

**T.C.
KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PSORİASİS VULGARİSLİ HASTALARDA SERUM LXA4 VE
SERUM PCT DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ, HASTALIK
ŞİDDETİ İLE İLİŞKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Şeyma ARAR

**Danışman
Jüri Üyesi
Jüri Üyesi**

**Prof. Dr. Bayram KIRAN
Doç. Dr. Aytaç GÜDER
Dr. Öğr. Üyesi Dilşad ÖZERKAN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
GENETİK VE BİYOMÜHENDİSLİK ANA BİLİM DALI**

KASTAMONU – 2019

TEZ ONAYI

Şeyma ARAR tarafından hazırlanan "**Psoriasis Vulgarisli Hastalarda Serum LXA4 ve Serum PCT Düzeylerinin Belirlenmesi, Hastalık Şiddetiyle İlişkilerinin Araştırılması**" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde savunulmuş ve **oy birliği** ile Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Genetik ve Biyomühendislik Ana Bilim Dalı**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman	Prof. Dr. Bayram KIRAN Kastamonu Üniversitesi
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Aytaç GÜDER Giresun Üniversitesi
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Dilşad ÖZERKAN Kastamonu Üniversitesi

27/05/2019

Enstitü Müdürü	Prof. Dr. Hasbi YAPRAK
----------------	------------------------	-------

TAAHHÜTNAME

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildirir ve taahhüt ederim.

Şeyma ARAR



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

PSORİASİS VULGARİSLİ HASTALARDA SERUM LXA4 VE SERUM PCT DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ, HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Şeyma ARAR

Kastamonu Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Genetik ve Biyomühendislik Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Bayram KIRAN

Psoriasis vulgaris, fizyolojik etkilerinin yanı sıra hastalarda psikolojik olarak da olumsuz etkiler doğuran kronik, inflamatuvar ve son dönemde sistematik de kabul edilen önemli bir halk sağlığı problemidir. Hastalığın inflamatuvar olması ve tam anlamıyla iyileşmemesi tedavi yöntemi olarak daha etkin antiinflamatuvarların faydalı olabileceğini düşündürmüştür. Üzerinde çalışılan bu antiinflamatuvarların, aynı zamanda endojen oldukları için yalnızca tedavi amaçlı değil, tanı amaçlı da işaretleyici olarak kullanılabilecekleri öngörülerek bu çalışmaya başlanmıştır.

Çalışmada, inflamatuvar, sistematik ve kronik olduğu kabul edilen psoriasis vulgaris hastalığının tanı ve tedavisinde faydalı olabileceğini düşünülen, daha önce psoriasisle ilgisi incelenmemiş, güçlü antiinflamatuvar ve endojen olan serum LXA4 ve yine antiinflamatuvar ve endojen bir protein olan serum PCT düzeylerini belirlemeyi ve bu düzeylerin hastalık şiddeti ile ilişkisini incelemek amaçlanmıştır.

Çalışmaya, psoriasis vulgaris tanısı almış kırk hasta ile kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet yönünden benzer özelliklere sahip kırk sağlıklı birey dahil edilmiştir. Serum LXA4 ve serum PCT düzeylerinin ölçümü “Human Lipoxin A4 ELISA Kit ” ve “Human PCT ELISA Kit ” kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin kan alma sırasında yaşı ve cinsiyeti, hastalık grubunda ek olarak hastalık şiddeti kaydedilmiştir.

Sonuç olarak; hasta ve kontrol grubu arasında serum LXA4 ve serum PCT düzeylerinde ve hastalık şiddeti ile serum LXA4 ve serum PCT değerleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Bu durum, PCT ve LXA4’ün inflamasyonun geliştiği her hastalıkta anlamlı şekilde artmadığını, psoriasis vulgaris için tanı veya tedavide bu medyatörlerin faydalı olmayacağını, başka bir inflamatuvar hastalıkta spesifik olarak belki anlamlı artış olabileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Psoriasis vulgaris, lipoksin A4, prokalsitonin, inflamasyon

2019, 36 sayfa

Bilim Kodu: 923

ABSTRACT

MSc. Thesis

DETERMINATION OF SERUM LXA4 AND SERUM PCT LEVELS IN PATIENTS WITH PSORIASIS VULGARIS AND THEIR RELATIONSHIP WITH DISEASE INTENSITY

Şeyma ARAR
Kastamonu University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Genetic and Bioengineering

Supervisor: Prof. Dr. Bayram KIRAN

Psoriasis vulgaris is, right along with its physiological influences it also causes psychologically negative effect on sick people, important public health problem which inflammatory and also admitted as systematic lately. Because of the disease's inflammatory and not recover properly, made think people more forceful anti-inflammatories may helpfully as treatment modality. This anti-inflammatory which are in the pipeline in the same time endogeny foresighted not only treatment but also can be use as diagnosis so this study started.

The purpose of this study; in patient and control group, determine PCT and LXA4 levels in blood serum and examine values between disease activity.

40 Patient and 40 healthy people who has psoriasis vulgaris diagnosis with as control group who have similar characteristic from age and sexuality be included to study. Serum LXA4 and serum PCT's level measurement is carried out by using "Human Lipoxin A4 ELISA Kit" and "Human PCT ELISA Kit". People who are in Patient and Control group's age and sexuality is recorded during bloodletting. In group of Patient also recorded disease activity (heaviness).

As a result: There is no significant difference between two groups, patient and control, in serum LXA4 and serum PCT levels and disease activity with serum LXA4 and PCT values ($p > 0,05$). This situation is showed that PCT and LXA4's do not increase significant in every disease which inflammatory develops, this mediators do not useful for psoriasis vulgaris diagnose or treatment, may significant increase specifically on another inflammatory disease.

Key Words: Psoriasis vulgaris, lipoxin A4, procalcitonin, inflammation

2019, 36 pages

Science Code: 923

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Kastamonu Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Genetik ve Biyomühendislik Anabilim Dalı'nda Ağustos 2018'de, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.03.2018 tarihinde 4/24 karar no ile onay alınarak Kastamonu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün KÜBAP-03/2017-40 no'lu desteği ile gerçekleştirildi.

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve tecrübelerinin yanında; kıymetli zamanını, hoşgörüsünü ve sabrını esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Bayram KIRAN'a, her zaman yakın ilgi ve bilimsel desteklerini gördüğüm Uzm. Dr. Çetin KILINÇ, Uzm. Dr. Sedat GÜLTEN ve Uzm. Dr. Tayfun KOÇYİĞİT'e ,tezimin istatistiksel çalışmaları için desteğini esirgemeyen Kastamonu Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı asistanı Ersin KAMBERLİ'ye,

Bu günlere gelmemde maddi ve manevi olarak her türlü imkanı sağlayan sevgili anneme ve babama, tezimi hazırlamamda bana yardımcı olan ve pek çok şey paylaştığım çok kıymetli arkadaşım Sami SARIOĞLU'ya, hep desteklerini hissettiğim değerli dostlarım Emre AFACANOĞLU ve Tahir Furkan GÜLSUNAR'a sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Şeyma ARAR
Kastamonu, Mayıs, 2019

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ ONAYI.....	ii
TAAHHÜTNAME.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. PSORİASİS VULGARİS	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Tarihçe.....	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Etiyoloji.....	5
2.4.1. Genetik Faktörler	5
2.4.2. Çevresel Faktörler.....	5
2.4.2.1. Fiziksel travma.....	6
2.4.2.2. Enfeksiyonlar	6
2.4.2.3. Psikolojik faktörler	7
2.4.2.4. Ultraviyole	7
2.4.2.5. İlaçlar	8
2.4.2.6. Endokrin faktörler	8
2.4.2.7. Alkol ve sigara	8
2.5. Patogenez.....	9
2.6. Tedavi.....	11
2.6.1. Topikal Tedavi.....	12
2.6.2. Sistemik Tedavi	12
2.6.3. Fototerapi ve Fotokemoterapi.....	13
3. İNFLAMASYON.....	14
4. LİPOKSİN A4.....	15
5. PROKALSİTONİN.....	17
6. YÖNTEM.....	19
6.1. Laboratuvar Çalışması.....	19
6.2. İstatistiksel Analiz	20
7. BULGULAR VE TARTIŞMA	21
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	28
KAYNAKLAR	29
ÖZGEÇMİŞ	36

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AA	Araşidonik Asit
ACE	Anjiotensin Donusturucu Enzim
CD	Cluster of Differentiation
COX-2	Siklooksijenaz-2
CRP	C-Reaktif Protein
db UVB	Darband UVB
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
HETE	Hidroksieikozatetraenoikasit
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HPV	Human Papilloma Virus
HRP	Horseradish Peroxidase
ICAM	İnterselüler Adezyon Molekülü
IFN	İnterferon
IGF-I	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I
IL	İnterlökin
LFA	Lenfosit Fonksiyonel Antijen
LO	Lipoksijenaz
LT	Lökotrien
LX	Lipoksinler
MHC	Major Histokompatibilite Kompleksi
PASI	Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi
PCT	Prokalsitonin
PSORS	Psoriasis Yatkınlık
PUVA	Psoralen + UVA
TNF	Tümör nekroz faktörü
UVB	Ultraviyole B

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 7.1. Hasta ve kontrol grubundaki PCT düzeylerinin karşılaştırılması	22
Şekil 7.2. Hasta ve kontrol grubundaki LPXA4 düzeylerinin karşılaştırılması..	23
Şekil 7.3. Kontrol ve hasta değerleri için korelasyon grafiği.....	24
Şekil 7.4. Kontrol ve hasta değerleri için korelasyon grafiği.....	25
Şekil 7.5. Pasi ve PCT değerleri için korelasyon grafiği	26
Şekil 7.6. Pasi ve Lipoksin A4 değerleri için korelasyon grafiği.....	27



TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 7.1. Hasta ve kontrol grubundaki serum PCT prevalansı	21
Tablo 7.2. Hasta ve kontrol grubundaki serum LPXA4 prevalansı	21
Tablo 7.3. Hasta grubundaki PASİ ve hastalık şiddeti prevalansları	21



1. GİRİŞ

Psoriasis vulgaris, inflamatuvar ve tekrarlayıcı olduğu bildirilmiş olan kronik bir deri hastalığıdır. Karakteristik ve doğrudan gözlemlenebilir bir renk, sınır ve etki bölgesine sahip olduğu, yapılan çeşitli gözlem, muayene ve araştırmalarla belirlenmiştir [1-10]. Ortaya çıkmasının ve şiddetinin, aile öyküsü ve fiziksel etkenlerle ilişkili olduğu saptanmış olan bu inflamatuvar dermatozun, ekseriyetle ekstansör bölgelerde yerleştiği görülmüş bununla birlikte saçlı deride, tırnaklarda ve eklemlerde sıklıkla izlendiği klinik olarak belirtilmiştir. Bulaşıcı olmadığı ve cinsiyete göre farklılık göstermediği anlaşılan psoriasis, hastalarda, fizyolojik etkilerinin yanısıra psikolojik olarak da olumsuz etkilere sahiptir [11-17]. Psoriasis, son dönemde bazı hastalıklara sıklıkla eşlik etmesi sebebiyle inflamatuvar olmasının yanında sistematik de olan bir hastalık olarak kabul edilmektedir [13-17].

Fiziksel, kimyasal veya biyolojik olarak gerçekleşebilen ve vücutta negatif etkileri olan uyaranlara karşı vücudun oluşturduğu tepki, inflamasyon veya yangı olarak adlandırılmaktadır. İnflamasyon, dışarıdan alınan veya endojen olan antiinflamatuvarlar yoluyla çözülebilmektedir [18,19].

Lipoksinler(LX), araşidonik asitten (AA) sentezlenmekte olan, etkin şekilde antiinflamatuvar ve immünregülatör işlevlere sahip, biyoaktif ve lipid yapıdaki medyatörler olarak tanımlanmaktadır ve ilk defa insan lökositlerinden izole edilmiş oldukları bilinmektedir. Bu dizinin temel bileşenleri olan LXA4 ve LXB4, kuvvetli antiinflamatuvar işlevleri sayesinde, inflamasyon, enfeksiyon ve travma uyaranlarına yanıt olarak ortaya çıkmaktadır [20,21]. LX'lerin, etkin endojen antiinflamatuvar olduklarını, lökositler aracılığı ile gelişen inflamasyonu inhibe etmesi, ödemleri geriletmesi ve apoptotik lökositleri fagositoz yapan hücrelerle uzaklaştırması yapılan çalışmalarla desteklenmektedir [22-24].

Prokalsitonin(PCT), kalsitonin öncü molekülü olan ve tiroit bezinde bulunan parafoliküler C hücreleri tarafından üretilip salınan antiinflamatuvar bir protein olarak

bilinmektedir. 116 aminoasitlik bir dizilime sahip olup, kendi bünyesindeki 32 aminoasitlik dizilimi olan kalsitoninin prohormonu olması sebebiyle prokalsitonin olarak adlandırılmıştır ve kalsitonin ile eşdeğer sayılmaktadır [25-27]. PCT'in normal şartlar altında serum değeri oldukça düşüktür ancak inflamasyon, enfeksiyon ve sepsis durumlarında bu değer artmaktadır [28,29]. İnflamasyon gelişiminin üzerinden dört saat geçmesinden sonra yükselmeye başlayan PCT değeri, altı saat içinde pik yapmaktadır ve inflamasyon kontrol altına alındığında hızlı bir şekilde normal referans aralığına inmektedir [30].

Biz bu çalışmamızda inflamatuvar, sistematik ve kronik olduğu kabul edilen psoriasis vulgaris hastalığının tanı ve tedavisinde faydalı olabileceğini düşündüğümüz, daha önce psoriasisle ilgisi incelenmemiş, güçlü antiinflamatuvar ve endojen olan serum LXA4 ve yine antiinflamatuvar ve endojen bir protein olan serum PCT düzeylerini belirlemeyi ve bu düzeylerin hastalık şiddeti ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

2. PSORİASİS VULGARİS

2.1. Tanım

Psoriasis vulgaris, karakteristik ve doğrudan gözlemlenebilir bir renk, sınır ve etki bölgesine sahip, inflamatuvar ve tekrarlayıcı olduğu bildirilmiş olan kronik bir deri hastalığıdır. Kalın ve parlak yapıdaki sedefi beyaz skuamaların, eritemli papüller veya plaklar üzerinde izlenmiş olduğu klinik olarak belirtilmiş olan psoriasis, bu karakteristik rengi sebebiyle halk dimağında ‘Sedef hastalığı’ olarak canlanmış ve halk dilinde bu ismi almıştır [1-9].

Ortaya çıkmasının ve şiddetinin, aile öyküsü ve fiziksel etkenlerle ilişkili olduğu belirlenmiş olan bu inflamatuvar dermatozun, ekseriyetle ekstansör bölgelerde yerleştiği görülmüş bununla birlikte saçlı deride, tırnaklarda ve eklemlerde sıklıkla izlendiği klinik olarak belirtilmiştir [11,12].

Her yaşta ortaya çıkabildiği ve genellikle hasta psikolojisini de olumsuz etkilediği anlaşılmış olan psoriasis vulgarisin, bulaşıcı olmadığı, cinsiyete göre etki farkı göstermediği ve tedaviye olumlu yanıt verdiğinde iz bırakmadığı kesinlik kazanmış diğer özellikleri olarak bildirilmiştir. MS(Metabolik Sendrom), hipertansiyon, diyabet gibi hastalıklara ve bazı kardiyovasküler anormalliklere ekseriyetle eşlik etmesi sebebiyle son dönemde sistematik bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Psoriasis, klinik olarak; psoriasis vulgaris, guttat psoriasis, küçük plak psoriasis, invers psoriasis, eritrodermik psoriasis, püstüler psoriasis, sebopsoriasis, napkin psoriasis ve lineer psoriasis olarak sınıflandırılmıştır [13-17].

2.2. Tarihçe

Psoriasis vulgaris hakkındaki en eski bilgiler Antik Yunan tarihine dayanmaktadır. ‘kaşınma’ anlamındaki ‘psora’ sözcüğünün ilk defa milattan önce 460-377 yılları arasında psoriasis belirtmek ve tanımlamak için Hipokrat tarafından kullanıldığı

bilinmektedir. Hipokrat, bununla birlikte 'lepra' terimini de kullanmış ve döküntülü deri anormallikleri için 'lapoi' isminde bir genelleme yapmıştır. Psoriasisteki skuamlar 'Austpitz' ismiyle ifade edilen bir belirti olarak tanımlanmıştır. Döküntünün kazınmasıyla meydana gelen kanamayı ise milattan önce 25 ve milattan sonra 45 yılları arasında Celsus izah etmiştir. Böylece, psoriasis tasvirleyen ilk kişi olmuştur. Psoriasis tanımlarıyla ilgili daha detaylı çalışmaları 1798 yılında Galen yapmıştır. Hastalığa 'psoriasis' adını veren Ferdinand Von Hebra, hastalıkla ilgili detayları ortaya koymakla birlikte; bu hastalığa özel ismini veren ilk kişi olma özelliğine de nail olmuştur. 1879'da ise Heinrich Koebner, hastalardaki sağlıklı derinin travma yoluyla psoriasisli hale geldiğini açıklamıştır [1,3,4,13,16,31-35].

2.3. Epidemiyoloji

Psoriasis, ekseriyetle beyaz ırkta görülmekle beraber tüm dünyada yaygın olan bir dermatoz olarak bilinmektedir. Hastalığın görülme sıklığı bölgesel, çevresel ve kalıtsal koşullara göre farklılık göstermektedir. Yapılan araştırmalar, Kuzey Avrupa ve İskandinav ülkelerinde hastalıkla ilgili olguların oranının oldukça yüksek olduğunu göstermiş bununla birlikte siyah ve sarı ırkta bu oranın oldukça düşük olduğu belirlenmiştir. Özellikle yerli Amerikalılar olan Kızılderililerde ve Asyalılarda çok nadir görülmektedir.

Psoriasis prevalansı birçok ülke ve farklı ırkta %0,2- 4,8 arasında değişmekte olup İngiltere'de %1,5-1,6; Almanya'da %6,5; Çin'de %0,2; Kanada'da %4,7; Japonya'da %0,29-1,8; Hırvatistan'da %1,55; İskoçya'da %4,8; Kuveyt'te %3,1; Hindistan'da %0,5-1,5; Amerika'da %0,5-2,5; Türkiye'de ise %1,3 oranında yapılan çalışmalarla belirlenmiştir [1-7,13,36].

Ortaya çıkması belirli bir yaş veya döneme bağlı olmayan psoriasisin cinsiyete göre de etkisi değişmemektedir. Ancak iki farklı yaş aralığında pik yaptığı, çeşitli araştırma ve çalışmalarla saptanmıştır. Literatürde bu yaş aralıkları 15-20 ve 55-60 olarak belirtilmiştir. Çocukluk dönemi psoriasis ekseriyetle aile öyküsüne bağlı olup yüksek pasilerde seyretmekte, tedavilerde daha olumsuz yanıtlar vermekte ve yaş ortalaması 8,1 olarak bilinmektedir [3,35].

2.4. Etiyoloji

2.4.1. Genetik Faktörler

Aile öyküsünün psoriasis olma durumuyla doğrudan ilişkili olduğu bildirilmiş ve birçok araştırmayla desteklenmiştir. Bu konuda yapılan kalıtsal çalışmalar, psoriasisin bulunmadığı aile öyküsüne sahip bireylerde psoriasis olma durumunun %1–2 oranında; psoriasisin anne veya babadan birinde bulunduğu durumda hastalığın görülme sıklığının %10–20 oranında olduğunu göstermiştir. Anne ve babanın her ikisinde psoriasis var ise bu oranın %50 ve üstü gibi değerlere ulaşabildiği literatürde belirtilmiştir [38]. Psoriasisin kalıtsal faktörlerden etkilendiğini gösteren bir başka durum, monozigot ikizlerde psoriasisin dizigot ikizlere göre neredeyse üç kat fazla görülmesi olmuştur. Bununla birlikte aile öyküsünde psoriasis olan bireylerde hastalığın ortaya çıkması daha erken yaşlarda görülmektedir. Yüzden fazla ailede üç nesil boyunca psoriatik bireylerin bildirilmiş olması da hastalığın genetik etkenlerle ilişkisini gösteren bulgulardan olmuştur [39].

Psoriasisle ilişkisi olduğu düşünülen, hastalığın genler yoluyla aktarılmasının %35-50'lik bölümünden meshul olduğu anlaşılan ve hemen hemen bütün araştırmalarda tekrar edilen önemli ve belirleyici faktör; PSORS 1 kromozom lokusu olarak bildirilmiştir [40,41].

PSORS 1, 6p21.3 kromozomundaki lokusta bulunmakta ve farklı türdeki proteinleri kodlamaktadır. Keratinosit hiperproliferasyonunda belirleyici rolü olduğu bilinen bu protein çeşitlerinin mononükleer hücre infiltrasyonunda da benzer görevleri üstlenmiş olduğu belirtilmiştir [42,43]. 17q kromozomunda kopya bir lokus olarak bulunan PSORS 2, 1q kromozomunda bulunan PSORS 4, 16q kromozomunda yer alan PSORS 8; psoriasisle ilişkili olduğu anlaşılmış olan diğer gen lokuslarından birkaçı olarak belirtilmiştir [40,44,45].

2.4.2. Çevresel Faktörler

Psoriasis vulgariste çevresel faktörler, , kalıtsal etkenlerin dışında kalan ve psoriatik durumların gelişiminde hatırı sayılır role sahip dış etkenler olarak

tanımlanmaktadır [3,8,46]. Fiziksel travmalar, enfeksiyonlar, psikolojik faktörler, ultraviyole, ilaçlar, endokrin faktörler, sigara ve alkol kullanımı bu dış etkenleri oluşturmaktadır.

2.4.2.1. Fiziksel travma

İlk defa Keobner tarafından belirtilmiş olan fiziksel travmanın psoriasis vulgarise etkisi; kaynağı mekanik, alerjik veya başka sebeplere bağlı olabilen lezyonlar olarak tanımlanmış ve bu tanıma “Koebner Fenomeni“ adı verilmiştir. Farklı birçok travma Keobner tanımına paralel olmakla birlikte tarif edilmiş en açık hasarlar, yanıklar, çizikler, enfeksiyon bölgeleri, ısırıklar, aşılar olarak belirtilmiştir.

Yalnızca bir tane hasar bölgesinde oluşan psoriasis, travma durumunda tüm vücutta oluşabilmektedir. Bu durum ya hep ya hiç fenomeni olarak bilinen izomorfik cevap olarak tanımlanmıştır. Ancak, sonrasında lezyonların gerilediğinin gözlemlendiği travmalarda mevcuttur. Bu durum ise ters Keobner fenomeni olarak isimlendirilmiş ve birbirine ters bu iki durumun aynı anda bulunamayacağı bildirilmiştir [47,48].

2.4.2.2. Enfeksiyonlar

Streptokokus pyogenes ve stafilokokus aureus bakterilerinin, malassezia ve candida albicans mantarlarının, papilloma, retrovirus ve endojen retroviruslerinin yol açtığı enfeksiyonlar, var olan psoriasisın artmasında veya psoriasisın hiç yokken tetiklenmesinde ve ortaya çıkmasında etkili olabilmektedir [49].

Cw6*0602 aleli bulunduran bakteri türleri akut psoriasisı tetiklemekte, psoriatik bölgeden elde edilen CD4 ve CD8 hücreleri, bu türlerin antijenlerine yanıt verebilmektedir. Streptokoklardan gelen vücut içi toksinler, süper antijen taklidiyle T hücrelerini, makrofajları, keratinosit aktivasyonunu saran karmaşık zinciri tetiklemektedir [50,51].

Psoriatik vakaların en çok gözlemlendiği bölgelerden birinin saçlı deri olduğu klinik çalışmalarla bildirilmiştir. Psoriasisı tetikleyen enfeksiyonlara sebep olan mantarların başında gelen malassezia da saçlı deride, bununla birlikte sırt ve gövdede lokalize

olmaktadır. Bu durum, bu bölgelerin sebase glandlarınca zengin olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Oral yol ile alınan ketokonazol ile tedavi edilen psoriasis hastalarında saçlı derideki lezyonlarda kaydadeğer gerileme gözlemlenmiştir [52,53].

Psoriasis vulgaris ile ilişkili olduğu düşünülen mantarlardan biri de kandida mantarıdır. Bu mantarın sebep olduğu enfeksiyonlarda hastalığın alevlendiği gözlemlenmiş olup sistemik tedavi uygulanmıştır. Nistatin verilen bu hastaların yarısında önemli ölçüde iyileşme saptanmıştır [54].

Psoriatic deriden izole edilen numunelerde %89–90 oranında HPV (Human Papilloma Virus) kalıtsal molekülleri tespit edilmiştir [49].

Psoriasis ciddi anlamda tetikleyen ve hastalığın alevlenmesine neden olan HIV-I (Human Immunodeficiency Virus tip I), klasik tedavilere dirençli olan psoriasis sebeptir. Tedaviler arasında antiretroviral yöntem hastalığın gerilemesinde etkili olmuştur [47-50].

2.4.2.3. Psikolojik faktörler

Psoriasis ait semptomların tetiklenmesinde, ortaya çıkmasında, alevlenmesinde veya nüksetmesinde stres faktörünün de etkili olduğu düşünülmüş ve bu durumların akut stres akabinde gerçekleşebileceği ayrıntısına değinilmiştir. Ekseriyetle akut stres vakalarının üstünden 2 ila 30 gün geçmesinden itibaren psoriasis ait lezyonların gözlemlendiği belirtilmiştir [55,56]. Bununla birlikte, yapılan çalışmalar psoriasisli hastaların %30 ila 40'ında stres faktörünün etkisiyle semptomlar ilerlediğini göstermiş, hastalığa eşlik eden daha anlamlı bir psikolojik faktör saptanmamıştır [6].

2.4.2.4. Ultraviyole

Psoriasis iklimsel faktörlerle ilişkili olduğu hastalık tarihinde uzun zamandır yer almıştır. Hastalık yaz mevsiminde ilerlerken kış aylarında şiddetlenmektedir [57,58]. Bu gözlemler ultraviyole ışınların tedavi edici olabileceğini düşündürmüş ve bu yöntem orta ve ileri psoriasis tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. Ultraviyolenin psoriasis üzerindeki olumlu etkisini beklenen şekilde gösteren araştırma

sonuçlarından biri de ekvatordaki ülkelerde psoriasisın belirginliğindeki gözlemlenebilir azlıktır. Güneş ışığı hastaların küçük sayılan bir kısmında tetikleyici faktör olabilmektedir. Yaz aylarında lezyonlarda görülen alevlenmeler bu hastalarda izlenebilmektedir [59].

2.4.2.5. İlaçlar

Nadir şekilde; imiquimod, α - ve β - interferon, potasyum iyodur , amiodaron, digoksin, penisilin, doksisiklin, olanzapin, gemfibrozil, simetidin, klonidin, amoksisilin ve ampisilin gibi ilaçlar psoriasisın tetiklenmesiyle ilişkili bulunmuştur. Bazı ACE (Anjiotensin donusturucu enzim) inhibitörler, antimalaryaller, birden kullanımı kesilmiş kortikosteroidler lityum ve beta adrenerjik blokorler hastalığın alevlenmesine yol açan ilaçlarda sık gözlemlenenleri oluşturmaktadır [60,61].

2.4.2.6. Endokrin faktörler

Psoriasisın ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde hipokalseminin tetikleyici rolü olduğu özellikle belirtilmiş, bu faktörün hastalığın generalize pustuler formunda etkili olduğu saptanmıştır. Gebelik dönemindeki kadınların neredeyse yarısında psoriasisın gerilediği veya iyileştiği gözlemlenmiş bunun aksi olarak bu dönemde hastalığın pustuler formda gelişebildiği saptanmıştır. Gebelikte gelişen psoriasisın zaman zaman hipokalsemi ile ilişkili olabildiği bildirilmiştir [6].

2.4.2.7. Alkol ve sigara

Birçok çalışma, sigara kullanımı ve psoriasis arasındaki ilişkiyi destekleyen bulgulara sahiptir. Hastalığın ortaya çıkmasında ve alevlenmesinde rolü olan sigara kullanımının, palmoplantar pustulozis formunda daha belirgin etkiye sahip olduğu saptanmıştır [62].

Hastalığa yakalanma riskinin günde yirmiden fazla sigara içen bireylerde en az iki kat daha fazla olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Klinik olarak hastalık şiddetinin de sigara kullanımıyla arttığı gözlemlenmiştir [63,64].

Belirgin olmamakla birlikte psoriasis ve alkol kullanımı arasında ilişki olduğu belirtilmiştir. Psoriatik bireylerdeki karaciğer anormallikleri alkol kullanımı faktörüne yönelimi arttırmıştır. Alkol kullanımına bağlı gelişen sirozun psoriasise sıkça eşlik etmesinin yanısıra alkole bağlı olmayan siroz vakalarında bu durum seyrek görülmüştür. Sonuç olarak psoriasis vulgarise alkolün doğrudan olumsuz etkisi olmadığı ancak dolaylı olarak negatif etki oluşturduğu kanısına varılmıştır [4,62].

2.5. Patogenez

Psoriasis Vulgaris, otoimmün bir hastalık olup T hücrelerinden tip 1 sitokin üretenleri patogenezinde bulunduran, kalıtsal ve çevresel etkenlerin yanısıra immünolojik faktörlerin de dahil olduğu kombine bir dermatoz olarak bilinmektedir [1-7,11,65-70].

Yapılan bir çok çalışma T lenfositlerinin psoriasis patogenezinde kritik rollere sahip olduğunu göstermiştir. Psoriatik olmayan bireyden izole edilen kemik iliğinin psoriatik bireye nakli gerçekleştirildiğinde hastalığın iyileşmesi ve çalışma ters şekilde tekrar edildiğinde psoriatik olmayan bireyde hastalığın oluşması, bağışıklığı düşürülmüş farelere psoriasisli derinin nakledilmesi ve otolog periferik lenfositlerin aktarılmasıyla farelerde psoriasis gelişimi gözlenmesi ve sonrasında IL-2 reseptörü bulunduran aktif T lenfositlerini apoptosise yönelten bir füzyon proteini olan DAB389IL-2 uygulamasıyla psoriatik deride T lenfositlerin yok olması ve psoriasis lezyonlarının iyileşmesi, T lenfositlerin bu anahtar rolünü destekleyen önemli çalışmaları oluşturmaktadır [67,71,72].

Psoriatik vakalardaki fenotipik farklılaşmalara sebep olabilen T hücreleri, psoriasisli deriye migrasyon ve salgıladığı sitokinlerle bağışıklık zincirinin büyümesini sağladığında bunu gerçekleştirebilmektedir.

T hücreleri, antijen bulunduran spesifik hücre reseptörlerine bağlanarak aktif hale gelmektedir. LFA-3 (Lenfosit Fonksiyonel Antijen-3), T hücrelerinde bulunan CD2 reseptörüne bağlanırken, ICAM-1 (interselüler adezyon molekülü-1), T hücrelerindeki LFA-1 reseptörüne bağlanmaktadır. ICAM-1, antijen açığa çıkaran

hücresinin reseptörü olarak tanımlanmaktadır. Antijen açığa çıkaran hücrede MHC-I ya da MHC-II kompleksinde yer alan antijen, T hücrelerindeki spesifik reseptöre bağlanmakta, tüm bu durum “antijene özgü aktivasyon” olarak adlandırılmaktadır. Bununla birlikte, bağımsız aktivasyon sağlayan birtakım etkileşimler de T hücreleri ve antijen sunan hücre arasında gerçekleşmektedir. Son basamağın meydana gelmediği durumda aktivasyon gerçekleşmemekte ve bu olaya “anergi” denmektedir [11,71].

Psoriasis için aktivasyonu başlatan antijenin kimliği ile ilgili net bir bulgu yoktur [73]. Aktifleşmiş T hücrelerinin deri dokuya migrasyonu, damar endotel hücreleriyle bazı etkileşimler sonucu gerçekleşebilmektedir. Hücreler, damar yoluyla bağ dokuya ve oradan deriye ulaşabilmektedir [11,71].

Psoriatik derilerdeki lezyonlarda ve lezyonsuz vakalarda endotelde reseptör artışı saptanmıştır [73]. Deri dokuya migrasyon gerçekleştiren T hücrelerinde CD4 ve CD8 bir arada tespit edilmiş, aktivasyon adımı T hücrelerinin spesifik reseptörü olan IL-2, HLA-DR gibi belirteçler ekspres halde saptanmış ve yoğun şekilde tip 1 sitokin salgıladıkları gösterilmiştir. IL-2, IFN- γ ve TNF- α 'dan oluşan bu sitokinler, derideki hücrelere sinyal oluşturmakta ve bu durumun daha çok sitokin salınmasıyla sonuçlanmasına, akabinde psoriatik plakların oluşmasına sebep olmaktadır [73].

T hücrelerinin aktif hale gelmesi ve artmasıyla beraber keratinositler de aktif hale gelmektedir. 28 ila 30 gün arasında gerçekleşen epidermal döngü dönemi normal seyrinin dışına çıkıp 3-4 güne kadar inmektedir. Bunun bir sonucu olarak büyüme evresine geçen germinatif hücrelerdeki oranın %60 gibi değerlerden %100'e çıkabildiği görülmüştür. Keratinositlerin yalnızca bariyer görevi üstlenmediği, bunun yanısıra kritik immünolojik işlevleri olduğu saptanmıştır. Psoriasis lezyonları incelendiğinde, hastalığın gelişiminde tip 1 sitokin ürettiği anlaşılan T hücrelerinin stimüle edilmemesinin keratinositler yoluyla sağlanabilmesi, psoriasis inflamasyonunda kronikleşme durumunu bir nebze açıklamaktadır [65].

T hücrelerine antijen sunulmasında işlevi olan dendritik hücreler aynı zamanda immün yanıtın yönünü belirlemektedir. Psoriatik doku bozukluklarında bol miktarda

bulunduğu saptanan dendritik hücrelerin, hastalığın gelişimiyle birlikte sayıca arttığı ve TNF- α ürettiği belirlenmiştir [67].

Psoriasis lezyonlarının erken evresinde, epidermal bölgede bol miktarda nötrofil bulunmaktadır. Ancak ileri evredeki psoriatik lezyonlarda nötrofil sayısının az olduğu belirlenmiştir. Bu durum, psoriasisın ortaya çıkmasında nötrofillerin önemli işlevleri olabileceğini düşündürmüştür. Nötrofillerin, lökosit elastaz enzimleri yoluyla keratinosit artışı sağladığı ve epidermisteki antijenlerin sunumunu desteklediği, yapılan çalışmalarla bildirilmiştir [67].

Patogenezdeki en kritik sitokinlerden biri olan TNF- α en çok makrofajlar tarafından üretilmektedir. Antijen açığa çıkarma işlevine sahip olan bu hücreler, psoriatik doku bozukluklarında bazal membranın altındaki ilk kısımda bulunmaktadır. IL-6 ve IL-8 üreterek keratinositleri stimüle ettikleri bilinmektedir [68].

İmmünregülatör hücreler tarafından üretilen ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarını hücrelerarası etkileşimle sağlayan moleküller kemokinler ve sitokinler olarak bilinmektedir. Psoriatik doku bozukluklarında, aktifleşmiş T hücrelerince üretilmiş olan tip 1 sitokinler yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Tip 1 sitokinler; IL-1, -6, -8, -12, TNF- α , IFN- γ ve IL-23, -17, -20, -18 olarak bilinmekte olup, psoriasisite kronik inflamasyona ve keratinosit artışına sebep olmaktadır [67]. IGF-I(İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I), psoriasis patogenezinde kritik olan bir başka sitokin olarak bulunmuştur. Keratinositleri uyararak proliferasyonunu kolaylaştırdığı, bunun da psoriasis epidermisinde hiperproliferasiyona sebep olabileceği belirtilmiştir [65].

2.6. Tedavi

Psoriasis vulgaris, iyileşmenin tam olarak gerçekleşemediği ve nükseden bir hastalık olarak bilinmektedir. Hastalığı tetikleyici faktörlerin tedbirinin alınmaması, tedaviyi güçleştirmektedir. Bu durum, psoriatiklerin, travma, ilaçlar ve enfeksiyonlar gibi tetikleyici çevresel etkenler konusunda bilgilendirilmesini gerekli kılmaktadır.

Psoriasisın tedavisinde, hastayla ilgili göz önünde bulundurulması gereken; yaş, cinsiyet, hastalık şiddeti, tedavi geçmişı, tedavinin erişilebilirliği gibi parametreler

önemli kabul edilmiştir. Psoriasis tedavisi, erken evrede hastalığı en hızlı şekilde kontrolde tutmak, hastalığın şiddetini azaltmak, hastanın yaşam kalitesini arttırmak, minimum yan etki, ve mümkün olduğunca uzun süreli remisyon sağlamak gibi amaçları kapsamaktadır [74].

Psoriasisın inflamatuvar bir hastalık olması sebebiyle tedavi yöntemindeki ana hedef anti-inflamatuvar etki oluşturmaktır. DNA sentezini inhibe etmek, hücre bölünmesini baskılamak, epidermisteki turn-over'ı normal seyrine getirmek bu etkiyi desteklemektedir. Hastalık lezyonlarında anlamlı artış veya azalış gösteren immünregülatör hücreler ve salgılanan molekülleri, hastalık tedavisinde immünpatogeneze dikkat çekmiştir [75,76].

Psoriasis vulgaris için; topikal tedaviler, sistemik tedaviler ve fototerapi olmak üzere üç grup tedavi yöntemi bulunmaktadır [75,77].

2.6.1. Topikal Tedavi

Topikal tedavi yöntemleri genellikle ilerlememiş durumdaki psoriatik vakalarda bir tercih olmaktadır. Hastalık şiddetinin fazla olduğu veya özel psoriasis formlarının görüldüğü durumlarda sistematik tedavi gerekmektedir. Tüm psoriatik vakaların yaklaşık %90'ı hafif ve orta düzeyde olduğundan topikal tedaviler, psoriasis tedavilerinin büyük bir kısmını oluşturmaktadır [78]. Kortikosteroidler, keratolitikler, tazaroten, topikal antimetabolitler, vitamin D, antralin, salisilik asit, topikal makrolid, topikal antimikrobiyaller, nemlendiriciler ve immunsupresörler topikal tedavi yöntemleri olarak kullanılmaktadır [79].

2.6.2. Sistemik Tedavi

Hastalık şiddetinin az olduğu vakalarda topikal tedavi yöntemleri kullanıldıktan sonra uzun süreli remisyon sağlanamadığında sistemik tedaviler tercih edilmektedir. Bunun yanı sıra hafif şiddetli psoriasisde topikal tedavi yöntemlerinden olumlu yanıt alınamadığında veya önemli yan etkiler geliştiğinde hastanın duygu durumu, sosyoekonomik durumu ve tedaviler arası risk dengesi göz önünde bulundurularak sistematik tedaviler veya fototerapi uygulanabilmektedir [11]. Eritrodermik psoriasis,

genelizede püstüleri psoriasis, psoriatik artrit, doğrudan sistematik tedavi gerektiren formlardır [1]. Asitretin, siklosporin, metotreksat geleneksel sistematik tedavileri oluşturmaktadır. Leflunomid, sülfosalazin, mikofenolat mofetil, fumarik asit esterleri, tiyoguanin, takrolimus, azotiopürin ve hidroksiüre ikincil ajanlar olarak kullanılmaktadır. Biyolojik ajanlar ise infliximab, etanercept, adalimumab olarak adlandırılan TNF- α antagonistlerinden oluşmaktadır. Alfacept, T lenfositleri ya da antijen açığa çıkaran hücreleri hedefleyen bir ajan olarak bildirilmiştir [1].

2.6.3. Fototerapi ve Fotokemoterapi

İyonize olmamış elektromanyetik radyasyonun tedavi amaçlı kullanılması, fototerapi olarak adlandırılmaktadır. İyonize olmayan radyasyonun fotosensitize ajanlarla bir arada kullanılmasına ise fotokemoterapi denilmektedir [80]. Bu tedavi yöntemleri etkilerini, apoptozisi indükleyerek göstermektedir. Bunun sonucu olarak Th1 immün yanıtı Th2 immün yanıtına çevrilmektedir [77]. Psoriasisde kullanılan fototerapi yöntemleri arasında UVB, darbant UVB (db UVB) ve PUVA yer almaktadır. Bu yöntemler topikal veya sistematik ajanlarla kullanılabilceği gibi tek başına da tercih edilmektedir [80]. Hastalığın tedavisinde fototerapi ve fotokemoterapinin yanısıra excimer lazer, fotodinamik tedavi ve klimatoterapi gibi yöntemler de uygulanabilmektedir.

3. İNFLAMASYON

Fiziksel, kimyasal veya biyolojik olarak gerçekleşebilen ve vücutta negatif etkileri olan uyarılara karşı vücudun oluşturduğu tepki, inflamasyon veya yangı olarak adlandırılmaktadır. Yangılar, bir dizi reaksiyon zincirinden meydana geldiği için biyolojik ve kompleks bir yanıt olarak değerlendirilmektedir.

Mikrobik enfeksiyonlar ve toksinler gibi zararlı ajanlara karşı oluşturulan bu yanıtlar, proinflamatuvar olan sitokinler tarafından organize edilmektedir. Bu sitokinler, kemokinler ve adezyon moleküllerinin üretim ve salınımında önemli bir işleve sahip olup iyileşme sürecini başlatmaktadır. Zararlı olan bu eksternal ajanların etkisiz hale getirilmesi için makrofajlar, nötrofiller ve dendritik hücrelerin de harekete geçtiği bildirilmiştir.

Proinflamatuvar sitokinler ve antiinflamatuvar sitokinler, endotelial hücreler ve lökositler tarafından inflamasyonun regüle edilebilmesi için üretilmektedir. TNF- α , IL-6 ve IL-1 β , proinflamatuvar sitokinlerden olup, kronik veya akut inflamasyonun geliştiği vakalarda önemli rol oynamaktadır [18,19].

Zararlı uyarının etkisiz hale getirilmesi ve vücudun normal fonksiyonlarına dönmesiyle inflamasyon sonlanmaktadır. Çünkü İnflamasyonun temel hedefi vücudun normal fonksiyonlarını koruyabilmesini sağlamaktır. İnflamatuvar yanıtın gereğinden fazla olması, zararlı uyarı ortadan kalktıktan sonra devam etmesi veya normal doku ve çevresel uyarılara yönlendirilerek uyumsuz bir yanıt oluşması hastalığa sebep olmaktadır [18,22,81].

4. LİPOKSİN A4

Lipoksinler(LX), araşidonik asitten (AA) sentezlenmekte olan, etkin şekilde antiinflamatuvar ve immünregülatör işlevlere sahip, biyoaktif ve lipid yapıdaki medyatörler olarak tanımlanmaktadır ve ilk defa insan lökositlerinden izole edilmiş oldukları bilinmektedir. Bu dizinin temel bileşenleri olan LXA4 ve LXB4, kuvvetli antiinflamatuvar işlevleri sayesinde, inflamasyon, enfeksiyon ve travma uyaranlarına yanıt olarak ortaya çıkmaktadır [20,82]. LX'lerin, etkin endojen antiinflamatuvar olduklarını, lökositler aracılığı ile gelişen inflamasyonu inhibe etmesi, ödemleri geriletmesi ve apopitotik lökositleri fagositoz yapan hücrelerle uzaklaştırması yapılan çalışmalarla desteklenmektedir [22-24].

5-LO ve akabinde 12-LO veya 15-LO enzimlerinin katalizör olarak yer aldığı reaksiyonların ürünü olan LX'ler, hücre-hücre etkileşimleri sırasında ortaya çıkmaktadır. Aspirinlerin asetillemesi sonucu oluşan COX-2 ve 5-LO'in katalizör olarak art arda katıldığı tepkimelerle lipoksinlerin karbon 15 epimerleri olan 15-epi-LXA4 ve 15-epi-LXB4 üretilmektedir [84].

Lipoksinler, farklı tip hücrelerdeki farklı LO'ların, molekül formdaki oksijenin araşidonik asitteki farklı karbonlara bağlanması sonucunda sentezlenmektedir [84].

LX biyosentezinin ikinci yolağında ise damar yolunda 5-LO ürünü olan LTA4, trombositler tarafından hızlı bir şekilde alınmakta ve 12-LO ve 15-LO enzimlerinden biri yoluyla LX'e çevrilmektedir. LTA4'ün, hücre içinde ve hücre-hücre etkileşimiyle sağlanan eikonazoid biyosentezde ikincil göreve sahip elaman olduğu anlaşılmıştır [84]. Trombositler ve nötrofiller arasındaki etkileşim evresinde LTA4'ün farklı yollarla farklı ürünlere dönüştüğü ve bunların 12-LO ile LXA4 ve LXB4'e dönüşüm, nonenzimatik hidrolizi, LTA4 hidrolaz ile LTB4'e dönüşüm ve LTC4 sentaz ile LTC4'e dönüşüm şeklinde ayrıldığı bildirilmiştir. LT'den LX oluşum miktarı inflamasyon gelişiminde hücre tarafından oluşturulan antiinflamatuvar yanıtta önemli role sahiptir [84].

LX'lerin üretiminde aspirinin ve COX-2 ile 5-LO enzimlerinin yer aldığı üçüncü ve kritik bir yolun daha var olduğu anlaşılmıştır [85]. Sitokinlerin, hipoksinin ve bakteriyel enfeksiyonların uyaranlarına yanıt olarak endotelial ve epitelyal hücrelerde COX-2 ekspresyonunda artış olduğu belirlenmiştir. Aspirinin COX-2'yi asetillelediği ve prostanoid yerine AA'dan 15R-HETE sentezlemek için katalizörlük etkinliğini değiştirdiği saptanmıştır. Oluşan 15R-HETE'nin lökositlerin 5-LO'nun katalizlediği reaksiyonla 15-epi-LXA4 ve 15-epi-LXB4'e çevrildiği anlaşılmıştır.

Hücelere ve ortamda etkinliği olan enzimlere bağlı olan LX'lerin sentezinin sitokinler tarafından düzenlendiği belirlenmiştir [84]. LX'ler stimuluslara yanıt olarak olarak hızlı bir şekilde sentezlenmekte olup etkisini lokal olarak göstermektedir. Sonrasında hemen enzimatik yolla inaktif hale getirilmektedir. İnaktivasyon aşamasında LXA4, 15-okso LXA4'e dönüşmekte ve ardından keton grubuna yakın çift bağın indirgenmektedir [86]. Farelerde, 15-okso-LXA4 üretildiği ve bunun LXA4 tarafından gerçekleştirildiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu durum, farelerle insanlar arasında, LXA4 inaktivasyonu için ortak bir yol izlendiğini göstermektedir [87].

LX'lerin nötrofiller üzerinde de nötrofil kemotaksisini inhibe etmek, epitelyal hücreler arasından nötrofil transmigrasyonunu inhibe etmek ve nötrofilin endotelial hücrelerle adezyonunu inhibe etmek gibi etkileri bulunmaktadır [88].

5. PROKALSİTONİN

Prokalsitonin(PCT), kalsitonin öncü molekülü olan ve tiroit bezinde bulunan parafoliküler C hücreleri tarafından üretilip salınan bir protein olarak bilinmektedir.116 aminoasitlik bir dizilime sahip olup, kendi bünyesindeki 32 aminoasitlik dizilimi olan kalsitoninin prohormonu olması sebebiyle prokalsitonin olarak adlandırılmıştır ve kalsitonin ile eşdeğer sayılmaktadır [25-27].

PCT'in normal şartlar altında serum değeri oldukça düşüktür ancak inflamasyon, enfeksiyon ve sepsis durumlarında bu değer artmaktadır. Bu sebeple de tanı için işaretleyici olarak önem taşımaktadır. Enfeksiyon ve inflamasyon sırasında pankreas, akciğer ve karaciğer gibi organlarda da PCT sentezlendiği bilinmekte olup bu sentezlerin nasıl koordine olduğu konusu henüz net değildir [28,29].

PCT'nin normal serumdaki referans aralığı 0-0,5 ng/ml olarak belirlenmiştir. TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi medyatörler tarafından inflamasyon ve ciddi bakteriyel enfeksiyonlara immün bir yanıt olarak üretimi sağlanmaktadır. Bunun bir sonucu olarak; PCT serum seviyesi ile enfeksiyon ve inflamasyonun etki alanı ve şiddeti arasında oldukça anlamlı bir ilişki olduğu açığa çıkmıştır.

INF- γ (interferon gamma), viral enfeksiyonlar esnasında artarken PCT üretimini baskılamaktadır. Bu olay; viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayrımı için PCT seviyesinin önemli olabileceğine dikkat çekmiştir [89].

PCT'in, sistemik inflamasyonlardaki yanıtının CRP ile benzerlik gösterdiği bulunmuştur. Bölgesel olan bakteriyel enfeksiyonlarda PCT serum seviyesinin bir miktar arttığı, virüslerin yol açtığı enfeksiyonlarda bir değişiklik görülmediği, septik şok vakalarında ise oldukça yüksek değerlere ulaştığı Hatheril ve ark.82 tarafından yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Galstian ve ark.81 tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise PCT serum düzeylerinin, bakteriyel enfeksiyonlar esnasında yoğun bakım hastalarında belirgin şekilde yükseldiği ancak viral enfeksiyonlarda değişmediği saptanmıştır.

İnflamasyon gelişiminin üzerinden dört saat geçmesinden sonra yükselmeye başlayan PCT değeri, altı saat içinde pik yapmaktadır ve inflamasyon kontrol altına alındığında hızlı bir şekilde normal referans aralığına inmektedir [90]. Antibiyotik tedavisine başlama veya başlamama kararını vermek için kritik kabul edilen serum PCT seviyesi, klinik olarak ilk 48 saatte seri olarak belirlenmektedir [30].



6. YÖNTEM

Bu çalışma, Kastamonu Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Genetik ve Biyomühendislik Anabilim Dalı'nda Ağustos 2018'de, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.03.2018 tarihinde 4/24 karar no ile onay alınarak Kastamonu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün KÜBAP-03/2017-40 No'lu desteği ile gerçekleştirildi. Çalışmada, hasta grubu olarak Kastamonu Devlet Hastanesi Cildiye polikliniğine başvuran, yaşları 18-70 arasında değişen, Psoriasis Vulgaris tanısı alan 18 kadın ve 22 erkek olmak üzere toplam 40 hastadan ve kontrol grubu olarak yine aynı bölgede yaşayan benzer etnik köken, yaş ve sosyokültürel özelliklere sahip, genel sağlık kontrolü amacıyla polikliniğe başvurmuş, psoriasis kriterlerini taşımayan 26 kadın ve 14 erkek toplam 40 kişiden, araştırma amaçlı olarak elde edilen ve -80°C'de bekletilen serum örnekleri kullanıldı. Hasta grubunda araştırmaya dahil edilme kriterleri olarak başka bir enfektif hastalığın bulunmaması ve sistematik bir tedavi alınmıyor olunması, kontrol grubunda ise herhangi bir enfeksiyon ve inflamasyon bulunmaması ve malignensi durumu olmaması dikkate alındı. Hasta ve kontrol grubundaki olguların kan alma sırasında yaşı, cinsiyeti, hastalık şiddeti bulguları kaydedilmiştir. Araştırma, psoriasis vulgarisli hastalarda LXA4 ve PCT düzeylerinin değerlendirildiği bir vaka-kontrol çalışmasıdır.

6.1. Laboratuvar Çalışması

Serum LXA4 ve serum PCT düzeylerinin ölçümü ELISA yöntemi ile "Human LXA4 ELISA Kit" ve "Human PCT ELISA Kit" kullanılarak üretici firmanın prosedürü doğrultusunda gerçekleştirildi.

Ölçüm için öncelikle -80 ° C'den çıkarılan örnekler önce -20° C'ye daha sonra +4° C'ye alınarak serumların kademeli olarak çözünmesi sağlandı. Çözünme aşaması gerçekleşikten sonra her tüpe 150 ul standart diluent eklendikten sonra; stok standart tüpünden 150 ul seri dilüsyon ile dağıtıldı ve her aşamadan önce pipetaj yapılarak eşit dağılması sağlandı. Yıkama işlemi için; 30X yıkama solüsyonu distile su ile 1X olacak şekilde dilue edildi ve yıkama aşamalarında bu solüsyon kullanıldı. Çalışmaya

başlamadan önce tüm gerekli reaktifler hazırlandı ve hazırlanan standart tüplerinden belirlenen kuyulara 50 µL standart eklendi. Örneklerin test edileceği kuyulara 40 µL sample diluent eklenerek aynı kuyulara 10 µL örnek eklendi ve blank olarak belirlenen kuyu boş bırakıldı. Plate, bir sealer ile kapatılarak ve 37 ° C'de 45 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında tüm kuyulardaki örnekler aspire edildi. 250 µL yıkama solüsyonu ile beş kez yıkama yapıldı. Beşinci yıkama sonrasında plate bir filtre kağıdı üzerine ters çevirilerek kalan yıkama solüsyonundan arındırıldı. Blank kuyusu dışındaki tüm kuyulara 50 µL HRP-Konjugat saptama antikoru eklendi. Plate, yeni bir sealer ile kapatıldı ve 37 ° C'de 30 dakika inkübe edildi. Yıkama işlemi, inkübasyon adımından sonraki gibi beş kez tekrarlandı. Her kuyuya 50 µL kromojen A çözeltisi ve arkasından 50 µL bir kromojen B çözeltisi eklendi. Hafifçe karıştırıldı ve 15 dakika boyunca 37 ° C'de inkübe edildi. Bu aşama ışıktan korundu. İnkübasyon sonrası her kuyuya 50 µL stop solution eklendi. Kuyulardaki rengin maviden sarıya değişimi gözlemlendi. Optik Yoğunluğu (O.D.), 450 nm'de Multiskan™ GO Microplate Spectrophotometer (Thermo Scientific™) kullanarak okuma yapıldı.

6.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi MATLAB programı sayesinde yapıldı. İstatistiksel analiz yapılırken, veriler için ortalama, standart sapma (Ss), korelasyon katsayısı ve p-değerleri bulunmuştur. Erkek hasta ve kadın hasta sayısı eşit olmadığı için analizin anlamlı olması için LPXA4 ve PCT analizinde tüm hasta sayısı (erkek+kadın) olarak kullanılmıştır. Verilerin korelasyon ilişkisini incelemeye Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. p değerinin 0,05'den küçük olduğu durumlar anlamlı olarak kabul edildi. Veriler arasında analiz yapılırken Polinom eğrisi uydurma (polynomial curve fitting) da 1. derece denklem kullanılmıştır.

7. BULGULAR VE TARTIŞMA

Tablo 7.1. Hasta ve kontrol grubundaki serum PCT prevalansı

Grup (PCT miktarı)	Ortalama±Ss		p
Kontrol	431,5±925,65		0,3853
Hasta	574,25±1007		

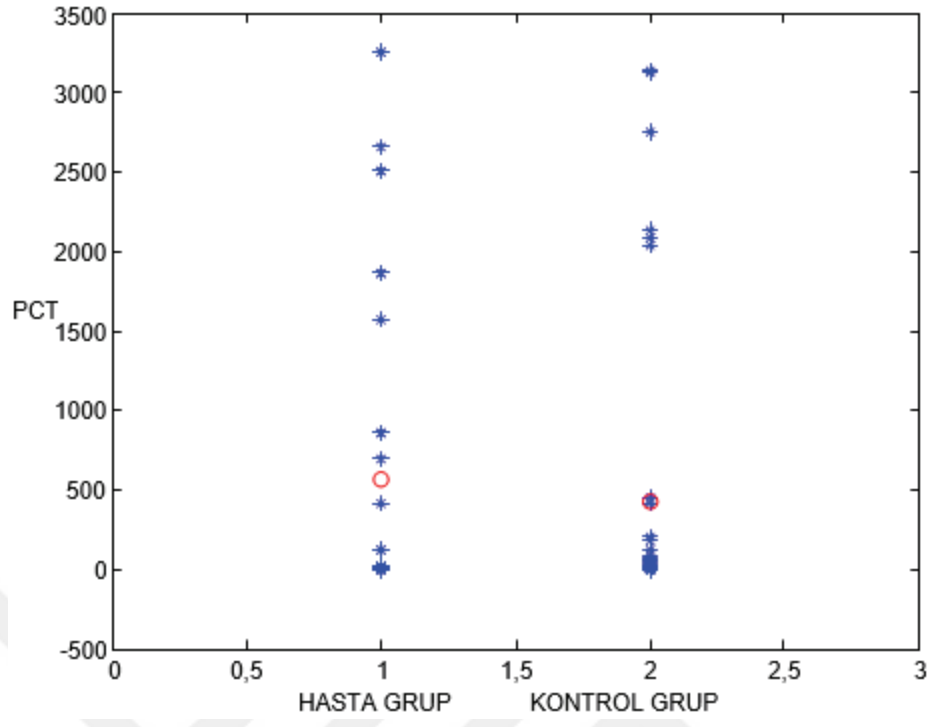
Tablo 7.2. Hasta ve kontrol grubundaki serum LPXA4 prevalansı

Grup (LPXA4 miktarı)	Ortalama±Ss	p
Kontrol	36,19±70,04	0,08
Hasta	55±83	

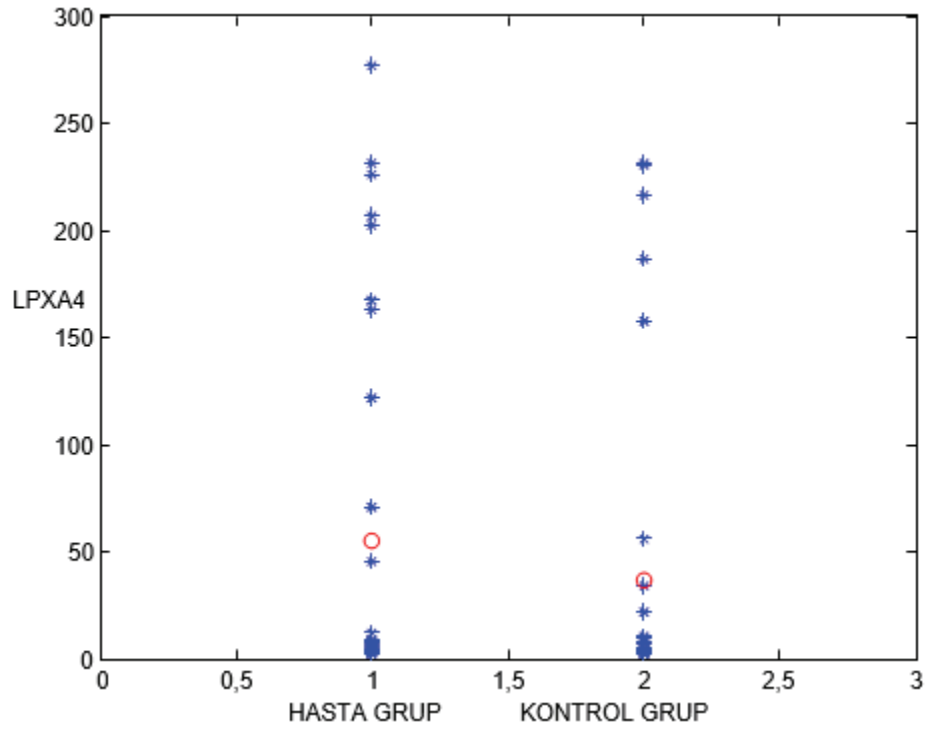
Tablo 7.3. Hasta grubundaki PASİ ve hastalık şiddeti prevalansları

Grup (hasta)	PASİ	Ortalama±Ss (Serum Miktarı)	p
PCT	2,1±27,6	574,25±1007	0,2
LPXA4	2,1±27,6	55±83	0,3

Hasta ve kontrol gruplarındaki serum PCT ve serum LXA4 prevalans değerleri Tablo 7.1 ve Tablo 7.2’de, pasi ve hastalık şiddeti prevalans değerleri Tablo 7.3’de gösterilmiştir.

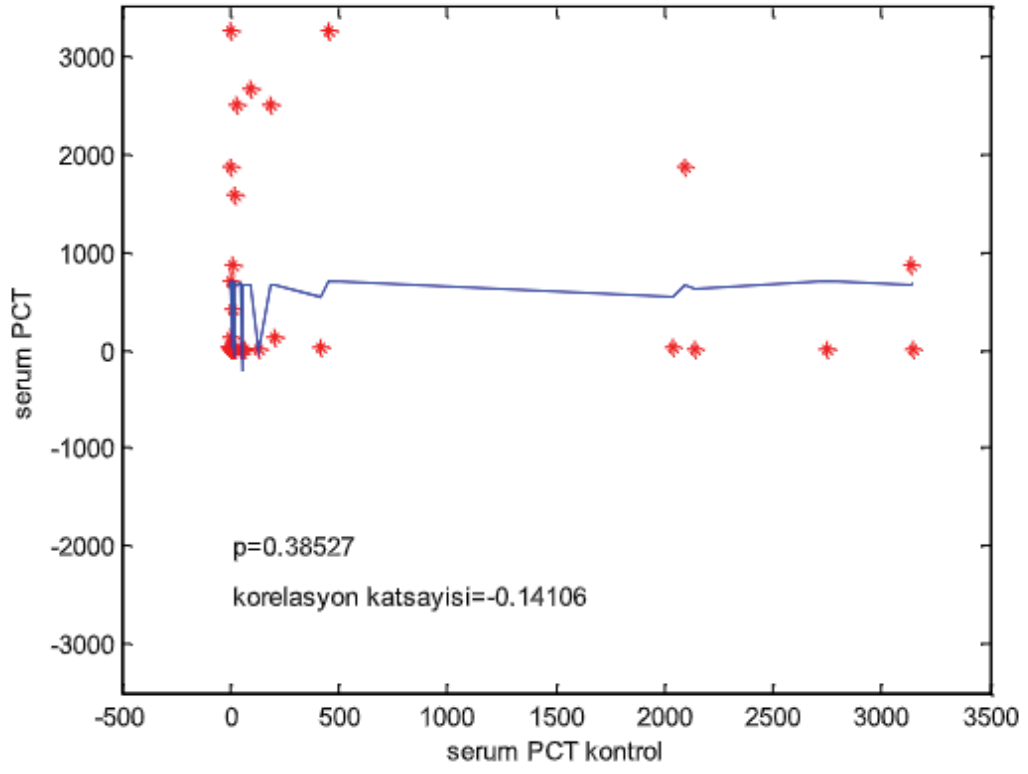


Şekil 7.1. Hasta ve kontrol grubundaki PCT düzeylerinin karşılaştırılması

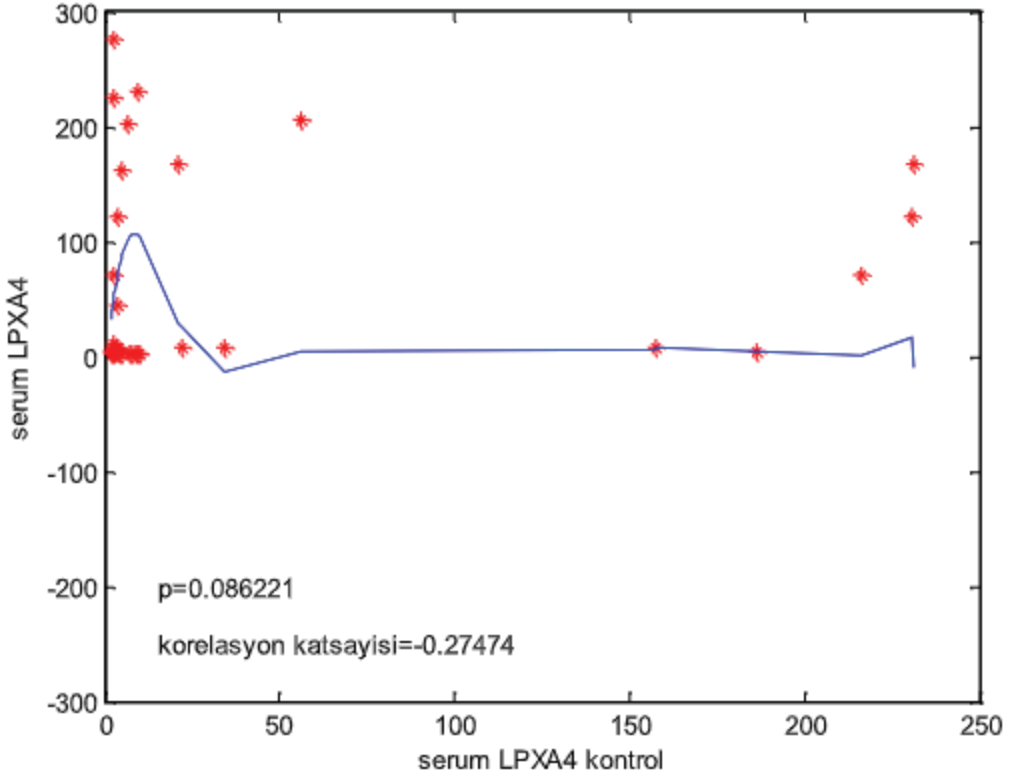


Şekil 7.2. Hasta ve kontrol grubundaki LPXA4 düzeylerinin karşılaştırılması

Bu grafikte, hasta ve kontrol grubundaki 40 hastanın serum değerleri (ng/L) gösterilmektedir. İlk sütunda hasta, ikinci sütunda kontrol grubu bulunmaktadır. Bu iki grubun kendi içerisindeki ortalama değerleri, kırmızı daire olarak gösterilmiştir. Her iki grafikte de, gerek hasta, gerek kontrol grubu olsun, verilerin standart sapmasının çok yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Bu da veriler arasında yüksek farkların olduğunu ortaya koymaktadır. Bu verilerle ilgili ortalama ve standart sapma değerleri Şekil 7.1. ve Şekil 7.2.'de verilmektedir.

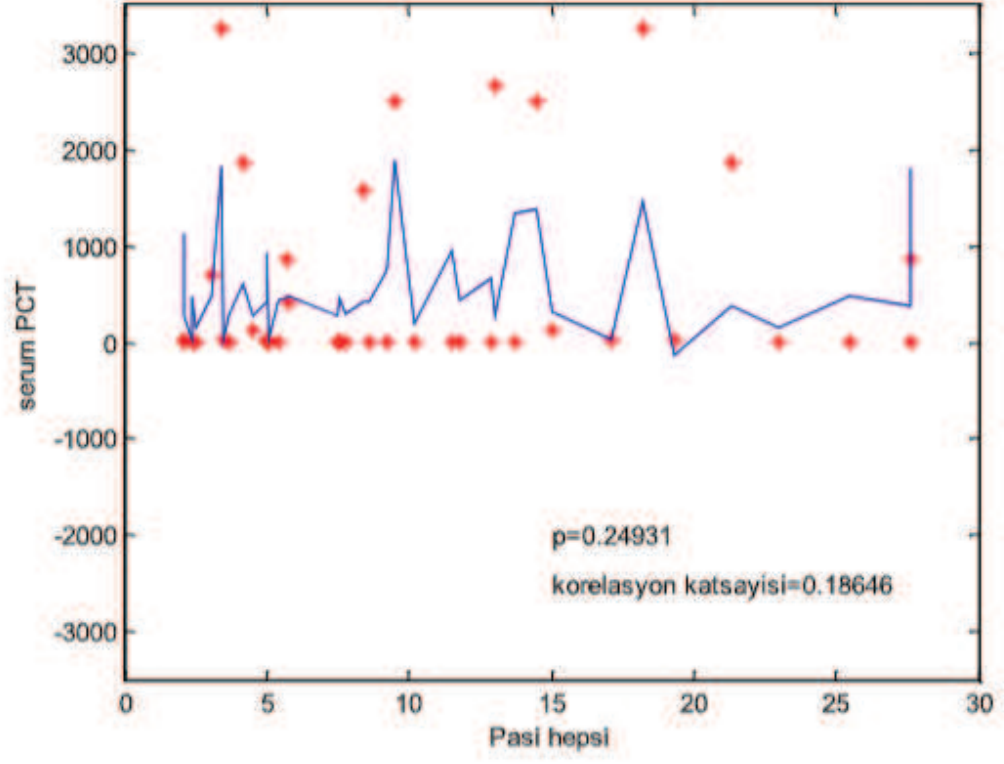


Şekil 7.3. Kontrol ve hasta değerleri için korelasyon grafiği

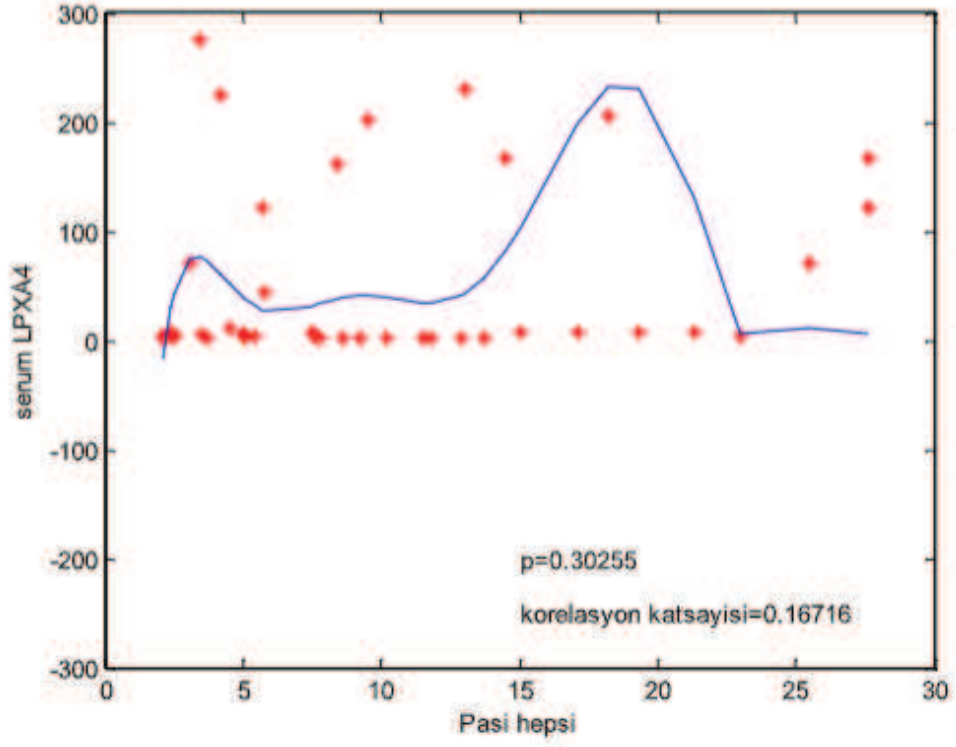


Şekil 7.4. Kontrol ve hasta değerleri için korelasyon grafiği

LPXA4 ve PCT değerlerinin, Şekil 7.3 ve Şekil 7.4'te hasta ve kontrol gruplarındaki değerlendirilmesinde, korelasyon grafiklerinde, veriler arasındaki değişkenliğin çok fazla olduğu 4. derece polinom oluşturulurken görülmüştür. Bu iki veri setinin korelasyon katsayılarına bakıldığında, -0,14 ve -0,27 bulunmuştur ve p-değerleri de 0,05'den büyüktür. Bu iki veriye bakarak, kontrol ve hasta grupları için LPXA4 setinde negatif korelasyonun daha yüksek olduğu söylenebilir. Ama genel bakışta, iki grafik için de korelasyon anlamlı değildir.



Şekil 7.5. Pasi ve PCT değerleri için korelasyon grafiği



Şekil 7.6. Pasi ve Lipoksin A4 değerleri için korelasyon grafiği

Şekil 7.5 ve Şekil 7.6'daki LPXA4 ve PCT korelasyon grafiklerinde, Pasi ve serum (ng/L) değerlerinin değerlendirilmesinde, korelasyon katsayısı değerleri 0'a yakın ve p değerlerinin de 0,05'den büyük olduğu görülmüştür. Dolayısıyla pasi ve serum değerlerinin arasında korelasyonun anlamlı olmadığı sonucu çıkarılabilir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamızda PCT ve LXA4 düzeyleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı bulunmadı ($p=0,38$ ve $p=0,08$). PCT ve LXA4 serum düzeyleri ile PASI (hastalık şiddeti) arasında da bir ilişki bulunamadı ($p=0,2$ ve $p=0,3$). İstatistiksel olarak LXA4 düzeylerinde PCT düzeylerine nazaran daha düşük prevalans elde edilmesine karşın, bu düşüklük anlamlı bir değer değildir. Çünkü her iki durumda da prevalans 0,05 değerinden yüksek hesaplanmıştır.

Bu çalışma, psoriasis vulgarisli hastalarda LXA4 ve PCT düzeylerinin belirlenmesi, düzeylerin hastalık şiddetiyle korelasyonuna bakılması ve hastalıkla bu etkin antiinflatuar medyatörlerin ilişkili olmadığını göstermesi açısından literatürde bir ilk olma özelliğini taşımaktadır.

LXA4 ve PCT değerlerinin psoriasis vulgaris için anlamlı olmaması başka bir antiinflatuar hastalık için anlamlı olmayacağı anlamına gelmemektedir. Özellikle LXA4, etkin antiinflatuar ve immünregülatör olduğu için, inflamasyonun geliştiği başka bir hastalıkla ilişkili olabilir. Aynı düşünce PCT için de geçerli olup bu özel medyatörlerin endojen olması sebebiyle farklı inflamatuvar hastalıklarda tekrar çalışılabileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

- [1] Gülekon A, Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Dermatoloji'de. Eds. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 745-756.
- [2] Menter A, Smith C, Barker J. Psoriasis. Oxford, Health Press Limited, 2004; 7-60. Lebowitz M. Psoriasis. Lancet 2003; 361: 1197-1204.
- [3] Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. 2. Baskı. Berlin, Springer-Verlag, 2000; 585-607.
- [4] Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6. Baskı. New York, McGraw-Hill, 2003; 407-427.
- [5] Griffiths CEM, Camp RDR, Barker JNWN. Psoriasis. Rook's Textbook of Dermatology'de. Eds. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 7. Baskı. Oxford, Blackwell-Science, 2004; 35.1-35.69.
- [6] van de Kerkhof PCM. Psoriasis. Dermatology'de. Eds. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP ve ark. London, Mosby, 2003; 125-149.
- [7] Odom RB, James WD, Berger TG. Psoriasis. Andrew's Diseases of the Skin Clinical Dermatology'de. Eds. JD William, Berger TG, Elston DM. 10. Baskı. Philadelphia, WB Saunders, 2006; 191-205.
- [8] Aydemir EH: Psoriasis ve Benzeri Dermatozlar. Ed: Tüzün B, Kotogyan A, Aydemir EH, Baransü O. Dermatoloji İkinci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1994; 315-332.
- [9] Ferrándiz C, Carrascosa J, Boada A. A new era in the management of psoriasis? The biologics: facts and controversies. Clin Dermatol. 2010; 28: 81-88
- [10] Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6th ed. New York: Mc Graw Hill, 2003; 1:407-427.
- [11] Lebowitz M. Psoriasis. Lancet 2003; 361: 1197-204.
- [12] Stern RS. Psoriasis. Lancet 1997; 350: 349-53.
- [13] Gürer MA, Gökalg H. Psoriasis ve obezite. Türkderm 2012; 46: 3-6.
- [14] Koç E, Yeşil E. Epidemiyoloji. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1.ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s.1-2.

- [15] Gerkowicz A, Pietrzak A, Szepietowski JC, Radej S, Chodorowska G. Biochemical markers of psoriasis as a metabolic disease. *Folia Histochem Cytobiol* 2012; 50: 155-70.
- [16] Bologna J L, Jorizzo J L, Rapini P R. Psoriasis. Van de Kerkhof P C M, Schalkwijk J N: *Dermatology* Mosby, Elsevier second edition pp.2008.115-134.
- [17] Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, Volk H D, Sterry W, Wolk K (2007): Immunopathogenesis of psoriasis *Experimental Dermatology*, 16, 779-798
- [18] Kumar V, Abbas AK, eds. Acute and Chronic Inflammation. In: Robbins and Cotran Pathologic Basic of Disease. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc, 2010: 43-78.
- [19] Lee DCW and Lau ASY (2011). Effects of Panax ginseng on Tumor Necrosis Factor- α -Mediated Inflammation: A Mini-Review. *Molecules*, 16, 2802- 16.
- [20] Serhan CN, Hamberg M, Samuelsson B. Trihydroxytetraenes: a novel series of compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 118: 943-49.
- [21] Fiore, S. and Serhan, C.N. "Formation of lipoxins and leukotrienes during receptor-mediated interactions of human platelets and recombinant human granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-primed neutrophils. *J. Exp. Med.* 1990, no.172, pp 1451-1457.
- [22] Serhan CN. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;73(3-4):141-62.
- [23] Serhan CN. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin biosynthesis: an update and role in anti-inflammation and pro-resolution. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002;68-69:433-55.
- [24] Kantarci A, Van Dyke TE. Lipoxins in chronic inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(1):4-12.
- [25] Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett* 1984; 167: 93-97
- [26] Petitjean S, Assicot M. Etude de l immunoreactivite calcitonine-like au cours des Processus infectieux Diplome d etudes approfondies de biotechnologie Université Paris 1993; V: 1-29
- [27] Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38:483-93.

- [28] Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous Expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 396-404.
- [29] Nijsten MW, Olinga P. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000; 28:458-61.
- [30] Georgopoulou AP, Savva A, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *J Crit Care* 2011;26:331-7.
- [31] Güneş AT, Altın D. Psoriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Jnt Med Sci* 2005; 1: 1-4.
- [32] Stüttgen G. History of treatments. *Clin Dermatol.* 1997; 15: 693-703
- [33] Holubar K. Psoriasis-100 years ago. *Dermatologica.* 1990; 180: 1-4
- [34] Lyell A. Leprosy and psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 16: 620-622
- [35] Ay Temelli B. Tırnak tutulumu olan ve olmayan psoriasis olgularında altekstremitte venöz sisteminin doppler ultrasonografik incelenmesi (Uzmanlık Tezi). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2007.
- [36] Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the Sociodemographic and clinical features of turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol.* 2002; 41: 220-224
- [37] Melski JW, Stern RS. The separation of susceptibility to psoriasis from age at onset. *J Invest Dermatol.* 1981; 77: 474-481
- [38] Henseler T. The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37: 1-12
- [39] Van Steensel MAM, Steijlen PM. Genetics of psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26: 321-326
- [40] Capon F, Trembath RC, Barker JNWN. An update on the genetics of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2004; 22: 339-347
- [41] Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RDR, Frodsham A, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet.* 1997; 6: 813-820
- [42] Asumalahti K, Laitinen T, Itkonen-Yatjus R, et al. A candidate gene for psoriasis Near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 533-575

- [43] Yeal CD, Clough RL, Barber RC, et al. Identification of a novel psoriasis Susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS1 and candidate loci. *J Med Genet.* 2001; 38: 7-20
- [44] Helms C, Cao L, Krueger JG, Wijsman EM, Chamian F, Gordon D, et al. A Putative RUNX1 binding site variant between SLC9A3R1 and NAT9 is associated with susceptibility to psoriasis. *Nat Genet.* 2003; 35: 349–356
- [45] Karason A, Gudjonsson JE, Upmanyu R, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Runasdottir EH, et al. A susceptibility gene for psoriatic arthritis maps to chromosome 16q: Evidence for imprinting. *Am J Hum Genet.* 2003; 72: 125–131.
- [46] Fry L. Psoriasis. *Br J Dermatol.* 1988; 119: 445-461.
- [47] Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL. Skin disease associated with *Mallassezia* species. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51: 785-798.
- [48] Eyre RW, Krueger GG. Response to injury of skin involved and uninvolved with psoriasis, and it's relation to disease activity: koebner and 'reverse' koebner reactions. *Br J Dermatol.* 1982; 106: 153–162.
- [49] Fry L, Baker BS. Triggering Psoriasis: The role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007; 25: 606–621.
- [50] Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol.* 2004; 135: 1-8.
- [51] Buwcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: The potential impacts on new therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49: 51-56
- [52] Farr PM, Krause LB, Marks JM, Shuster S. Response Of scalp psoriasis to oralketoconazole. *Lancet.* 1985; 2: 921–923.
- [53] Rosenberg EW, Belew PW. Improvement of psoriasis of the scalp with ketoconazole. *Arch Dermatol.* 1982; 118: 370–371
- [54] Buslau M, Hanel H, Holzmann H. The significance of yeasts in seborrheic eczema. *Hautarzt.* 1982; 40: 611–614.
- [55] Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol.* 2007; 25: 535-546.
- [56] Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin.* 2005; 23: 681-694.

- [57] Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Bakker PM, Cormane RH. Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol Res.* 1983; 275: 181-189.
- [58] Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med.* 1979; 301:555
- [59] Champ RDR. Psoriasis. In: *Textbook of dermatology.* Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL. (eds). (7th ed). Vol.2, Oxford, Blackwell, 1998; 1589-1649.
- [60] Kormeili T, Lowe NJ, Yamanuchi PS. Psoriasis immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies. *Br J Dermatol.* 2004; 15: 3-18
- [61] Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva R. Drug induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2000; 1:159-165
- [62] Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000; 25: 107-117.
- [63] Fortes C, Mastroeni S, Leffondre K, Sampogna F, et al. Relationship between Smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005; 141: 1580-1584
- [64] Huerta C, Rivero E, Rodriguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the General population. *Arch Dermatol.* 2007; 143: 155-220
- [65] Özden MG, Tekin NS. Psoriasis patogenezinde yenilikler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2007; 17: 112-118.
- [66] Erkek E. Psoriasis etyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2008; 1 (Özel Sayı3): 1-15.
- [67] Ergun T. Psoriasis etyopatogenezi. *Türkderm* 2008; 42 (Özel Sayı 2): 18-22.
- [68] Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 563-567.
- [69] Barker JNWN. Genetic aspect of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 321-325.
- [70] Tüzün Y, Engin B. Psoriasis etyopatogenezi. *Dermatose* 2002; 1: 16-19.
- [71] Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 44-50.
- [72] Schleyer V, Landthaler M, Szeimies RM. Novel pharmacological approaches in The treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 1-20.

- [73] De Rie MA, Goedkoop AY, Bos JD. Overview of psoriasis. *Dermatologic Therapy* 2004; 17: 341-349.
- [74] Al-Suwaidan SN, Feldman SR. Clearance is not a realistic expectation of Psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42: 796-802.
- [75] Ermertcan AT, Öztürkcan S. Psoriasis tedavisinde yenilikler. *Dermatose.* 2004; 3: 64-71.
- [76] Çalıkoğlu E. Kundakçı N. Tedavi Ajanlarının Patogenetik Etki Mekanizmaları ve Tedavi Kombinasyonları. *T Klin Dermatoloji.* 2000; 10: 30-36.
- [77] Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008; 169-194.
- [78] Mason J. Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2002; 146: 351-364.
- [79] Kaya TĐ. Psoriyazisin topikal tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2005; 13: 68-73.
- [80] Matz H. Phototherapy for psoriasis: what to choose and how to use: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010; 28: 73-80.
- [81] Serhan CN, Nan Chiang N. Novel endogenous small molecules as the checkpoint controllers in inflammation and resolution: entre'e for resoleomics. *Rheum Dis Clin N Am.* 2004;30:69-95.
- [82] Fiore, S. and Serhan, C.N. "Formation of lipoxins and leukotrienes during receptor-mediated interactions of human platelets and recombinant human granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-primed neutrophils. *J. Exp. Med.* 1990, no.172, pp 1451–1457.
- [83] Mario Romano, Irene Recchia, and Antonio Recchiuti, "Lipoxin Receptors Eicosanoid Receptors and Inflammation" *The Scientific World Journal*, 2007, no.7, pp 1393–1412
- [84] Serhan CN (1999). "Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins." In: Gallin JI & Snyderman R (Editors), *Inflammation. Basic Principles and Clinical Correlates.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- [85] Claria J & Serhan CN, "Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions." *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1995, 92: 9475-9479.
- [86] Serhan CN, Maddox JF, Petasis NA, Akritopoulou-Zanze I, Papayianni A, Brady HR, Colgan SP & Madara JL. "Design of lipoxin A4 stable analogs that block

transmigration and adhesion of human neutrophils.” *Biochemistry*, 1995, 34: 14609-14615.

[87] López-Vicario C, González-Pérez A, Rius B, et al. “Molecular inter-play between Δ^5/Δ^6 desaturases and long-chain fatty acids in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis.” *Gut* 2013;March,<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303179>.

[88] Papayianni A, Serhan CN & Brady HR. “Lipoxin A4 and B4 inhibit leukotriene-stimulated interactions of human neutrophils and endothelial cells.” *Journal of Immunology*, 19

[89] Schuetz, Albrich W, Mueller B. et al. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine* 2011, 9:107.

[90] Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79: 1605-8.