselme görüldü ($p=0.02$, Tablo VI). Dar-band UVB grubundaki hastalarda ise tedavi öncesi ve tedavi sonrası *bax* boyanma düzeylerinde artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p=0.056$, Tablo 9).

Tablo 9: Gruplarda tedavi öncesi ve sonrası *bax* ile boyanma düzeylerinin karşılaştırılması

	PUVA grubu			Dar-band UVB grubu		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
(-)	12	1	0.02	4	4	0.056
(+)	7	5		17	8	
(++)	1	10		2	11	
(+++)	1	5		-	-	

Tedavi öncesi ile tedavi sonrası *bcl 2* ile boyanma düzeyleri karşılaştırıldığında PUVA grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken ($p=0.115$, Tablo VII) dar-band UVB grubundaki hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası *bcl 2* boyanma düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.004$, Tablo 10).

Tablo 10: Gruplarda tedavi öncesi ve sonrası *bcl 2* ile boyanma düzeylerinin karşılaştırılması

	PUVA grubu			Dar-band UVB grubu		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
(-)	-	-	0.115	-	-	0.004
(+)	2	7		4	11	
(++)	10	11		9	11	
(+++)	9	3		10	1	

PUVA ve dar-band UVB gruplarındaki hastalar birbirleriyle karşılaştırıldığında tedavi öncesi *bax* ile boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0.01$, Tablo VIII). Her iki tedavi grubunda tedavi sonrası *bax* ile boyanma düzeyleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.064$, Tablo 11).

Tablo 11: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası *bax* boyanma düzeylerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi			Tedavi sonrası		
	PUVA grubu	Dar-band UVB grubu	p	PUVA grubu	Dar-band UVB grubu	p
(-)	12	4	0.01	1	4	0.064
(+)	7	17		5	8	
(++)	1	2		10	11	
(+++)	1	-		5	-	

PUVA ve dar-band UVB gruplarındaki hastalar birbirleriyle karşılaştırıldığında tedavi öncesi *bcl 2* ile boyanma düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.776$, Tablo 12). Her iki tedavi grubunda tedavi sonrası *bcl 2* ile boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.403$, Tablo 12).

Tablo 12: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası *bcl 2* boyanma düzeylerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi			Tedavi sonrası		
	PUVA grubu	Dar-band UVB grubu	p	PUVA grubu	Dar-band UVB grubu	p
(-)	-	-	0.776	-	-	0.403
(+)	2	4		7	11	
(++)	10	9		11	11	
(+++)	9	10		3	1	

PUVA grubundaki 18 (%85.7) hasta psoriasis vulgarisli iken 3 (%14.3) hasta guttat psoriasisliydi. Dar-band UVB grubundaki 10 (%43.5) hastada psoriasis vulgaris görülürken, 13 (%56.5) hastada guttat psoriasis vardı. PASI skorları psoriasis vulgarisli hastalarda tedavi öncesi 19.75 ± 6.27 , tedavi sonrası 5.75 ± 4.28 ve guttat psoriasisli hastalarda tedavi öncesi 14.49 ± 3.88 , tedavi sonrası 4.76 ± 2.74 idi. Psoriasis vulgarisli hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası PASI skorları arasında ve guttat psoriasisli hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası PASI skorları arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.001$, Tablo 13). Her iki hastalık tipinde olan hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası PASI skorları açısından birbirleriyle karşılaştırıldı. Tedavi öncesi PASI skorları, psoriasis vulgarisli hastalarda guttat psoriasisli hastalardan istatistiksel olarak farklı idi ($p = 0.005$). Psoriasis vulgarisli hastalarda tedavi öncesi PASI skorları guttat psoriasisli hastalara göre oldukça yüksek idi. Ancak tedavi sonrası PASI skorlarında, psoriasis vulgarisli hastalar ile guttat psoriasisli hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p = 0.652$, Tablo 13).

Tablo 13: Hastalık tipleri arasında ve tedavi öncesi ve sonrası PASI skorlarının karşılaştırılması

	PASI skoru (ortalama±SS)		p
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Psoriasis vulgaris	19.75±6.27	5.75±4.28	<0.001**
Guttat psoriasis	14.49±3.88	4.76±2.74	<0.001**
P	0.005*	0.652*	

* Mann-Whitney U testi

** Wilcoxon test

Çalışmaya alınan 28 psoriasis vulgarisli hasta ile 16 guttat psoriasisli hastanın tedavi öncesi *bax* ve *bcl 2* ile boyanma düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklar görülmedi (sırasıyla $p = 0.365$, $p = 0.999$, Tablo 14).

Tablo 14: Hastalarda tedavi öncesi ve kontrol grubunda *bax* ve *bcl 2* ile boyanma düzeyleri

	<i>Bax</i>			<i>Bcl 2</i>		
	Psoriasis vulgaris	Guttat psoriasis	p	Psoriasis vulgaris	Guttat psoriasis	p
(-)	11	5	0.365	-	-	0.999
(+)	13	11		4	2	
(++)	3	-		12	7	
(+++)	1	-		12	7	

Hastaların cinsiyetleriyle tedavi öncesi *bax* ve *bcl 2* ile boyanma düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklar görülmedi (sırasıyla $p=0.465$, $p=0.769$, Tablo 15).

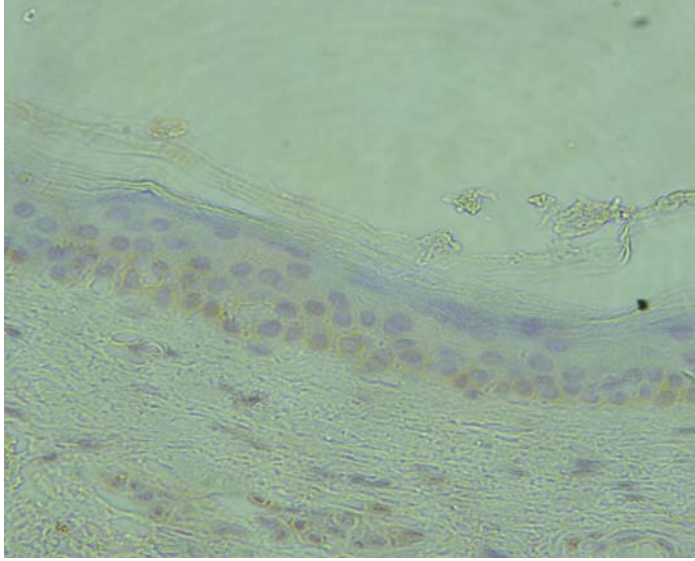
Tablo 15: Hastaların cinsiyetleriyle tedavi öncesi *bax* ve *bcl 2* boyanma düzeylerinin karşılaştırılması

	<i>bax</i>			<i>Bcl 2</i>		
	Erkek	Kadın	p	Erkek	Kadın	p
(-)	7	9	0.465	-	-	0.769
(+)	16	8		4	2	
(++)	2	1		10	9	
(+++)	1	-		12	7	

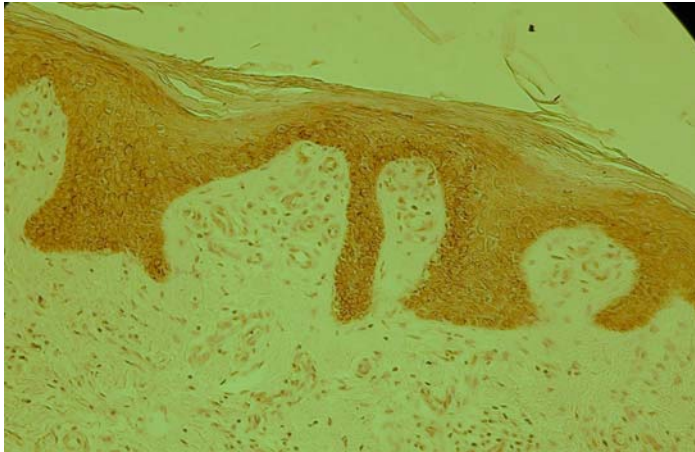
Birinci derece akrabalarında psoriasis öyküsü olan 17 (%38.6) hastanın tedavi öncesi PASI skoru ortalama 19.2 ± 4.68 iken ailede psoriasis öyküsü olmayan 27 (%61.4) hastanın tedavi öncesi PASI skoru ortalama 16.9 ± 6.7 idi. Aile öyküsü olan ve aile öyküsü olmayan hastaların tedavi öncesi PASI skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.24$). Birinci derece akrabalarında psoriasis öyküsü olan ve olmayan hastaların tedavi öncesi *bax* ile boyanma düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0.031$, Tablo 16) var iken *bcl 2* ile boyanma düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.127$, Tablo 16).

Tablo 16: Ailesinde psoriasis öyküsü olan ve olmayan hastalarda tedavi öncesi *bax* ve *bcl 2* ile boyanma düzeylerinin karşılaştırılması

	<i>Bax</i>			<i>Bcl 2</i>		
	Aile öyküsü var	Aile öyküsü yok	P	Aile öyküsü var	Aile öyküsü yok	p
(-)	9	7	0.031	-	-	0.127
(+)	5	19		-	6	
(++)	2	1		8	11	
(+++)	1	-		9	10	

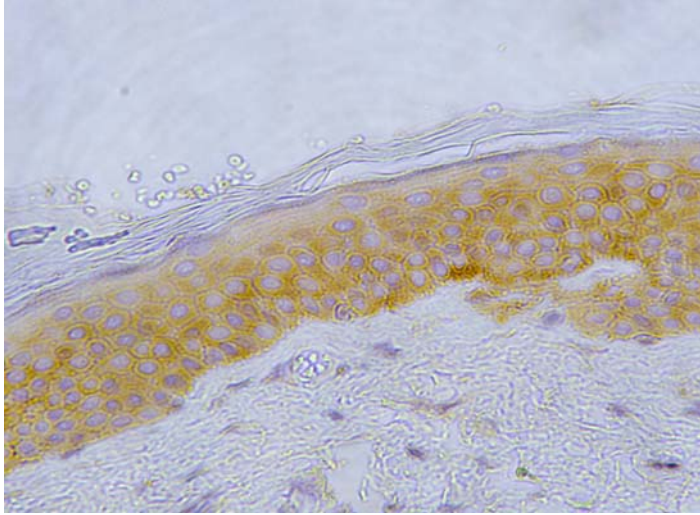


a

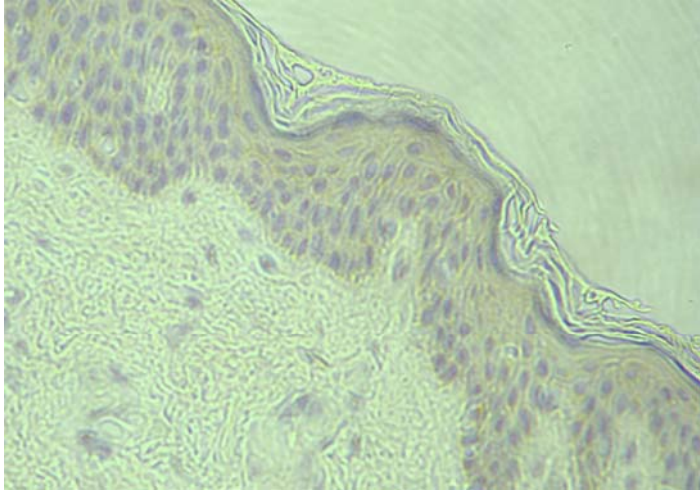


b

Şekil 4: Normal deri (a) (X40) ve psoriatik deride (b) *bcl 2* (X20) boyanması

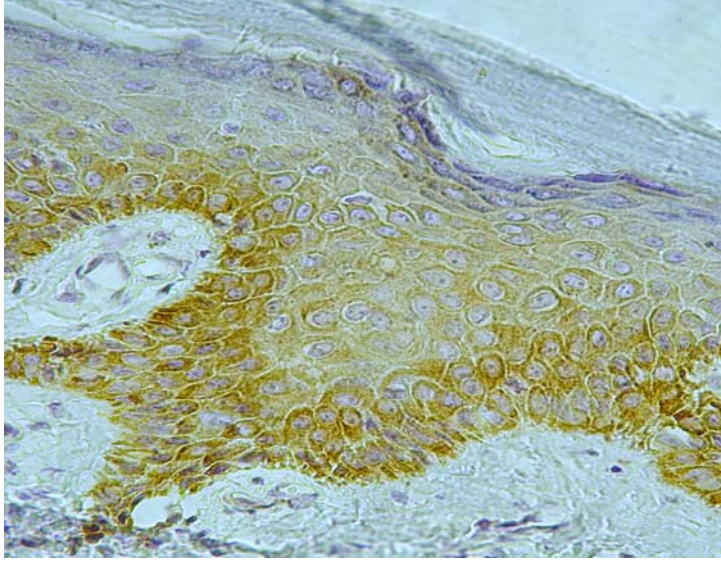


a

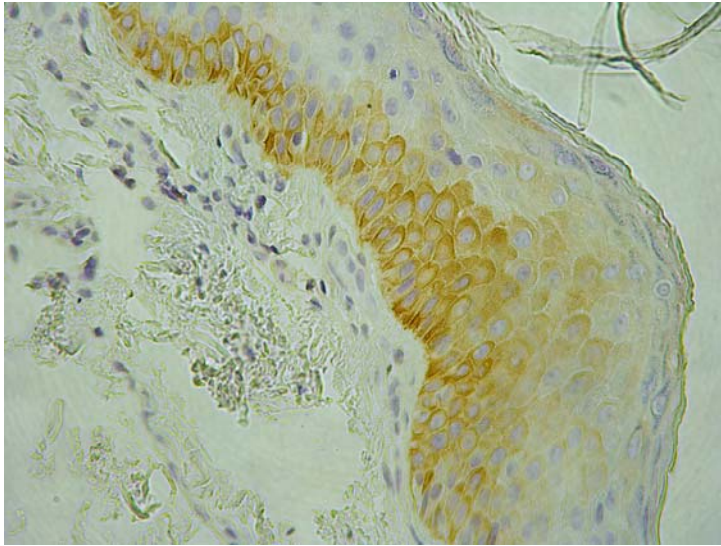


b

Şekil 5: Normal deri (a) (X40) ve psoriatik deride (b) *bax* (X40) boyanması

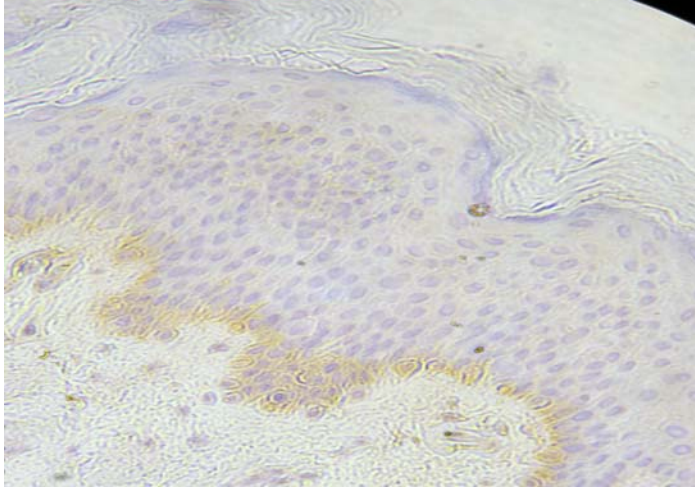


a



b

Şekil 6: PUVA grubunda tedavi öncesi (a) (X40) ve tedavi sonrası (b) *bcl 2* (X40) boyanması

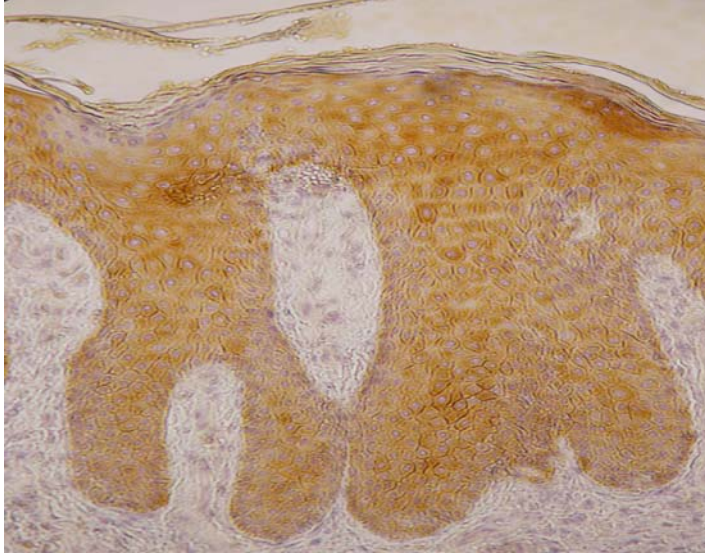


a

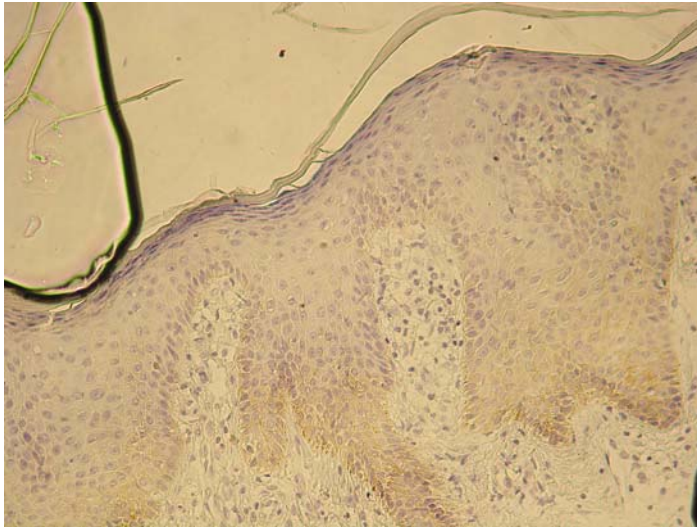


b

Şekil 7: PUVA grubunda tedavi öncesi (a) (X40) ve tedavi sonrası (b) *bax* (X20) boyanması

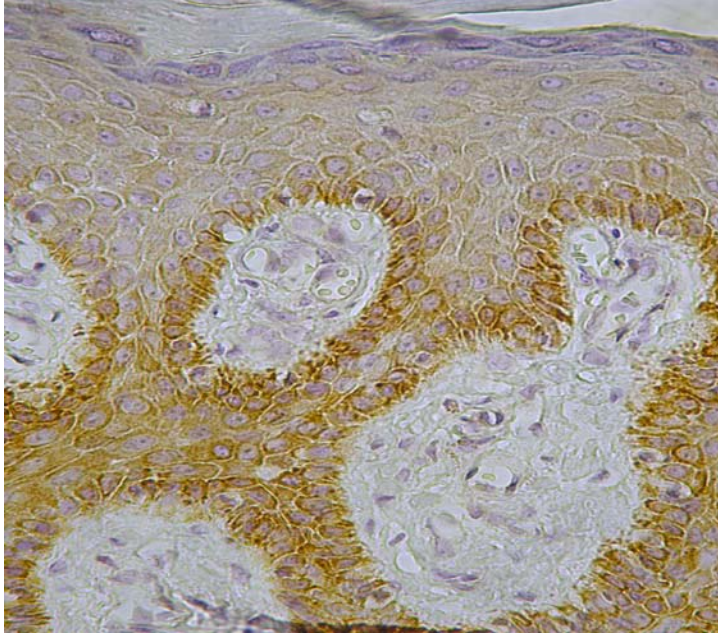


a

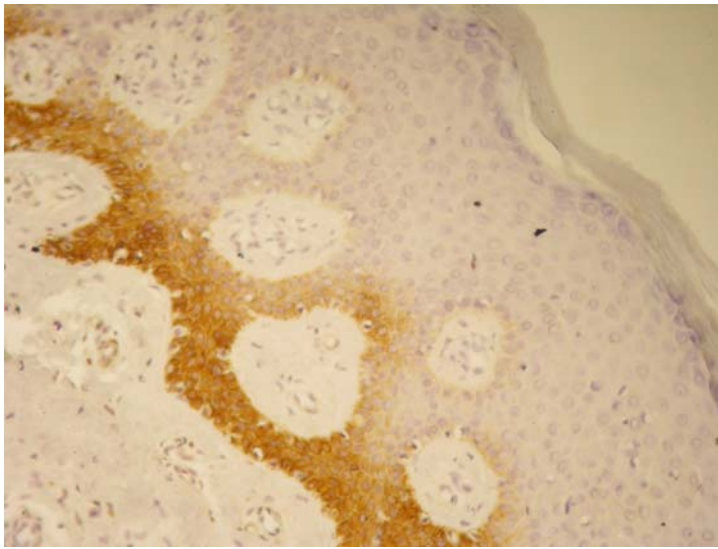


b

Şekil 8: Dar-band UVB grubunda tedavi öncesi (a) (X40) ve tedavi sonrası (b) (X20) *bcl 2* boyanması



a



b

Şekil 9: Dar-band UVB grubunda tedavi öncesi (a) (X40) ve tedavi sonrası (b) (X20) *bax* boyanması

TARTIŞMA

Psoriasis toplumda oldukça sık görülen, kronik seyirli inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1-3). Hastalığın etyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber patogenezinde genetik, immunolojik ve çevresel faktörlerin sorumlu olduğuna dair çok sayıda kanıt mevcuttur (3). Psoriasis genel olarak tip 1 sitokin üreten T hücrelerinin neden olduğu anormal bir epidermal proliferasyonun görüldüğü bir hastalık olarak kabul edilmektedir. İlk olarak yetmişli yılların sonunda T hücrelerinin psoriasis gelişimindeki rolü ortaya atılmıştır (61). Keratinosit proliferasyonu, farklılaşması, inflamasyon ve immün regülasyonda bozulma psoriasis patogenezinin temelini oluşturur. Önceleri psoriasis patogenezinin keratinosit proliferasyonu ile seyreden anormal epidermal diferansiyasyon bozukluğu olduğuna inanılırken günümüzde patogenezdaki ilk değişikliklerin T hücrelerine bağımlı olarak apoptoza direnç gösteren keratinosit proliferasyonundaki artış ve nötrofillerin epidermal birikmesi şeklinde olduğu düşünülmektedir (62). Psoriasis lezyonlu deride CD4+ T hücreleri dermiste, CD8+ T hücreleri ise epidermiste birikmektedir (63).

Son yirmi yılda yapılan çok sayıda çalışma, psoriasis immunopatogenezindeki T hücrelerinin rolünü desteklemiştir. Köbner fenomeni nedeniyle veya spontan olarak gelişen yeni lezyonlarda ilk görülen değişiklik T

hücrelerinin deriye göçü olmaktadır. Bu hücreler CD45RO⁺ hafıza T hücreleridir ve çok sayıda aktivasyon belirteci taşırlar (64). Psoriatik lezyonlardan elde edilen T hücre klonları keratinosit proliferasyonunu tetiklemektedir (65). T hücreleri tarafından üretilen IFN- γ 'nın intradermal enjeksiyonu lezyon oluşumuna yol açmaktadır (66). Psoriasisli bir vericiden alınan kemik iliğinin alıcıda psoriatik deri lezyonları oluşturduğu bildirilmiştir (67). Siklosporin gibi T hücre supresörlerinin psoriasis tedavisinde etkinliğinin gösterilmesi de T hücrelerinin patogenezdeki rolünü desteklemektedir (62).

Psoriatik deride en dikkat çekici değişiklik epidermal kalınlaşmadır. Bu nedenle uzun yıllar psoriasis primer olarak epidermal bir hastalık olduğu düşünülmüştür. Psoriasis lezyonlarında epidermal hücre siklusunun sekiz kat kısaldığı gösterilmiştir (normal deri: 311 saat, psoriasisli deri: 36 saat). Proliferatif hücre popülasyonu iki kat artmıştır ve epidermin germinatif hücrelerinin %100'ü büyüme dönemine girmiştir. Epidermal yenilenme zamanı çok hızlanmıştır (normal deri: 28 gün, psoriasisli deri: 3-4 gün). Günümüzde hücre proliferasyonu, kısalmış hücre siklusundan ziyade germinatif hücre sayısının istirahattaki hücrelere oranının artmasına bağlanmaktadır. Böylece hiperplastik epidermis her gün 35.000 hücre/mm² oluşturması ile sonuçlanır (1,2,17). Keratinositlerin artmış proliferasyonunda TGF- α , keratinosit büyüme faktörü, *epidermal growth factor* (EGF), insulin benzeri büyüme faktörü 1 ve amfıregülin gibi büyüme faktörlerinin ve bu faktörlerin artmış reseptörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir (1,2). Keratinosit proliferasyonunun artmasında bazı sitokinlerin rolü vardır. Lezyonlu deride üretilen IL-6 keratinositlerin çoğalmasını hızlandırmaktadır. IFN- γ normal keratinositlerin çoğalmasını yavaşlatırken lezyonlu deride IL-15 ile birlikte keratinositlerin apoptoza direncini arttırarak psoriatik deride epidermal kalınlaşmadan sorumlu olmaktadır.

Immun sistemin düzenleyici mekanizmalarından biri de apoptoz olarak bilinen programlı hücre ölümüdür. Erişkin bir insan vücudunda her gün ortalama 50-70 milyon hücre apoptoza uğramaktadır (52). Yapım ile yıkım (apoptoz) arasındaki kontrollü dengenin bozulması önemli hastalıkların patogenezine katkıda bulunur. Apoptoz embriyonel ve fütal gelişimde, rejenerasyon ve tamir olaylarında, hücre homeostazın sağlanmasında, tümör regresyonunda, viral hastalıklarda ve hormonal faktörlere bağlı organ regresyonunda önemlidir. Ancak hiçbir organ sisteminde

apoptoz deride olduğu kadar hayati rol oynamaz. Keratinosit proliferasyonunun dengesi, stratum korneum tabakasının formasyonu ve premalign hücrelerin eliminasyonunda apoptoz oldukça önemlidir (68).

Keratinosit apoptozunun artışıyla ilgili durumların en klasik örneği güneş yanığı hücrelerinin olduğu UVB'ye bağlı güneş yanığıdır. Apoptozun arttığı diğer hastalıklar, ilaçlara bağlı bir hipersensitivite reaksiyonu olan toksik epidermal nekroliz ve graft versus host hastalığıdır. Apoptoz, epidermal hiperplazi ile seyreden her türlü deri hastalığında baskılanmıştır. Bu grup içerisindeki en karakteristik hastalıklar psoriasis ve skuamöz hücreli karsinomdur (56). Ancak apoptoz, bazal hücreli karsinom, aktinik keratoz, Bowen hastalığı, keratoakantom, malign melanom, infantil miyomatozis ve Merkel hücreli karsinomda tümör regresyonundan da sorumlu tutulmaktadır (9).

Apoptozun baskılandığı hastalıklardan biri olarak kabul edilen psoriastik lezyonlu deride görülen artmış epidermal kalınlığın nedeni keratinosit proliferasyonunun artışının yanı sıra normal hücre ölümündeki azalma olduğu düşünülmektedir (6). Apoptozun psoriasis oluşumunda rol oynayabileceği düşüncesi ilk olarak 1990'da Weedon tarafından çok sayıda hiperproliferatif deri hastalığında apoptotik hücre sayısının artmış olarak bulunmasıyla ortaya çıkmıştır (69). Psoriastik keratinositler apoptoza karşı normal keratinositlerden daha az duyarlıdır. Wrono-Smith ve arkadaşları tarafından psoriastik keratinositlerin apoptoza dirençli oldukları gösterilmiştir (70). Laporte ve arkadaşları ise stabil psoriastik lezyonlarda azalmış kaspaz 14 düzeyiyle ilişkili olarak apoptozun azaldığını ancak iyileşen lezyonlarda apoptozun arttığını göstermişlerdir (14).

Keratinositlerde görülen artmış apoptoz direncini etkileyen bir çok mekanizma vardır (68). Bunlardan birincisi; paradoksal olarak psoriastik deride artmış olarak bulunan TNF- α 'ya rağmen psoriastik keratinositlerin TNF'e direnç göstermesidir. TNF, apoptozda görevli TNF reseptörleriyle birleşerek apoptozun başlamasını tetiklemekle birlikte proliferasyonda da rol oynamaktadır. TNF- α 'nın keratinositlerdeki antiapoptotik proteinleri (*bcl 2* ve *inhibitor of apoptosis protein*=IAP ailesi) direkt olarak indüklediği bilinmektedir (71). IFN- γ ve IL-15'in psoriastik keratinositlerin apoptoza direncini arttırdığı hayvan modellerinde

gösterilmiştir (72). Ayrıca IAP ailesinin önemli bir üyesi olan survivin protein düzeyleri deri tümörleri ve psoriaziste artmış olarak bulunur (73). Markham ve arkadaşları, keratinosit ve endotelial hücrelerdeki survivin düzeylerinin psoriaziste hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğunu ve infliximab tedavisiyle survivin düzeylerinin azaldığını belirtmişlerdir (71). Chen ve arkadaşları da psoriaziste hastalık yaygınlığı ile keratinositlerin apoptotik indeksi arasında bir ilişki olmadığını, ancak keratinositlerin apoptotik indeksinin püstüler psoriaziste psoriasis vulgaristen daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (74).

Psoriaziste artmış epidermal kalınlık, proapoptotik ve antiapoptotik proteinlerin ekspresyonları arasındaki dengesizlikten kaynaklanabileceği gibi apoptotik keratinositlerin uygunsuz yara iyileşmesi cevabını tetiklemesi sonucu da oluşabilir. T hücrelerinin apoptozla yok edilmesindeki yetersizlik de keratinosit proliferasyonunun artmasına yol açabilir. Tüm bu hipotezler keratinositlerin homeostazında apoptozun önemli bir rol oynadığını ve apoptozun sitolitik mekanizmalar aracılığıyla psoriatik lezyonların başlangıcı ve devamında etkili olduğunu işaret etmektedir (8).

Programlı hücre ölümünün düzenlenmesinde *bcl 2* ailesine ait çok sayıda protein görev yapmaktadır. *Bcl 2* geni dış mitokondriyal zarında yer alan 25kDa ağırlıkta ve 18. kromozomda lokalize olan antiapoptotik bir proto-onkogendir (50). *Bcl 2*'nin deride bazal keratinositlerde salınımı olurken suprabazal keratinositlerde bu durum gözlenmez. *Bcl 2* hücre çoğalmasını uyarır ancak aktif olarak proliferasyon yapan hücrelerin canlılığının devamını ve hücrelerin apoptotik uyarıdan korunmalarını sağlar (9).

Teorik olarak psoriatik lezyonlarda apoptozun azalmasına paralel olarak keratinositlerdeki *bcl 2* düzeylerinin artması beklenir. Ancak psoriaziste *bcl 2* ekspresyonunun arttığını destekleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Adisen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada keratinositlerin *bcl 2* ekspresyonları psoriatik deride normal deriden daha fazla bulunmuştur (75). Doger ve arkadaşları ise psoriatik epidermiste *bcl 2* ekspresyonunu normal epidermistekinden farklı olmadığını ve psoriatik lezyonlardaki lenfositlerde *bcl 2* boyanma oranının normal deristeki lenfositlerden fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Psoriatik hiperplazi sırasında

hücrel hasarlanma ve apoptozun epidermal proliferasyonla geçici olarak rastlantısal birliktelik oluşturduğu sonucuna varmışlardır (58). Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise psoriatik derideki lenfositlerde *bcl 2* ekspresyonu normal dermisteki lenfositlerle kıyaslandığında artmış olarak bulunmuştur. Apoptozun engellenmesi sonucu uzayan lenfosit ömrü, psoriazisin kronik ve rekürren özellik göstermesinde etkili olabilir (59).

Yapılan birçok çalışmada ise psoriatik deride *bcl 2* ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (6,76-80). Oysa ki hiperproliferasyon gösteren psoriatik keratinositlerin apoptozdan korunmak için yüksek miktarda *bcl 2* eksprese etmeleri beklenmektedir (9). Bianchi ve arkadaşları *bcl 2* seviyelerindeki bu azalmanın psoriaziste apoptotik sürecin başlangıç dönemiyle ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (80). Koçak ve arkadaşları da normal deriye kıyasla psoriatik epidermiste azalmış olarak bulunan *bcl 2* seviyelerinin beklenmeyen bir bulgu olduğunu belirtmişler, bu durumu da *bcl 2*'nin antiapoptotik süreçte çok önemli bir rol oynamamasıyla açıklamışlardır (6).

Hücrede DNA hasarı oluştuğunda aktive olan genlerden en önemlisi de *p53* genidir. *p53* geni DNA tamiri yapan proteinlerin transkripsiyonunu sağlar. Bu proteinler DNA hasarını tamir edebilirlerse hücre siklusundaki blok kalkar. Tamir başarılı olamazsa *p53* geni, *bcl 2* ailesinin üyelerinden biri olan proapoptotik *bax* proteinini aktive ederek mitokondri aracılı apoptozu başlar ve DNA hasarlı hücrenin ortadan kaldırılır. Bir hücrede hücre içi *bcl 2/bax* oranı hücrenin apoptoza gidip gitmeyeceğine karar vermede son derecede önemlidir. Eğer *bax* fazla ise hücre apoptoza gidecek, *bcl 2* fazla ise apoptoz inhibe olacaktır (53).

Literatürde oldukça az sayıda *bax* ve psoriazisle ilgili çalışmalar olmasına rağmen teorik olarak psoriatik lezyonlarda apoptozun azalmasına paralel olarak *bax* düzeylerinde azalma olması beklenir. Ancak Tomkova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada psoriatik epidermiste güçlü *bax* boyanması ve *bcl 2/bax* oranında belirgin azalma tespit edilmiştir (81). Koçak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Psoriatik epidermisteki *bax* ekspresyonunun paradoksal yüksekliğinin nedeni bu proteinde kalitatif bir fonksiyon bozukluğu veya psoriatik keratinositlerde *bax*-ilişkili apoptoza kalıtsal/kazanılmış bir direnç olabilir (6).

Bu çalışmada psoriazisli hastalarda artmış epidermal kalınlığın nedenlerinden biri olarak kabul edilen baskılanmış apoptoz göstergesi olarak dokuda immunhistokimyasal olarak *bcl 2* ve *bax* düzeylerini ve tedaviyle boyanma düzeylerindeki değişikliği değerlendirmeyi amaçladık. Hastalara PUVA ve dar-band-UVB tedavileri uyguladık ve tedavi yöntemlerinin klinik iyileşmeye ve dokuda *bcl 2* ve *bax* düzeylerine etkilerini değerlendirdik. Çalışmamızda her iki tedavi grubunda yer alan 44 psoriazisli hasta ile kontrol grubu olarak alınan ve psoriazisi olmayan 20 olgu karşılaştırıldı.

Hastaların tedavi öncesi keratinositlerinde *bcl 2* ile boyanma düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek iken *bax* ile boyanma düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu (sırayla $p<0.001$ ve $p<0.001$). Psoriazisli hastalarda keratinositlerin *bcl 2* ile boyanma düzeylerinin yüksek, *bax* ile boyanma düzeylerinin düşük olması hastalığın etyopatogenezinde öne sürülen psoriatic lezyonlarda apoptozun azaldığı görüşünü desteklemektedir.

Apoptozun baskılandığı psoriazis tedavisinde kullanılan kortikosteroidler, retinoik asit, kalsipotriol gibi birçok tedavi ajanının apoptozu tetikleyerek etkili oldukları bilinmektedir (9,82,83). Yeni tedavi seçeneklerinin de etki mekanizmaları arasında apoptozun indüklenmesi yer alır. Kruger-Krasagakis ve arkadaşları, psoriazis tedavisinde kullanılan TNF- α blokajı yapan *infliximab*'ın psoriatic keratinositlerde kaspaz bağımsız programlı hücre ölümünü tetikleyerek tedavide başarılı olduğunu savunmuşlardır (84). Malaviya ve arkadaşları da TNF- α 'yı bağlayan bir füzyon proteini olan *etanercept*'in psoriaziste selektif olarak dermal dentritik hücrelerin apoptozunu indüklediğini ve bu durumun tedaviye erken cevapta rol oynayan önemli bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (85). Psoriazis tedavisinde daha az tercih edilen fotodinamik tedavi ve fumarik asit esterlerinin de apoptozu indükleyerek tedaviye katkıda buldukları düşünülmektedir (86,87). Fototerapi ile kombine olarak kullanılmaması önerilen siklosporin A'nın *p53* ilişkili DNA hasar tamir mekanizmasını ve apoptozu baskıladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (88).

UV keratinositte DNA hasarına ve hücre ölümüne yol açar. Oluşan DNA hasarının hem iç hem de dış sinyaller aracılığıyla apoptozu indüklediği

düşünülmektedir (11). Daha çok UVB etkisiyle bazen de yüksek doz UVA etkisiyle ortaya çıkan güneş yanığı hücreleri ilk 24 saatte gelişip günler içerisinde azalan apoptotik hücrelerdir. Hızla fagosite edilmelerinden dolayı 72 saatten sonra tespit edilmezler ve UV'nin akut etkisinin en güzel belirteçlerdir (9,56). Yapılan çalışmalar fototerapi yönteminde kullanılan UV'nin (UVA ve UVB) hiperproliferasyonla seyreden psoriasis tedavisinde apoptozu artırarak etkili olduğunu göstermektedir (14,89-91).

PUVA tedavisinde psoralenler, UVA etkisi ile DNA zincirleri arasında çapraz bağlanmayı engeller ve hücre proliferasyonuna engel olmaktadır. PUVA apoptozu indüklemektedir ve bu olay *bcl 2* ekspresyonu ile ilişkili olabilir (77,92,93).

Şahin ve arkadaşları mikozis fungoides hastalarında PUVA tedavisi sonrasında lenfositlerdeki *bcl 2* ekspresyonlarının azaldığını bildirmişlerdir (93). Başkan ve arkadaşlarının PUVA tedavisi alan psoriasisli lezyonlardaki lenfositlerde ki-67, *bcl 2* ve *p53* protein ekspresyonlarını immunhistokimyasal yöntemle değerlendirdikleri çalışmalarında tedavi ile *bcl 2* boyanmasında azalma, *p53* boyanmasında artma saptandığı bildirilmiştir (77).

Yapılan çalışmalarda UVB'nin *bcl 2* ekspresyonu azalttığı ya da değiştirmedığı gösterilmiştir (89,90,94). Keratinositlere *bcl 2* geninin transferi ise UVB aracılı apoptozu baskılamıştır (91). Isoherranen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada UVB ile *bcl 2* ekspresyonlarında in vivo ve in vitro azalma görülmüştür (91). İter ve arkadaşları da kümülatif dar-band UVB dozları ile *bcl 2* ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf bir korelasyon saptadıklarını bildirmişlerdir (89).

UV'nin *bax* ekspresyonuna etkisi ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Isoherranen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada UVB ile *bax* ekspresyonlarında in vivo ve in vitro hangi bir değişiklik görülmemiştir (94). Normal gönüllülerde yapılan bir başka çalışmada ise doza bağımlı olarak UV maruziyeti sonrası deride *bax* ekspresyonunda artış tespit edilmiştir (95).

Bu çalışmamızda 21 hastaya PUVA ve 23 hastaya dar-band-UVB tedavisi uygulandı. Her iki tedavi grubundaki hastalar, PASI skorları, yaş, cinsiyet ve hastalık süreleri açısından karşılaştırıldı. Bu çalışmada farklı tedavi yöntemleri uygulanan her iki gruptaki hastaların tedaviye klinik yanıtları PASI skoru ile değerlendirildi. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, hastalık süreleri, tedavi öncesi ve sonrası PASI skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Tedavi öncesi PUVA ve dar-band UVB grubunun PASI skorları tedavi sonrasında anlamlı oranlarda azaldı. Çalışmamızda her iki tedavi yönteminin etkili olduğu PASI skorlarındaki azalma ile gösterilmiştir.

Tedavi grupları dikkate alınmaksızın hastalık tipleri açısından değerlendirilen hastaların 28'inde psoriasis vulgaris ve 16'sında guttat psoriasis mevcuttu. Her iki hastalık grubundaki hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası PASI skorları açısından birbirleriyle karşılaştırıldı. Tedavi öncesi PASI skorları, psoriasis vulgarisli hastalarda guttat psoriasisli hastalardan istatistiksel olarak fazla idi. Ancak tedavi sonrası PASI skorlarında, her iki gruptaki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi.

Çalışmamızda birinci derece akrabalarında psoriasis öyküsü olan 17 hastanın tedavi öncesi PASI skorları ile ailede psoriasis öyküsü olmayan 27 hastanın tedavi öncesi PASI skorları karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Hastalara uygulanan tedaviler dikkate alınmaksızın hastalarda tedavi sonrası ve kontrol grubu arasında *bcl 2* ile boyanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve kontrol grubuna göre daha yüksek idi. Hastalarda tedavi sonrası ve kontrol grubu arasında *bax* ile boyanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Bu sonuç bize psoriasisde fototerapi tedavisinin apoptozda artma ve *bcl 2* düzeylerinde azalmaya yol açmasına rağmen normal derideki değerlere kadar ulaşmayı sağlayamadığını göstermektedir. Ayrıca fototerapinin immun sisteme ve keratinosit diferansiyasyonuna olan düzenleyici etkisinin apoptoz dışındaki mekanizmalar aracılığıyla düzenlenebileceği de düşünülebilir.

Çalışmamızda ayrıca psoriasisde uygulanan tedavi yöntemlerine göre tedavi öncesi ve sonrası *bax* ve *bcl 2* boyanma düzeylerindeki değişiklikler değerlendirildi. PUVA grubundaki hastaların tedavi sonrasında tedavi öncesine göre *bax* ile boyanma oranlarında anlamlı olarak yükselme görüldü. UVA ile ilişkili DNA hasarı erken dönemde *p53* ekspresyonunun artmasına ve dolayısıyla apoptozdaki etkisini *p53* aracılığıyla aktifleşerek gösteren *bax* ekspresyonunun artmasına yol açmaktadır. Dar-band-UVB grubundaki hastalarda ise tedavi öncesi ve tedavi sonrası *bax* boyanma oranlarında artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. *p53* aracılığıyla aktifleşerek apoptozu tetikleyen *bax* ekspresyonunun UVB ile regüle edilmemesinin nedeni UVB'ye inaktif bir *p53* varlığı olabilir. Ayrıca DNA hasarının düzeltilmemesi *bax* indüksiyonunu tetiklemeyip farklı yollardan hücreleri apoptoza sokuyor olabilir. Ancak bu konunun açıklığa kavuşması için hasta sayısı daha fazla olan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

PUVA grubunda tedavi sonrası *bcl 2* ile boyanma düzeyleri tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında azalmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bunun nedeni lenfositlerin PUVA'nın etkilerine keratinositlerden daha duyarlı olmalarından dolayı apoptozun öncelikli olarak lenfositlerde tetiklenmesine ve keratinositlerdeki değişikliklerin bu duruma ikincil olarak ortaya çıkmasına bağlı olabilir. Nitekim daha önce yapılan PUVA'nın etkilerinin incelendiği çalışmalarda lenfositlerdeki *bcl 2* boyanma düzeylerinin tedavi sonrasında azaldığı gösterilmiştir (77,93). Dar-band UVB grubundaki hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası *bcl 2* boyanma oranlarındaki azalma ise istatistiksel olarak anlamlı idi. Bunun nedeni UVB'nin *p53*'ten bağımsız olarak *bcl 2* ekspresyonunu azaltması ve bu durumun UVB ilişkili apoptozu tetiklemesi olabilir.

PUVA ve dar-band UVB gruplarındaki hastalar birbirleriyle karşılaştırıldığında tedavi öncesi *bax* ile boyanma oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup dar-band UVB grubunda daha fazla idi. Tedavi öncesi dar-band UVB grubunda daha düşük olan PASI skoru her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hastalığın bu gruptaki hastalarda daha az şiddette olması anlamına gelebilir. Hastalığın daha az şiddette olması apoptozun daha az baskılandığı ve dolayısıyla bu grupta *bax* düzeylerinin yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir. Ancak PUVA ve dar-band UVB gruplarındaki hastalar birbirleriyle karşılaştırıldığında tedavi öncesi

bcl 2 ile boyanma oranları arasında anlamlı fark bulunmadığından bu konunun açıklığa kavuşması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

PUVA ve dar-band UVB gruplarındaki hastalar birbirleriyle karşılaştırıldığında tedavi sonrası *bax* ile boyanma oranları arasında ve tedavi sonrası *bcl 2* ile boyanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanamadı. Bu sonuçlar tedavi yöntemlerinin aslında apoptoz üzerine etkilerinin çok farklı olmadığını gösterdi.

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak hastaların cinsiyetleri, hastalık tipleri ve ailede psoriasis öyküsü ile *bax* ve *bcl 2* düzeyleri arasındaki ilişkiler de değerlendirildi. Çalışmaya alınan 28 psoriasis vulgarisli hasta ile 16 guttat psoriasisli hastanın tedavi öncesi *bax* ve *bcl 2* ile boyanma oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Bu durum hastalık tipiyle apoptoz arasında bir ilişki olmadığını gösterebilir. Hastaların cinsiyetleri ile tedavi öncesi *bax* ve *bcl 2* düzeyleri arasında anlamlı bir fark görülmedi. Bu sonuç da cinsiyetin apoptoz üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı anlamına gelebilir. Ancak bu konunun açıklığa kavuşması için çok sayıda hasta içeren çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Birinci derece akrabalarında psoriasis öyküsü olan ve olmayan hastaların tedavi öncesi *bax* ile boyanma oranları karşılaştırıldığında aile öyküsü olmayanlarda daha yüksek bulundu ($p=0.031$). Birinci derece akrabalarında psoriasis öyküsü olan ve olmayan hastaların tedavi öncesi *bcl 2* ile boyanma oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.127$). Aile öyküsü olmayanlarda *bax* boyanmasının daha fazla görülmesinin nedeni kazanılmış *bax* ilişkili apoptoz direnci olabilir. Ancak aile öyküsü olmayanlarda *bax* boyanmasının zayıf pozitiflik göstermesi ve ailesel psoriasis olgu sayısının az olması nedeniyle bu konunun açıklığa kavuşması için daha fazla sayıda ailesel psoriasis olgularını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca benzer bir sonucun *bcl 2* düzeylerinde görülmemesi nedeniyle apoptozun ailesel psoriasis olgularının ortaya çıkışında etkisinin olmadığı da söylenebilir.

Sonuç olarak çalışmamızda, psoriasisli hastaların *bax* düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük, *bcl 2* düzeyleri ise daha yüksek bulundu. Bu bulgu, psoriasis patogenezinde ileri sürülen apoptozun baskılandığına ilişkin teorileri

desteklemektedir. PUVA tedavisi sonrası *bax* ile boyanma düzeylerinde anlamlı olarak yükselme görülmesi PUVA'nın erken dönemde *p53* ekspresyonu aracılığıyla *bax* ekspresyonunu tetiklediğini göstermektedir. Ancak *bcl 2* düzeylerinde değişiklik olmaması keratinositlerin PUVA'nın etkilerine lenfositlerden daha az duyarlı olmalarından kaynaklanabilir. Bu nedenle ileride yapılacak çalışmalarda keratinositlerin yanı sıra lenfositlerin de incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Dar-band UVB tedavisi ile *bcl 2* boyanma düzeylerinde azalma görülmesinin nedeni UVB'nin *p53*'ten bağımsız olarak *bcl 2* ekspresyonunu azaltması olabilir. Dar-band UVB tedavisiyle *bax* boyanma düzeylerinde belirgin bir artış olması beklenirken istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görülmüştür. *p53* aracılığıyla etkili olan *bax* ekspresyonunun UVB ile regüle edilmemesinin nedeni UVB'ye inaktif bir *p53* varlığı olabilir.

Çalışmamızda psoriasis patogenezinde ileri sürülen apoptozla ilişkili teori desteklenmiş olup fototerapinin tedavideki etki mekanizmasında apoptotik ve antiapoptotik proteinlerin de rol oynayabileceği gösterilmiştir.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan psoriazisli 44 hastanın 26'sı erkek, 18'i kadındı. Yaş ortalaması tüm hastalarda 36.34 ± 13.69 yıl, PUVA grubunda 32 ± 15.09 yıl, dar-band UVB grubunda 37 ± 12.56 yıl idi. Kontrol grubunda 9'u erkek, 11'i kadın olmak üzere toplam 20 olgu bulunmaktaydı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 44.5 ± 13.46 yıl idi. Çalışmaya alınan psoriazisli hastalarla kontrol grubu arasında demografik özellikler açısından fark yoktu.

Hastalık süreleri, cinsiyet ve yaş ortalamaları açısından PUVA ve dar-band UVB grubundaki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

PUVA ve dar-band UVB grubundaki hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası PASI skorları açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklar yoktu. Psoriazisli hastalarda tedavi öncesi yüksek olan PASI skorları uygulanan PUVA ve dar-band UVB tedavileriyle anlamlı oranlarda düştü (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.001$).

Uygulanan tedaviler dikkate alınmaksızın tüm hastaların tedavi öncesi *bax* ve *bcl 2* ile boyanma oranları ile kontrol grubunun *bax* ve *bcl 2* ile boyanma oranları

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar vardı (sırayla $p<0.001$ ve $p<0.001$). Hastalarda *bax* ile boyanma düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük iken *bcl 2* ile boyanma düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek idi.

Uygulanan tedaviler dikkate alınmaksızın hastalarda tedavi sonrası ve kontrol grubu arasında *bcl 2* ile boyanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve bu fark kontrol grubuna göre daha yüksek idi ($p=0.004$). Hastalarda tedavi sonrası ve kontrol grubu arasında *bax* ile boyanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.483$).

PUVA grubundaki hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası *bax* ile boyanma oranları karşılaştırıldığında tedavi sonrasında tedavi öncesine göre yükselme görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.02$).

Dar-band UVB grubundaki hastalarda tedavi sonrası *bax* boyanma oranlarında tedavi öncesine göre yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0.056$).

PUVA grubunda tedavi öncesi ile tedavi sonrası *bcl 2* ile boyanma oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.115$).

Dar-band UVB grubundaki hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası *bcl 2* boyanma oranları karşılaştırıldığında tedavi sonrasında tedavi öncesine göre azalma görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.004$).

PUVA ve dar-band UVB gruplarındaki hastalar birbirleriyle karşılaştırıldığında tedavi öncesi *bax* ile boyanma oranları dar-band UVB grubunda daha yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$). Her iki tedavi grubunda tedavi sonrası *bax* ile boyanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.064$).

PUVA ve dar-band UVB gruplarındaki hastalar birbirleriyle karşılaştırıldığında tedavi öncesi *bcl 2* ile boyanma düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı

değildi ($p=0.776$, Tablo 12). Her iki tedavi grubunda tedavi sonrası *bcl 2* ile boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.403$)

PUVA grubunda 18 hasta ve dar-band UVB grubunda 10 hasta olmak üzere toplam 28 hasta psoriasis vulgarisliydi. PUVA grubunda 3 hasta ve dar-band UVB grubunda 13 hasta olmak üzere toplam 16 hasta guttat psoriasisliydi. Psoriasis vulgarisli hastaların tedavi öncesi yüksek PASI skorları uygulanan tedavilerle anlamlı oranlarda düştü ($p<0.001$). Guttat psoriasisli hastaların tedavi öncesi yüksek olan PASI skorları uygulanan tedaviler sonrası anlamlı oranlarda düştü ($p<0.001$).

Uygulanan tedavilere bakılmaksızın tedavi öncesi PASI skorları, psoriasis vulgarisli hastalarda guttat psoriasisli hastalardan yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.005$). Tedavi sonrası PASI skorlarında, psoriasis vulgarisli hastalar ile guttat psoriasisli hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0.652$).

Çalışmaya alınan 28 psoriasis vulgarisli hasta ile 16 guttat psoriasisli hastanın tedavi öncesi *bax* ve *bcl 2* ile boyanma oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmadı (sırasıyla $p=0.365$, $p=0.999$).

Hastaların cinsiyetleriyle tedavi öncesi *bax* ve *bcl 2* ile boyanma oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklar görülmedi (sırasıyla $p=0.465$, $p=0.769$).

Birinci derece akrabalarında psoriasis öyküsü olan ve olmayan hastaların tedavi öncesi PASI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.24$).

Birinci derece akrabalarında psoriasis öyküsü olan ve olmayan hastaların tedavi öncesi *bax* ile boyanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve aile öyküsü olmayanlarda daha yüksek idi ($p=0.031$). Birinci derece akrabalarında psoriasis öyküsü olan ve olmayan hastaların tedavi öncesi *bcl 2* ile boyanma oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.127$).

KAYNAKLAR

1. Enno C, Mrowietz U. Psoriasis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K(eds). Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5th ed. McGraw-Hill, New York 1999; pp 495-521.
2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. 2nd ed. Springer, New York 1996; pp 585-608.
3. Aydemir EH. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. In: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH (eds). Dermatoloji. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1994; ss 315-332.
4. Öztürk F. Apoptoz. İnönü Univ Tıp Fakul Derg 2002;9:143-8.
5. Horky M, Kotala V, Anton M, Wesierska-Gadek J. Nucleolus and Apoptosis. Ann NY Acad Sci 2002;973:258-64.
6. Koçak M, Bozdoğan Ö, Erkek E, Atasoy P, Birol A. Examination of Bcl-2, Bcl-X and bax protein expression in psoriasis. Int J Dermatol 2003;42:789-93.
7. Ozawa M, Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2004;3:137-144.
8. Kastelan M, Massari LP, Brajac I. Apoptosis mediated by cytolytic molecules might be responsible for maintance of psoriatic plaques. Med Hypotheses 2006;67:336-7.
9. Raskin CU. Apoptosis and cutaneous biology. J Am Acad Dermatol 1997;36:885-96.
10. Nai-Kang KBS, Passaro E. Apoptosis: Programmed cell death. Arch Surg 1998;133:773-5.
11. Chow J, Tron VA. Molecular aspects of ultraviolet radiation-induced apoptosis in the skin. J Cutan Med Surg 2005;9:289-95.

12. Tanew A, Radakovic-Fijan S, Schemper M, Honingsman H. Narrowband UVB, phototherapy vs photochemotherapy in the treatment of chronic plaque type psoriasis. *Arch Dermatol* 1999;135:519-24.
13. Coven TR, Walters IB, Cardinale I, Krueger JG. PUVA-induced lymphocyte apoptosis: mechanism of action in psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999;15:22-7.
14. Laporte M, Galand P, Fokan D, et al. Apoptosis in established and healing psoriasis. *Dermatology* 2000;200:314-6.
15. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007;445:866-73.
16. Ozawa M, Ferenczi K, Kikuchi T, et al. 312-nanometer ultraviolet B light (narrowband-UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med* 1999;189:711-718.
17. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *B J Dermatol* 1999;140:1-7.
18. Lyell A. Leprosy and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:620-622.
19. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:16-7.
20. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:314-20.
21. Kundakçı N, Türsen Ü, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002;41:220-4.
22. Leman J, Burden D. Psoriasis in children. *Pediatr Drugs* 2001;3:673-80.
23. Barker JNWN. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:321-5.
24. Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:257-70.
25. Griffiths CEM. The immunologic basis of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:1-5.

26. Elder JT, Nair PJ, Voorhees JJ. Epidemiology and the genetics of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1994;102:24-7.
27. Henseler T. The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:1-11.
28. Van de Kerkhof PCM. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology* 1st ed. Edinburgh: Mosby 2003; pp 125-49.
29. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:1-23.
30. Krueger GG, Duvic M. Epidemiology of psoriasis: clinical issues. *J Invest Dermatol* 1994;102:14-8.
31. Tuncer S. Psoriyatik artrit. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:32-8.
32. Prinz JC. Psoriasis vulgaris-a steril antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cells? An immunological view of the pathophysiology of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:326-32.
33. Jappe U. Superantigens and their association with dermatological inflammatory diseases: facts and hypotheses. *Acta Derma Venereol* 2000;80:321-8.
34. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis: recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:159-65.
35. Zhang X, Wang H, Te-Shao H, Yangs S, Wang F. Frequent use of tobacco and alcohol in Chinese psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002;41:659-62.
36. Yates VM, Watkinson G, Kelman A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 1982;106:323-30.
37. Lever WF, Shaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin*. Lippincot, Philadelphia 1990; pp 156-64.
38. Anadolu Brasie R. Psoriyaziste dermatopatolojik özellikler. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:16-21.
39. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part I. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:487-98.

40. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:416-30.
41. Ruzicka T, Assmann T, Lebwohl M. Potential future dermatological indications for tacrolimus ointment. *Eur J Dermatol* 2003;13:331-42.
42. Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:78-86.
43. Cantürk MT, Aydın F. Psoriyazis tedavisinde fototerapi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:80-3.
44. Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol* 1999;140:995-1009.
45. Höningmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:343-50.
46. Van Weelden H, Van der Leun JC. Improving the effectiveness of phototherapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 1984;111:484.
47. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:649-51.
48. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis. Where are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003;49:66-77.
49. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis: The new therapeutic frontier. *Arch Dermatol* 2002;138:657-63.
50. Kam PCA, Ferch NI. Apoptosis: mechanisms and clinical implications. *Anaesthesia* 2000;55:1081-93.
51. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-57.
52. Delhalle S, Duvoix A, Schnekenburger M, Morceau F, Dicato M, Diederich M. An introduction to the molecular mechanisms of apoptosis. *Ann NY Acad Sci* 2003;1010:1-8.

53. Melino G, Knight RA, Nicotera P. How many ways to die? How many different models of cell death? *Cell Death Diff* 2005;12:1457-62.
54. Adams JM, Cory S. The Bcl 2 protein family: arbiters of cell survival. *Science* 1998;281:1322-26.
55. Salvesen GS, Dixit VM. Caspases: intracellular signaling by proteolysis. *Cell* 1997;91:443-6.
56. Raj D, Brash DE, Grossmann D. Keratinocyte apoptosis in epidermal development and disease. *J Invest Dermatol* 2006;126:243-57.
57. Budtz PE, Spies I. Epidermal tissue homeostasis: apoptosis and cell emigration as mechanisms of controlled cell deletion in the epidermis of the toad, *Bufo bufo*. *Cell Tissue Res* 1989;256:475-86.
58. Doger FK, Dikicioglu E, Ergin F, Unal E, Sendur N, Uslu M. Nature of cell kinetics in psoriatic epidermis. *J Cutan Pathol* 2007;34:257-63.
59. Yildiz L, Bariş S, Senturk N, Kandemir B. Overexpression of bcl 2 in lymphocytes of psoriatic skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:38-40.
60. Van de Kerkhof PC. On the limitations of the psoriasis area and severity index (PASI). *Br J Dermatol* 1992;126:205.
61. De Panfilis G, Allegra F. Immunohistochemical study of dermal cell population in psoriatic skin. *Acta Derm Venereol Suppl(Stoch)* 1979;87:22-6.
62. Prinz JC. Which T cells cause psoriasis? *Clin Exp Dermatol* 1999;24:291-5.
63. Jullien D. Psoriasis physiopathology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:10-23.
64. Freidrich M, Krammig S, Henze M, Docke WD, Sterry W, Asadullah K. Flow cytometric characterization of lesional T cells in psoriasis: intracellular cytokine and surface antigen expression indicates an activated, memory/effector type 1 immunophenotype. *Arch Dermatol Res* 2000;292:519-21.

65. Strange P, Cooper KD, Hansen ER et al. T-lymphocyte clones initiated from lesional psoriatic skin release growth factors that induce keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol* 1993;101:695-700.
66. Fierlbeck G, Rassner G, Muller C. Psoriasis induced at the injection site of recombinant interferon gamma. Results of immunohistologic investigations. *Arch Dermatol* 1990;126:351-5.
67. Snowden JA, Heaton DC. Development of psoriasis after syngeneic bone marrow transplant from psoriatic donor: further evidence for adoptive autoimmunity. *Br J Dermatol* 1997;137:130-2.
68. Wehrli P, Viard I, Bullani R, et al. Death receptors in cutaneous biology and disease. *J Invest Dermatol* 2000;115:141-8.
69. Weedon D. Apoptosis. *Adv Dermatol* 1990;5:243-56.
70. Wrone-Smith T, Mitra RS, Thompson CB, et al. Keratinocytes derived from psoriatic plaques are resistant to apoptosis compared with normal skin. *Am J Pathol* 1997;151:1321-9.
71. Markham T, Mathews C, Rogers S, et al. Downregulation of the inhibitor of apoptosis protein survivin in keratinocytes and endothelial cells in psoriasis skin following infliximab therapy. *Br J Dermatol* 2006;155:1191-6.
72. Villadsen LS, Schuurman J, Beurskens F, et al. Resolution of psoriasis upon blockade of IL-15 biological activity in a xenograft Mouse model. *J Clin Invest* 2003;112:1571-80.
73. Bowen AR, Hanks AN, Murphy KJ, et al. Proliferation, apoptosis, and survivin expression in keratinocytic neoplasms and hyperplasias. *Am J Dermatopathol* 2004;26:177-81.
74. Chen J, Lu JY, Tang ZH, Zuo CX, Huang JH. Apoptosis of psoriatic keratinocytes and the severity of patients' condition. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2006;31:936-9 (in Chinese).
75. Adisen E, Gulekon A, Erdem O, Dursun A, Gurer MA. The effects of calcipotriol and methylprednisolone asepionate on bcl₂, p53 and ki-67 expression in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:527-33.

76. Wrone-Smith T, Johnson T, Nelson B, et al. Discordant expression of bcl-x and bcl-2 by keratinocytes in vitro and psoriatic keratinocytes in vivo. *Am J Pathol* 1995;146:1079-88.
77. Başkan EB, Tunalı Ş, Filiz G, Aydoğan K, Sarıcaoğlu H. Psoriasis lezyonlarında ki-67, PCNA, bcl 2 ve p53 protein ekspresyonlarının immunhistokimyasal yöntemle değerlendirilmesi. *T Klin Dermatoloji* 2001;11:68-72.
78. Reichrath J, Müller SM, Kerber A, Baum HP, Bahmer FA. Biologic effects of topical calcipotriol (MC 903) treatment in psoriatic skin. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:19-28.
79. Gunduz K, Demireli P, Vatansever S, Inanir I. Examination of bcl-2 and p53 expressions and apoptotic index by TUNEL method in psoriasis. *J Cutan Pathol* 2006;33:788-92.
80. Bianchi L, Farrace MG, Nini G, Piacentini M. Abnormal bcl-2 and tissue transglutaminase expression in psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1994;103:829-33.
81. Tomkova H, Fujimoto W, Arata J. Expression of the bcl-2 homologue bax in normal human skin, psoriasis vulgaris and non-melanoma skin cancers. *Eur J Dermatol* 1998;8:256-60.
82. Islam TC, Skarin T, Sumitran S, Toftgard R. Retinoids induce apoptosis in cultured keratinocytes. *Br J Dermatol* 2000;143:709-19.
83. Distelhorst CW. Recent insights into the mechanisms of glucocorticoid-induced apoptosis. *Cell Death Differ* 2002;1:6-19.
84. Kruger-Krasagakis S, Galanopoulos VK, Giannikaki L, Stefanidou M, Tosca AD. Programmed cell death of keratinocytes in infliximab-treated plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2006;154:460-6.
85. Malaviya R, Sun Y, Tan JK, et al. Etanercept induces apoptosis of dermal dendritic cells in psoriatic plaques of responding patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:590-7.

86. Bissonnette R, Tremblay JF, Juzenas P, Boushira M, Lui H. Systemic photodynamic therapy with aminolevulinic acid induces apoptosis in lesional T lymphocytes of psoriatic plaques. *J Invest Dermatol* 2002;119:77-83.
87. Treumer F, Zhu K, Glaser R, Mrowietz U. Dimethylfumarate is a potent inducer of apoptosis in human t cells. *J Invest Dermatol* 2003;121:1383-8.
88. Sugie N, Fujii N, Danno K. Cyclosporin-A suppresses p53-dependent repair DNA synthesis and apoptosis following ultraviolet-B irradiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002;18:163-8.
89. İlater N, Dursun A, Adışen E, Erdem Ö, Gürer MA. Darbant UVB fototerapinin bcl-2 ve p53 ekspresyonlarına etkisi: pilot çalışma. *Türkderm* 2006;40:23-6.
90. Washio F, Ueda M, Ito A, Ichihashi M. Higher susceptibility to apoptosis following ultraviolet B irradiation of xeroderma pigmentosum fibroblasts is accompanied by upregulation of p53 and downregulation of bcl-2. *Br J Dermatol* 1999;140:1031-7.
91. Takahashi H, Honma M, Yamamoto AI. In vitro and in vivo transfer of bcl-2 gene into keratinocytes suppresses UVB-induced apoptosis. *Photochem Photobiol* 2001;74:579-86.
92. Ibuki Y, Goto R. Antiapoptotic effects induced by different wavelengths of ultraviolet light. *Photochem Photobiol* 2002;75:495-502.
93. Şahin S, Bükülmez G, Sungur A, Atakan N. Mycosis fungoides’de c-myc, bcl-2, p53, PCNA protein ekspresyonları ve apoptozis. *Türkderm* 2001;35:26-31.
94. Isoherranen K, Sauroja I, Jansen C, Punnonen K. UV irradiation induces downregulation of bcl-2 expression in vitro and in vivo. *Arch Dermatol Res* 1999;291:212-6.
95. Murphy M, Mabruk MJEMF, Lenane P, et al. The expression of p53, p21, bax and induction of apoptosis in normal volunteers in response to different doses of ultraviolet radiation. *Br J Dermatol* 2002;147:110-7.

EKLER

Ek 1: PUVA grubundaki hastaların bazı özellikleri

Hasta no	Yaş	Cins ¹	Süre ²	Aile öyküsü	Tip ³	PASI ⁴		bax		bcl 2	
						TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS
1	56	E	0.5	Var	PV	25	18	+	++	+++	++
2	60	E	30	Yok	PV	5.7	1.8	+	++	++	+++
3	30	K	20	Yok	PV	28.7	10.9	-	++	++	+++
4	52	E	20	Yok	GP	16.8	5	-	+	++	+++
5	17	K	6	Yok	PV	15.1	2.6	-	+	+++	++
6	20	K	0.1	Var	GP	18	5.4	-	++	+++	++
7	31	E	1	Var	GP	12	5.2	-	+	++	+
8	26	E	7	Var	PV	25	12	-	+++	+++	++
9	40	E	35	Yok	PV	5.6	5.4	-	-	+++	+
10	44	K	6	Yok	PV	28	1.1	-	++	++	+
11	32	E	4	Var	PV	21.3	5.2	-	++	+++	++
12	51	K	20	Yok	PV	28.2	12	-	+	++	+
13	55	E	20	Yok	PV	15.8	4.8	-	++	+	++
14	44	E	30	Yok	PV	15.4	3.2	-	+++	++	+
15	46	E	10	Var	PV	24.8	4.5	++	+++	+++	++
16	51	K	20	Yok	PV	28.2	1.8	-	+++	+++	++
17	30	E	5	Yok	PV	22.8	6.4	+	++	+++	++
18	40	K	10	Var	PV	26.7	7	-	+	++	++
19	23	K	17	Yok	PV	16.8	3	+	+++	++	++
20	25	K	10	Yok	PV	15.2	6.5	+	++	+	+
21	23	E	1	Var	PV	22.2	5.2	+++	++	++	+

¹ Cins: E: Erkek
K: Kadın

² Hastalık süresi: Ay

³ Hastalık tipi: PV: Psoriasis vulgaris
GP: Guttat psoriasis

⁴ PASI-TÖ: Tedavi öncesi
TS: Tedavi sonrası

Ek 2: Dar-band UVB grubundaki hastaların bazı özellikleri

Hasta no	Yaş	Cins ¹	Süre ²	Aile öyküsü	Tip ³	PASI ⁴		Bax		bcl 2	
						TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS
22	64	E	10	Yok	GP	12.6	8.3	+	-	+	++
23	32	E	10	Yok	GP	3.9	1.5	+	++	+++	++
24	30	E	20	Var	PV	17.8	10	-	++	+++	++
25	56	K	2	Var	PV	23.4	13.5	++	+	+++	++
26	42	E	6	Var	GP	16.5	9.6	+	++	++	+
27	26	E	0.5	Yok	GP	19.2	8.7	+	+	+++	++
28	18	E	1.5	Yok	PV	18.4	0.6	++	++	+++	+++
29	40	K	20	Var	PV	15.6	3.6	+	+	++	++
30	56	E	1	Yok	GP	13.2	3.6	+	-	++	+
31	26	K	6	Var	GP	13.8	2.9	+	+	+++	++
32	37	K	10	Var	GP	17.8	5.9	-	+	+++	++
33	28	K	2	Var	PV	15	2.1	-	+	++	+
34	26	E	10	Var	GP	18.6	5	+	++	++	+
35	45	K	6	Var	GP	12.9	7.6	-	+	++	+
36	21	K	2	Yok	GP	18	0.8	+	++	+	+
37	25	E	2	Yok	PV	17.9	2.7	+	++	++	++
38	40	E	10	Yok	PV	25.9	0.8	+	++	+	+
39	41	E	15	Yok	PV	14.8	4.8	+	++	+	+
40	30	E	6	Yok	PV	16.5	6.2	+	++	++	+
41	51	K	1	Yok	GP	11.2	1.6	+	++	++	+
42	28	E	20	Yok	PV	17.2	5.4	+	+	+++	++
43	54	E	20	Yok	GP	12.4	2.7	+	-	+++	+
44	38	K	7	Yok	GP	15	2.4	+	-	+++	++

¹ Cins: E: Erkek
K: Kadın

² Hastalık süresi: Ay

³ Hastalık tipi: PV: Psoriasis vulgaris
GP: Guttat psoriasis

⁴ PASI-TÖ: Tedavi öncesi
TS: Tedavi sonrası

Ek 3: Kontrol grubundaki hastaların bazı özellikleri

Hasta no	Yaş	Cins ¹	Bax	bcl 2
45	45	K	+	++
46	52	K	+++	+
47	48	K	+	++
48	55	K	+	++
49	27	K	++	-
50	20	K	+	+
51	37	K	++	++
52	57	K	++	++
53	44	K	+++	++
54	30	K	+	+
55	57	K	++	-
56	26	E	++	++
57	42	E	++	+
58	58	E	+	++
59	33	E	++	++
60	27	E	+	++
61	62	E	++	++
62	45	E	++	-
63	63	E	+	-
64	30	E	++	++

¹ Cins: E: erkek
K: kadın

Ek 4: Hasta takip formu

PSORİAZİSLİ HASTALARDA PUVA VE DAR-BAND UVB TEDAVİLERİNİN APOPİTOZ ÜZERİNE ETKİLERİ VE BUNUN KLİNİK YANITLA İLİŞKİSİ

Adı Soyadı:

Tarih:

Doğum tarihi:

Dosya no:

Cinsiyet:

Telefon:

Meslek:

Adres:

Hastalık süresi:

Aile öyküsü:

Özgeçmiş:

Soygeçmiş:

Tedavi öncesi

Tedavi sonrası

Dermatolojik muayene:

Fizik muayene:

PASI skoru:

Uygulanan tedavi:

İmmunhistokimyasal değerlendirme:

Bax:

Bcl 2:

Ek 5: Çalışmayı tamamlayan hastaların adı-soyadı ve dosya numaraları

1. Ö.D.: 1324588
2. M.Ö.: 663174
3. A.Y.: 1315159
4. O.B.: 656895
5. S.K.: 1299884
6. N.K.: 1305911
7. M.T.: 1341998
8. S.G.: 1366597
9. H.H.: 1363204
10. M.T.: 1345849
11. P.D.: 1369300
12. E.K.:1372654
13. Ş.B.: 1248045
14. B.G.: 1164415
15. M.D.: 1371338
16. S.B.: 1368741
17. M.D.: 1383565
18. Ç.O.: 1284380
19. Ö.A.: 837718
20. G.H.: 1399339
21. M.K.: 1423813
22. İ.D.: 1288407
23. Y.D.: 1308261
24. M.Ç.: 529989
25. İ.B.: 1231742
26. Ş.B.: 1330986
27. Ö.G.: 1360780
28. B.D.: 1372879
29. M.Y.: 1374548
30. M.A.: 950897
31. F.B.: 1380723

32. D.Ö.: 1375662
33. Ş.K.: 1384137
34. O.K.: 1326553
35. Z.K.: 1371046
36. Z.A.: 1412392
37. F.S.O.: 1347014
38. E.T.: 559036
39. O.Ş.: 1275488
40. S.K.: 1271051
41. A.T.: 1434792
42. U.M.: 1437130
43. Y.S.: 1126845
44. M.K.: 1464485

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

..... ait
..... adlı çalışma, jürimiz
tarafından Anabilim
Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza :

Başkan..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza